

**A N A L E S**  
**D E L A**  
**R E A L A C A D E M I A**  
**N A C I O N A L**  
**D E F A R M A C I A**

**VOLUMEN 87. NÚMERO 3 (2021) · JULIO - SEPTIEMBRE**  
**ACCESO ABIERTO**







# ANALES

# RANF

REAL ACADEMIA  
NACIONAL DE FARMACIA

REVISTA CIENTÍFICA

AÑO 2021 - NÚMERO 03

DOI: <https://doi.org/10.53519/analesranf>

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

VOLUMEN 87. NÚMERO 3 (2021) · JULIO - SEPTIEMBRE

## SUMARIO

### ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

EFFECTOS PROTECTORES DE LAS PROANTOCIANIDINAS A NIVEL INTESTINAL FRENTE A ESTRÉS TERMOOXIDATIVO POR INGESTIÓN DE ACEITE DE GIRASOL UTILIZADO EN FRITURA  
ROCÍO REDONDO-CASTILLEJO, *ET AL.*

BIOTIN INTERFERENCE IN SEVERAL ELECTRO CHEMILUMINESCENCE IMMUNOASSAYS (ECLIA)  
JOSÉ LUIS MARTÍN-CALDERÓN

BENITO PÉREZ GALDÓS (1843-1920) Y LA SALUD DE SU TIEMPO  
FRANCISCO JAVIER PUERTO SARMIENTO

LA FARMACIA RURAL EN LOS PRIMEROS AÑOS DE LA COLEGIACIÓN OBLIGATORIA  
ALBERTO GOMIS BLANCO

LA EUTANASIA EN ESPAÑA, ANÁLISIS COMPARADO CON OTROS ORDENAMIENTOS JURÍDICOS DEL ENTORNO COMUNITARIO  
M<sup>º</sup> CARMEN GONZÁLEZ LEONOR *ET AL.*

### REVISIONES

DERECHO FARMACÉUTICO Y LEGISLACIÓN FARMACÉUTICA EN ESPAÑA Y EN LA UNIÓN EUROPEA: CONCEPTO, EVOLUCIÓN Y FUENTES  
ALFONSO NOGUERA PEÑA Y CARLOS DEL CASTILLO RODRÍGUEZ

DESARROLLO HISTÓRICO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN ESPAÑA CON ANTERIORIDAD A LA TRANSICIÓN  
RAÚL RODRÍGUEZ NOZAL

NUEVOS SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE SUSTANCIAS ACTIVAS DE ADMINISTRACIÓN INTRAOCULAR  
ROCÍO HERRERO VANRELL

CONSUMO DE ALIMENTOS ULTRAPROCESADOS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA  
AMELIA MARTÍ DEL MORAL Y SOFÍA AIMI ARÚE ISHIYAMA

VESÍCULAS EXTRACELULARES EN LA COMUNICACIÓN HOSPEDADOR-HELMINTO: APLICACIONES BIOMÉDICAS  
ANTONIO MARCILLA DÍAZ

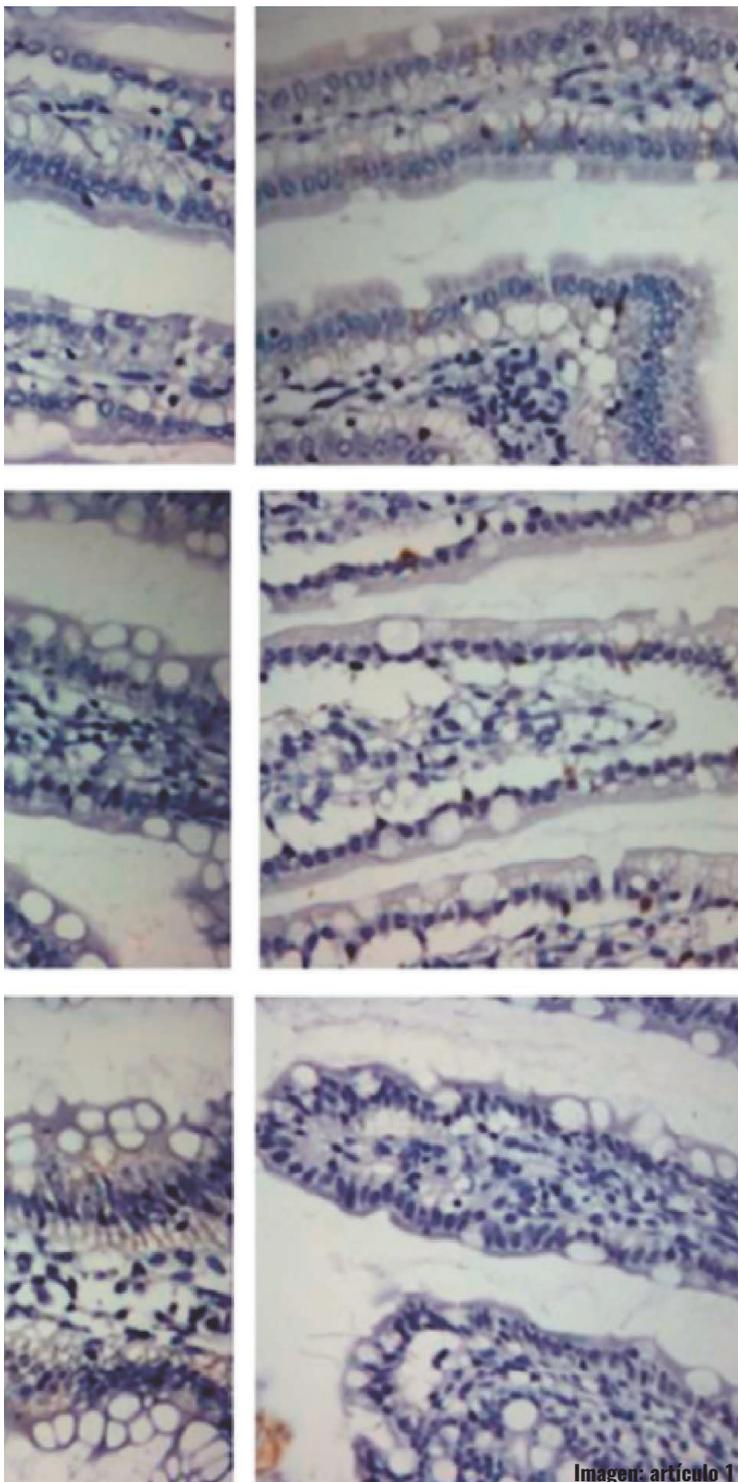


Imagen: artículo 1



Revista editada por:

**REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA**

Calle de la Farmacia, 9-11 (Madrid)

Teléfonos: 91 531 65 51

I.S.S.N 1697-428X

DOI: <https://doi.org/10.53519/analesranf>



### **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*

*Lacadena Calero, Juan Ramón*

*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*

### **Consejo Editorial**

*Tamargo Menéndez, Juan*

*Mayor Zaragoza, Federico*

*Rodríguez Artalejo, Antonio*

*Puerto Sarmiento, Javier*

*García Sacristán, Albino*

*Vilas Sánchez, Vicente*

*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*

*Cabezas Fernández del Campo, J. Antonio*

*Sanz Pérez, Bernabé*

*Guinovart Cirera, Joan J.*

*Vallet Regí, María*

*Martínez Fernández, Antonio Ramón*

*Manzanares Robles, Jorge*

*Gómez-Serranillos Cuadrado, M<sup>a</sup> Pilar*

*González Bueno, Antonio I.*

### **Comité Científico Internacional**

*Prof. Aquiles Arancibia Orrego (Chile)*

*Prof. Lucette Bardet (Francia)*

*Kazuhiro Imai (Japón)*

*Vicenzo Tortorella (Italia)*

*Bernard Portha (Francia)*

*Joaquim Alexandre Ribeiro (Portugal)*

*Herbert Zimmermann (Alemania)*

*Adolfo Pérez Miravete (Méjico)*

*Carl - Göran Eden (Suecia)*



# ÍNDICE

## ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

p. 221 - 236

EFFECTOS PROTECTORES DE LAS PROANTOCIANIDINAS A NIVEL INTESTINAL FRENTE A ESTRÉS TERMOOXIDATIVO POR INGESTIÓN DE ACEITE DE GIRASOL UTILIZADO EN FRITURA

ROCÍO REDONDO-CASTILLEJO, *ET AL.*

p. 237 - 244

BIOTIN INTERFERENCE IN SEVERAL ELECTRO CHEMILUMINESCENCE IMMUNOASSAYS (ECLIA)

JOSÉ LUIS MARTÍN-CALDERÓN

p. 245 - 252

BENITO PÉREZ GALDÓS (1843-1920) Y LA SALUD DE SU TIEMPO

FRANCISCO JAVIER PUERTO SARMIENTO

p. 253 - 262

LA FARMACIA RURAL EN LOS PRIMEROS AÑOS DE LA COLEGIACIÓN OBLIGATORIA

ALBERTO GOMIS BLANCO

p. 263 - 272

LA EUTANASIA EN ESPAÑA. ANÁLISIS COMPARADO CON OTROS ORDENAMIENTOS JURÍDICOS DEL ENTORNO COMUNITARIO

M<sup>a</sup> CARMEN GONZÁLEZ LEONOR *ET AL.*

## REVISIONES

p. 273 - 320

DERECHO FARMACÉUTICO Y LEGISLACIÓN FARMACÉUTICA EN ESPAÑA Y EN LA UNIÓN EUROPEA: CONCEPTO, EVOLUCIÓN Y FUENTES

ALFONSO NOGUERA PEÑA Y CARLOS DEL CASTILLO RODRÍGUEZ

p. 321 - 328

DESARROLLO HISTÓRICO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN ESPAÑA CON ANTERIORIDAD A LA TRANSICIÓN

RAÚL RODRÍGUEZ NOZAL

p. 329 - 336

NUEVOS SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE SUSTANCIAS ACTIVAS DE ADMINISTRACIÓN INTRAOCULAR

ROCÍO HERRERO VANRELL

p. 337 - 348

CONSUMO DE ALIMENTOS ULTRAPROCESADOS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

AMELIA MARTÍ DEL MORAL Y SOFÍA AIMI ARÚE ISHIYAMA

p. 349 - 358

VESÍCULAS EXTRACELULARES EN LA COMUNICACIÓN HOSPEDADOR-HELMINTO: APLICACIONES BIOMÉDICAS

ANTONIO MARCILLA DÍAZ



## EFFECTOS PROTECTORES DE LAS PROANTOCIANIDINAS A NIVEL INTESTINAL FRENTE A ESTRÉS TERMOOXIDATIVO POR INGESTIÓN DE ACEITE DE GIRASOL UTILIZADO EN FRITURA

### PROTECTIVE EFFECTS OF PROANTHOCYANIDINS AT THE INTESTINAL LEVEL AGAINST THERMOOXIDATIVE STRESS DUE TO INGESTION OF SUNFLOWER OIL USED IN FRYING

Rocío Redondo-Castillejo, Aránzazu Bocanegra, Feras Naes, Alba Garcimartín, Adrián Macho-González, Marina Hernández-Martín, Sofía I. García-Moreno, Beatriz Raso-Esteban, M. Elvira López-Oliva, Juana Benedí y Sara Bastida

corresponding author: [roredond@ucm.es](mailto:roredond@ucm.es)

#### INVESTIGACIÓN

#### RESUMEN

La fritura repetida de alimentos produce termooxidación y polimerización, potencialmente negativas para la salud. Se desconoce cómo reacciona el sistema gastrointestinal frente a estos compuestos. Las proantocianidinas poseen propiedades antioxidantes e hipolipemiantes. Hipotetizamos que un extracto de algarrobo rico en proantocianidinas (CFE) mejora la defensa del intestino frente a la agresión termooxidativa. Se estudió, en el aceite de girasol, la termooxidación producida por la fritura repetida de pescado y, en ratas Wistar, el efecto de administrar conjuntamente aceite de fritura y CFE sobre: la digestión de los compuestos termooxidados, la lipemia postprandial, las proteínas implicadas en la absorción de lípidos, y la actividad y expresión antioxidante y de hemo-oxigenasa-1 en intestino delgado. Doce ratas Wistar, macho, de 200-250 g fueron canuladas durante una semana con la mezcla del aceite termooxidado-CFE o con aceite termooxidado. Se cuantificó la alteración termooxidativa en el aceite de fritura y en la grasa post-prandial del lumen gastrointestinal, la lipemia postprandial, las proteínas NPC1L1, ACAT-2 y MTP, y el estado antioxidante en duodeno, yeyuno e íleon. Se encontraron niveles elevados de compuestos de polimerización y triglicéridos oxidados en el aceite de girasol y en la grasa del lumen gastrointestinal. La administración de aceite de girasol termooxidado-CFE disminuye la digestibilidad del aceite y de los compuestos poliméricos/termooxidados, aminora la lipemia postprandial, eleva NPC1L1, ACAT-2 y MTP, y mejora el estado antioxidante intestinal y la excreción de polímeros fecales. El empleo de CFE reduce la lipemia postprandial y garantiza un estado antioxidante intestinal adecuado frente a lípidos termooxidados.

#### ABSTRACT

*The repeated frying of food in sunflower oil produces thermo-oxidation and polymerization, potentially negative for health. The reaction of the gastrointestinal system to these compounds is unknown. Proanthocyanidins have antioxidant and lipid-lowering properties. We hypothesize that a carob-fruit extract rich in proanthocyanidins (CFE) improves the defense of the intestine against thermo-oxidative aggression. In sunflower oil, the thermo-oxidation produced by repeated frying of fish was studied while, in Wistar rats, the effect of jointly administering altered sunflower oil and CFE on: the digestion of thermo-oxidized compounds, postprandial lipaemia, proteins involved in lipid absorption, antioxidant and hemoxygenase-1 activity and expression in the small intestine. Twelve male Wistar rats, 200-250 g were cannulated for one week with the mixture of the thermo-oxidized oil-CFE or the thermo-oxidized oil. Thermo-oxidation was determined in sunflower oil and in the postprandial-fat of the gastrointestinal lumen, postprandial lipaemia, the proteins NPC1L1, ACAT-2 and MTP, and the antioxidant status in the duodenum, jejunum and ileum. High thermo-oxidation and polymerization levels were found on sunflower oil and fat in the gastrointestinal lumen. The administration of thermo-oxidized sunflower oil-CFE decreases the digestibility of the oil and the polymeric/thermo-oxidized compounds, reduces postprandial lipaemia, increases NPC1L1, ACAT-2, and MTP, and improves the intestinal antioxidant status and excretion of fecal polymers. The use of CFE reduces postprandial lipaemia and guarantees an adequate intestinal antioxidant status against thermo-oxidized lipids.*

#### Palabras Clave:

Aceite de girasol  
Algarrobo  
Alteración termooxidativa  
Fibra  
Proantocianidinas  
Fritura  
Lipemia postprandial  
Enzimas antioxidantes

#### Keywords:

Sunflower oil  
Carob-fruit  
Fatty thermal-oxidative alteration  
Fiber  
Proanthocyanidins  
Frying  
Postprandial lipaemia  
Antioxidant enzyme

## 1. INTRODUCCIÓN

La fritura es uno de los métodos de cocinado más empleado en el mundo, entre otros aspectos por incrementar la palatabilidad y mejorar las características organolépticas de los alimentos que se fríen, haciéndolos crujientes y aportándoles una textura y olor característicos. Esto explica la amplia oferta que existe en el mercado de productos fritos y pre-fritos (1). El proceso de fritura se diferencia netamente del simple calentamiento del aceite a temperaturas de fritura, ya que la presencia de alimento en el aceite calentado junto con aire hace la situación definitivamente más compleja (2). El proceso de fritura puede resumirse en tres vías de alteración: hidrolítica, termooxidativa y de polimerización (3–5).

Así, el agua de los alimentos induce alteración hidrolítica en el aceite de fritura, originándose diglicéridos (DG), ácidos grasos libres (AGL) y, en mucha menor cantidad, monoglicéridos (MG) (7). La presencia de oxígeno y temperaturas relativamente elevadas induce termooxidación, con formación de hidroperóxidos y de componentes secundarios relacionados. Cuando el proceso se origina a temperaturas próximas a 200 °C, la formación de compuestos poliméricos y cíclicos se acelera enormemente. No obstante, la intensidad depende en gran medida del contenido de agua del alimento, la temperatura del proceso, la insaturación del aceite y la presencia de otros componentes en el alimento como minerales, vitaminas y antioxidantes (1). En España, en restauración, industria culinaria y en menor proporción en los hogares, el aceite de girasol (AG) se utiliza ampliamente en el procesado y cocinado de los alimentos (e.g. fritura). El alto contenido en ácidos grasos insaturados

(aproximadamente  $\geq 50$  % de ácido linoleico) hace a este aceite mucho más propenso a la alteración termooxidativa que otros aceites de uso común como el aceite de oliva (8).

De todo lo comentado se deduce la dificultad de evaluar todos los cambios que acontecen en la fritura. Sin embargo, en las últimas tres décadas se han desarrollado nuevas técnicas cromatográficas que permiten conocer la naturaleza y concentración de los TG y ácidos grasos alterados en los aceites utilizados en fritura. La concentración máxima de compuestos de alteración hidrolítica, termooxidativa y de polimerización en los aceites y grasas comestibles -también llamados compuestos polares (CP) por tener mayor polaridad que los TG no alterados- no debe superar, según la legislación vigente en distintos países europeos, el 20-25 % (9). En España, este contenido máximo de CP se fija en el 25 % (10). Junto con los CP, son relevantes otros marcadores como el contenido de polímeros de triglicéridos (PTG) y el de lípidos termooxidados (11). Respecto a los PTG existe, en general, consenso de que la alteración no supere el valor de 10-12% de compuestos poliméricos (7–9). Simultáneo a la aparición de alteraciones termooxidativas se produce el intercambio de calor y masa entre el aceite y los alimentos, aceptándose que al final del proceso la composición grasa de los alimentos fritos es similar a la del aceite en la que se han cocinado (4,8). Por todo ello, es importante considerar tanto la estabilidad del aceite empleado como la calidad del alimento frito, ya que redundan en la salud de la población (1,5,7,11).

El proceso de digestión de los aceites alterados es relativamente similar al de los aceites no alterados, ya que se requieren las mismas enzimas, co-enzimas y productos de emulsificación (12).

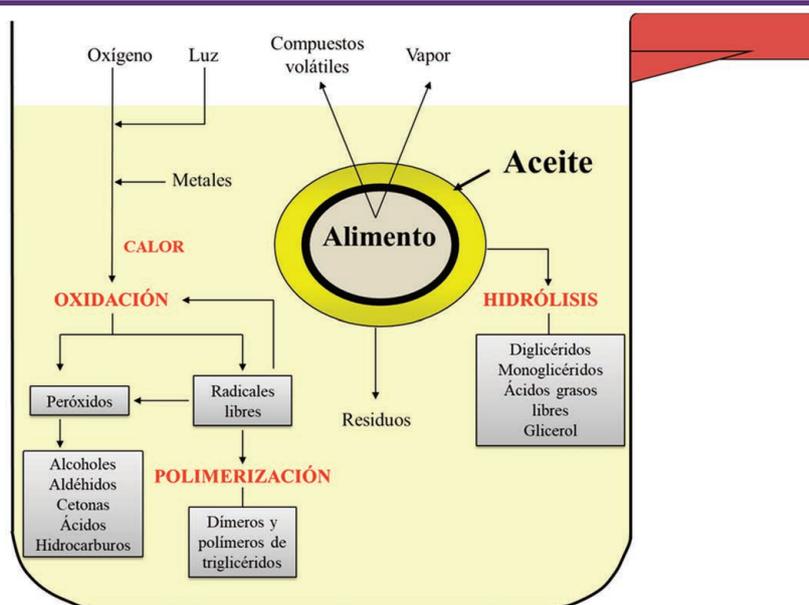


Figura 1. Proceso de fritura. Representación esquemática de los procesos de hidrólisis, oxidación y polimerización. Adaptada de Sánchez-Muniz, et al. 2007 (6).



En la absorción de las grasas están implicados, entre otros, el transportador Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1), que capta esteroides en sus formas libres (colesterol y fitoesteroides) y está presente en la membrana apical de los enterocitos (13–16); la enzima acetil-CoA acetiltransferasa 2 (ACAT-2) que se localiza en la membrana del retículo endoplásmico y cataliza específicamente la conversión del colesterol libre a ésteres de colesterol (15); y finalmente, la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP) que interviene en el ensamblaje de los quilomicrones nacientes (14,15). No obstante, con el consumo de aceites alterados se modifican ciertos aspectos digestivos con importancia fisiológica como el vaciamiento gástrico, la respuesta colecistoquinética y la capacidad de hidrólisis de los triglicéridos oxidados (TGox) y PTG por la lipasa pancreática (17).

También es importante considerar que, en su digestión, los alimentos fritos liberan sus componentes lipídicos que dependiendo de sus características fisicoquímicas y el grado de alteración pueden afectar a la integridad y fisiología del sistema gastrointestinal (18). Sin embargo, resulta paradójico que la mayoría de los estudios se hayan realizado con aceites calentados a altas temperaturas (250 °C) y durante tiempo prolongado (30-50 h) e incluso con burbujeo de oxígeno, en vez de con aceites utilizados en fritura o extraídos de alimentos fritos (8). Además, las dosis de compuestos alterados testados son normalmente excesivas y se alejan de lo que puede encontrarse en aceites usados en frituras y en las dietas (19). No obstante, los estudios en animales de experimentación han demostrado que el consumo de PTG oxidados y no oxidados puede inducir efectos deletéreos (2,8). También se ha comprobado

en diferentes estudios tanto *in vitro* (2) como *in vivo* (2,8,20) que, a pesar de la mayor dificultad de reconocimiento por la lipasa pancreática, los TGox y los PTG son parcialmente hidrolizados por las enzimas intestinales lo que facilita la absorción de sus componentes (2,8). Debido a su polaridad, los dímeros de triglicéridos (DTG) y los TGox presentan mayor absorción, por lo que pueden suponer gran relevancia toxicológica en el desarrollo de alteraciones digestivas y metabólicas (2). Sin embargo, no se conocen de forma detallada los procesos mediante los cuales el sistema digestivo absorbe, controla y elimina estos compuestos de oxidación (7,18).

Aunque la barrera intestinal pueda limitar el acceso de grasa oxidada y polimerizada al interior del organismo y proteger contra el daño de especies reactivas de oxígeno (ROS), resulta difícil de entender que exista un número bastante reducido de estudios, la gran mayoría de ellos realizados con aceites calentados durante largos periodos, pero muy pocos con aceites utilizados en fritura de alimentos (18). Además, en estos estudios, la disminución en la abundancia y actividad de las enzimas antioxidantes fue menor de lo esperado (18,21). Por otro lado, el intestino delgado puede adaptar su capacidad de absorción de lípidos al contenido y características de la grasa consumida, pudiendo verse así afectados los niveles postprandiales de TG y colesterol (12).

La fibra dietética es uno de los componentes de la dieta que ha despertado mayor interés. Entre sus propiedades resaltan los efectos beneficiosos intestinales tanto relacionados con la eliminación fecal como aquellos que implican regulación de la microbiota y de la integridad colónica, reduciendo los efectos pro-oxidantes e inflamatorios (22,23). Así, se ha descrito la capa-

EXTRACTO RICO EN PROANTOCIANIDINAS

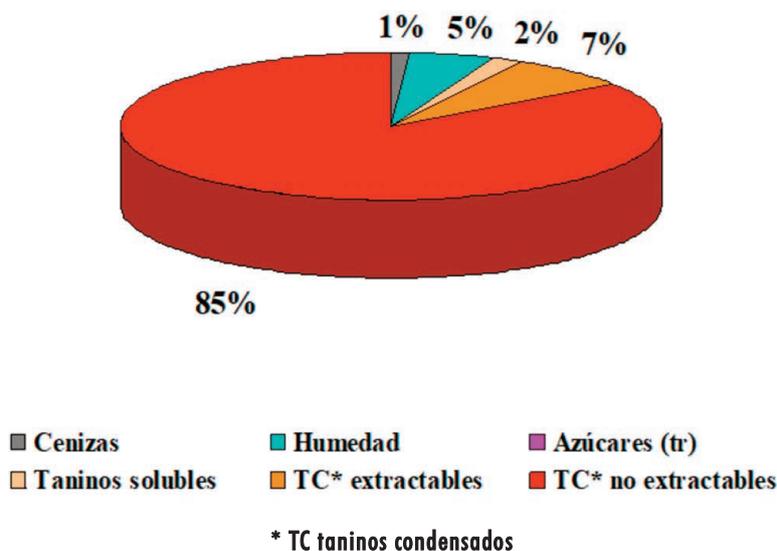


Figura 2. Composición porcentual del extracto de algarrobo rico en proantocianidinas.

cidad de la fibra dietética de atrapar en su matriz compuestos oxidados, contribuyendo con ello a disminuir su absorción y a evitar la transferencia de ROS a las lipoproteínas de membrana del sistema gastrointestinal. Las proantocianidinas (taninos condensados) son compuestos naturales de origen vegetal que han demostrado ampliamente su capacidad para promover la salud intestinal (24,25). Entre sus propiedades beneficiosas se encuentran la actividad antioxidante, antiinflamatoria e inmunomoduladora, el refuerzo de la integridad de la pared intestinal, la capacidad hipolipemiante, etc. También se ha definido el papel de las proantocianidinas inhibiendo la actividad de la lipasa pancreática (26). Por todo ello, pensamos que pueden ser potencialmente útiles para disminuir las alteraciones que el consumo de aceites de fritura provoca en el sistema gastrointestinal. En nuestro caso, empleamos un extracto de la pulpa de las vainas del algarrobo (*Ceratonia siliqua*, L.), árbol de la familia de las fabáceas, que es rico en proantocianidinas (más de un 65 %) (Figura 2). Su degradación con ácidos tioglicólico o hidroc্লórico indica que las proantocianidinas están compuestas por polímeros de subunidades de flavan-3-ol y flavan-3,4-diol (27).

En este estudio se hipotetiza que la administración conjunta de AG utilizado en fritura repetida junto a un extracto de algarrobo rico en proantocianidinas reduce los efectos negativos del aceite alterado sobre la integridad y funcionalidad de la mucosa digestiva.

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

### 2.1. Animales de experimentación

Se adquirieron 12 ratas Wistar macho (Harlan S.L., Barcelona, España) de 2 meses de edad y de 200-250 g de peso, que se mantuvieron durante 1 semana con acceso libre a la dieta de mantenimiento (Panlab, Barcelona, España) y agua del grifo. Los animales se alojaron en parejas en condiciones ambientales estándar (20 °C y 12 h de ciclo luz-oscuridad). El estudio fue aprobado por el Comité Consultivo Español de Ciencia y Tecnología y por la Universidad de Alcalá. Todos los experimentos se realizaron de conformidad con la Directiva 2010/63/UE, de 22 de septiembre de 2010, para la protección de los animales utilizados para la experimentación.

### 2.2. Aceite de girasol y extracto de frutos de algarrobo

El AG empleado fue un aceite comercial obtenido de las semillas de la planta de girasol (*Helianthus annuus*, L.). Este aceite se utilizó previamente en 28 frituras discontinuas de pescado (filetes empanados y palitos de merluza). Para ello se utilizaron tres freidoras domésticas (Taurus®) de un litro de capacidad. Se fijó la temperatura del termostato a 180 °C y se añadieron, en cada fritura, 130 g de palitos de merluza o de filetes de merluza (Pescanova®). Cada 4 frituras se añadió AG sin usar para compensar el aceite absorbido por los palitos o los filetes de pescado y así mantener uniforme la relación aceite/alimento durante las 28 frituras estudiadas.

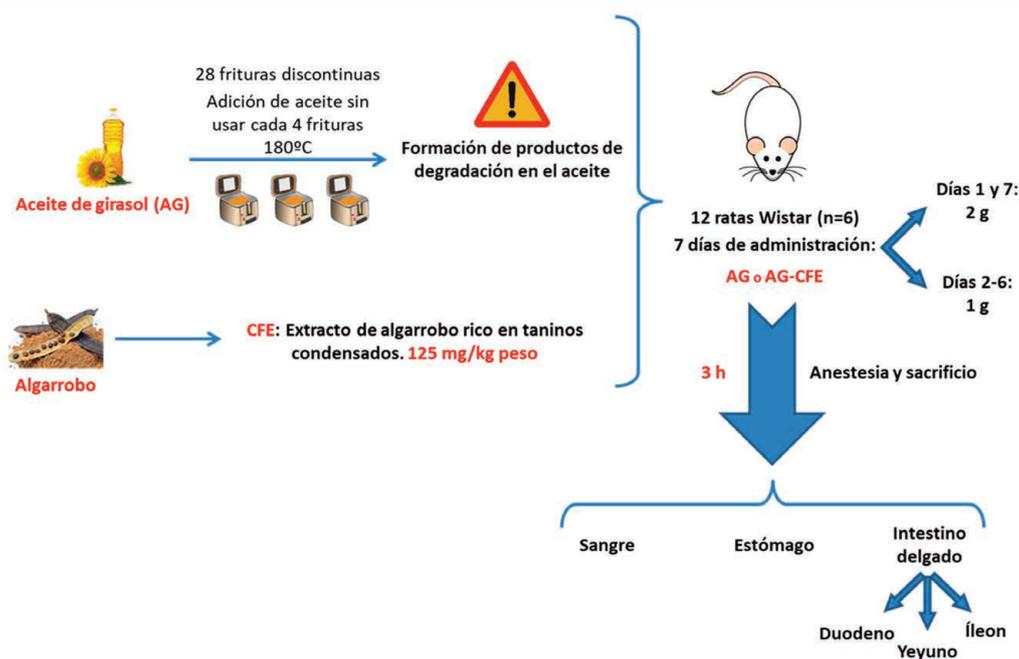


Figura 3. Esquema del diseño experimental. AG: aceite de girasol usado en fritura; AG-CFE: aceite de girasol usado en fritura y extracto del fruto del algarrobo.



La duración de cada fritura fue de 5 minutos, pudiendo calcularse el total de minutos de calentamiento del aceite en 140 minutos.

La fibra insoluble rica en taninos condensados o proantocianidinas- se obtuvo de los frutos de algarrobo (*Ceratonia siliqua*, L.) según el procedimiento descrito en la patente WO/2004/014150 (27). Tras la retirada de las semillas, la pulpa se lavó 3 veces durante 45 minutos con agua a 45 °C y agitación constante, descartando el líquido de lavado. La pulpa húmeda resultante se homogeneizó con agua en una proporción de 1:2 (p/p) y se agitó vigorosamente durante 3 horas a 80 °C. Seguidamente, y tras filtrar la pulpa, el líquido obtenido se dejó enfriar y se sometió a un proceso de decantación a temperatura ambiente durante seis horas. Finalmente, la muestra decantada se centrifugó a 2500 g y se eliminó el sobrenadante. El residuo resultante se secó a 85 °C y 0,2 atmósferas de presión durante 12 horas en una estufa. Una vez enfriado, el residuo se molidó y se tamizó hasta obtener un tamaño de partícula inferior a 180 µm.

### 2.3. Diseño experimental

Durante siete días, sin mantener a los animales en situación de ayuno nocturno, se inoculó por sonda esofágica el AG alterado (grupo AG) o la mezcla extemporánea del AG alterado con CFE (grupo AG-CFE), este último añadido en la cantidad de 125 mg/kg de peso del animal. Se emplearon 2 g del aceite o la mezcla los días 1 y 7, y 1 g los días 2-6 del estudio. El séptimo día de tratamiento, el AG alterado o la mezcla AG-CFE fueron administrados en estado de ayuno. A las tres horas de la administración los animales fueron anestesiados y sacrificados mediante extracción de sangre de la aorta descendente con una jeringa heparinizada. A continuación, se aislaron el estómago y el intestino delgado (separando duodeno, yeyuno e íleon).

### 2.4. Preparación de las muestras

La sangre obtenida en el sacrificio se centrifugó a 2500 rpm (1500 g) durante 20 min, obteniendo así el plasma para determinar los TG y el colesterol, así como los TG en quilomicrones.

El contenido luminal del estómago y del intestino delgado se recogió por arrastre perfundiendo lentamente con 10 mL de solución salina el estómago y con 50 mL el intestino. Posteriormente se cuantificó y analizó la cantidad total y los componentes de alteración de la grasa remanente en estas regiones. Cada porción del intestino delgado se dividió en dos partes equivalentes. Una se homogeneizó y se prepararon extractos para determinar la actividad y los niveles de proteína (abundancia) de las enzimas superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), glutatión reductasa (GR), glutatión peroxidasa (GPx) y hemo-oxigenasa-1 (HO1). La otra parte se al-

macenó en formol (4 %) para su fijación y posterior montaje en parafina para la detección y localización de las proteínas estudiadas in situ en el tejido. Se estudió la inmunorreactividad de las siguientes proteínas: el transportador NPC1L1, ACAT-2 y MTP.

## 2.5. Técnicas de laboratorio

### 2.5.a Cuantificación de la grasa

La determinación y cuantificación de grasa en el estómago e intestino se llevó a cabo de acuerdo a la metodología propuesta por Bligh y Dyer con cloroformo/metanol (28).

### 2.5.b Determinación de la alteración termooxidativa en el aceite utilizado en fritura y en el lumen gástrico e intestinal

La cuantificación de la alteración total en forma de CP en el AG y en la grasa obtenida por perfusión del lumen gástrico e intestinal se realizó siguiendo la técnica cromatográfica en columna de gel de sílice de Dobarganes *et al.* (29). Se eluyó 1 g de aceite, primero con hexano:éter dietílico 90:10 para separar los TG no alterados o componente apolar y, posteriormente, con éter dietílico para la elución de los compuestos de alteración hidrolítica y termooxidativa de mayor polaridad que los TG no alterados. Las dos fracciones se evaporaron en rotavapor y se cuantificaron mediante gravimetría. Posteriormente se procedió a la identificación de los compuestos que integraban la fracción de compuestos hidrolíticos (DG, MG y AGL) y la fracción de compuestos termooxidados (PTG y DTG oxidados o no oxidados y TGox) por cromatografía de alta eficacia por separación de masa molecular (HPSEC de las siglas en inglés de High-performance size-exclusion chromatography) mediante la utilización de dos columnas de poliestireno-divinilbenceno (PL-gel) acopladas en serie y conectadas a un refractómetro (Agilent, Barcelona). La identificación de los compuestos se efectuó atendiendo a sus tiempos de retención, previamente comprobados por el uso de patrones de AGL, MG, DG y TG, y de aceites alterados conocidos para los DTG y PTG. La cuantificación de los compuestos se realizó mediante refractometría, aceptando una respuesta similar para todos los compuestos hidrolíticos y termooxidados.

### 2.5.c Separación de quilomicrones. Cuantificación de colesterol y triglicéridos

Los quilomicrones plasmáticos se separaron por gradientes salinos de densidad, a partir de 2 mL de plasma, mediante ultracentrifugación a 30.000 rpm (153.000 g) a 4 °C en una ultracentrífuga Beckman L8-70M, rotor SW-40.1 (Palo Alto, CA, EE.UU.) siguiendo lo señalado por Bocanegra *et al.* (30). La concentración de colesterol plasmático se determinó utilizando el kit enzimático colorimétrico de CHOD-POD (Spinreact, Barcelona), mientras que la de TG en plasma y en quilomicrones se cuantificó con el de GPO-POD (Spinreact, Barcelona).



### 2.5.d Determinaciones enzimáticas en el intestino delgado

Se determinó la actividad de las enzimas antioxidantes en homogenados de las muestras de duodeno, yeyuno e íleon en tampón fosfato (50 mM, pH 7,4). Para medir la actividad SOD se empleó el método Nitroblue Tetrazolium (NBT) adaptado por Santos-López *et al.* (31). Este método se basa en la producción del radical superóxido por autooxidación de hidrocloreuro de hidroxilamina que reduce el NBT a nitrito. La reacción entre nitrito y EDTA da lugar a complejos colorimétricos que se midieron a 560 nm. La actividad enzimática resultante se expresó como UI/mg proteína. La actividad CAT se determinó como describe Aebi (32), midiendo a 240 nm la descomposición de  $H_2O_2$ ; la actividad se expresó como UI/mg de proteína a 25 °C. La actividad GR se evaluó empleando el método descrito por Mannervik (33), que considera la reducción de disulfuro de glutatión por NADPH, y se expresó como nanomol de NADPH oxidado a  $NADP^+$  por minuto y por miligramo de proteína. La actividad GPx se analizó siguiendo el método de Agarkov *et al.* (34), en el que se cuantifica la oxidación de NADPH cuando el glutatión oxidado se reduce por GR con  $H_2O_2$  como sustrato. La actividad GPx se expresó como nanomol de NADPH oxidado a  $NADP^+$  por minuto y por miligramo de proteína.

Dado que la absorción de lípidos acontece fundamentalmente en el yeyuno (35), se determinaron, en este segmento intestinal, los niveles proteicos (abundancia) de las cuatro enzimas antioxidantes (SOD, CAT, GR y GPx) y HO1 por Western Blot, siguiendo el protocolo descrito en Macho-González *et al.* (36). Las muestras se homogeneizaron con tampón de lisis que contiene Tris-HCl 10 mM (pH 7,4), SDS al 1 %, vanadato de sodio 1 mM y 0,01% cóctel inhibidor de proteasa (todos de Sigma-Aldrich). La proteína intestinal se midió utilizando el método de Lowry (37). Se separaron cantidades iguales de proteína (30  $\mu$ g) a 150 V en gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) al 8 % (v/v) y, después de la migra-

ción, se transfirió a una membrana de fluoruro de polivinilideno (PVDF) (GE Healthcare, Madrid, España) con Trans-Blot Turbo (Bio-Rad, Madrid, España) durante 20 min y 2,5 mA. Las membranas se bloquearon con albúmina sérica bovina (BSA) al 5 % durante 1 hora y se incubaron con el anticuerpo primario [SOD: sc-11407; CAT: sc-271803; GR: sc-32886; GPx: sc-133160; HO1: sc-136960 (Santa Cruz Biotechnology, Quimigen, Madrid, España)] durante toda la noche a 4 °C. El anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa (Santa Cruz Biotechnology, Quimigen, Madrid, España) se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. La señal de quimioluminiscencia se detectó empleando el ECL Select-kit (GE Healthcare, Madrid, España) y se leyó en un ImageQuant LAS 500 (GE Healthcare, Madrid, España). La densidad de banda se cuantificó empleando el programa Quantity One v.4.2.6 y se cuantificó en referencia a la  $\beta$ -actina como control de carga.

La cuantificación inmunohistoquímica se realizó según la técnica descrita por Garcimartín *et al.* (38). Las muestras se incubaron con los correspondientes anticuerpos específicos policlonales primarios y secundarios biotinilados (Santa Cruz Biotechnology, Quimigen, Madrid). El sistema de detección se realizó usando peroxidasa conjugada con estreptavidina (Sigma Aldrich, Madrid) y se reveló por incubación con 3,3'-diaminobenzidina (DAB) (Sigma Aldrich, Madrid). La inmunorreactividad se determinó por análisis de imagen usando un microscopio óptico Leica DM LB2 acoplado a una cámara digital Leica DFC 320 (Leica, Madrid, España). Para medir la inmunorreactividad de NPC1L1, ACAT2 y MTP, las preparaciones fueron estudiadas asignando una puntuación a cada una de ellas basándonos en la intensidad de tinción (de 1 a 4) o el porcentaje de células teñidas en cada muestra.

### 2.6. Análisis estadístico

Los resultados fueron expresados como media y desviación estándar. Se realizó la prueba de Levene para ratificar o descartar la igualdad de las varianzas entre los grupos comparados. Las

Tabla 1. Compuestos de alteración termooxidativa e hidrolítica en el aceite de girasol sin usar y tras 28 frituras de pescado.

	Total	CP	PTG	DTG	PTG + DTG	TGt	TGNox	TGox	DG	MG	AGL
AG sin usar (mg)	100	4,53	0,14	0,95	1,09	96,97	95,29	1,68	0,92	0	0,84
AG 28 frituras (mg)	100	22,65	2,92	9,76	12,67	85,44	77,96	7,48	1,41	0,84	0,24

Los datos corresponden a los valores medios de tres determinaciones. AG: aceite de girasol; CP: Compuestos polares; PTG: polímeros de triglicéridos; DTG: dímeros de triglicéridos; TGt: triglicéridos totales; TGNox: triglicéridos no oxidados; TGox: triglicéridos oxidados; DG: diglicéridos; MG: monoglicéridos; AGL: ácidos grasos libres.

Tabla 2. Alteración termooxidativa e hidrolítica en el aceite de girasol tras 28 frituras de productos de pescado y en el contenido del lumen gástrico e intestinal para los grupos AG y AG-CFE tras 3 horas de su administración *in vivo*.

	Total	CP	PTG	DTG	PTG+DTG	TGtotales	TGNox	TGox	DG	MG	AGL
<b>Aceite de girasol 28 frituras (mg)</b>	<b>2000</b>	<b>452,90</b>	<b>58,30</b>	<b>195,12</b>	<b>253,42</b>	<b>1696,77</b>	<b>1547,10</b>	<b>149,67</b>	<b>28,28</b>	<b>16,73</b>	<b>4,80</b>
<b>Girasol</b>											
Lumen gástrico (mg)	287,68	107,13	6,83	20,73	27,57	222,69	180,54	42,15	15,07	0,00	22,35
Lumen intestinal (mg)	97,83	80,61	3,56	7,91	11,47	21,53	17,22	4,31	20,96	12,32	31,56
<b>Lumen gastrointestinal (mg)</b>	<b>385,51</b>	<b>187,74</b>	<b>10,40</b>	<b>28,64</b>	<b>39,04</b>	<b>244,22</b>	<b>197,77</b>	<b>46,45</b>	<b>36,03</b>	<b>12,32</b>	<b>53,91</b>
DS	69,35	10,37	2,99	4,02	3,36	42,31	37,01	7,54	18,60	3,24	8,07
Digestibilidad (%)*	80,72	58,55	82,17	85,32	84,60	85,61	87,22	68,96	-27,40	26,38	-1023,09
<b>Girasol-CFE</b>											
Lumen gástrico (mg)	362,78	119,68	8,63	21,86	30,50	305,89	243,10	62,79	14,39	0,00	12,01
Lumen intestinal (mg)	109,55	79,42	4,32	9,86	14,18	35,44	30,13	5,32	21,69	9,66	28,58
<b>Lumen gastrointestinal (mg)</b>	<b>472,33</b>	<b>199,1</b>	<b>12,95</b>	<b>31,72</b>	<b>44,68</b>	<b>341,34</b>	<b>273,23</b>	<b>68,11</b>	<b>36,07</b>	<b>9,66</b>	<b>40,59</b>
DS	88,76	18,31	6,89	7,08	4,75	93,80	65,46	20,47	30,58	6,26	8,32
Digestibilidad (%)*	76,38	56,04	77,78	83,74	82,37	79,88	82,34	54,49	-27,55	42,27	-745,62

\*Digestibilidad (%) = 100 x (cantidad administrada – remanente gastrointestinal) / cantidad administrada

Los datos corresponden a los valores medios de las determinaciones. DTG: dímeros de triglicéridos; PTG: polímeros de triglicéridos; TGtotales: triglicéridos totales; TGNox: triglicéridos no oxidados; TGox: triglicéridos oxidados; DG: diglicéridos; MG: monoglicéridos; AGL: ácidos grasos libres; DS: desviación estándar; CFE: extracto del fruto del algarrobo.

diferencias fueron analizadas mediante pruebas no pareadas de la t de Student, aceptando diferencias significativas para  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó con el software IBM SPSS versión 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EEUU).

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. Cuantificación de la alteración termooxidativa en el aceite de girasol y en la grasa remanente en el lumen gástrico e intestinal

Las 28 frituras de productos de merluza elevaron el contenido de CP y de compuestos termooxidados en el aceite, afectando en menor cantidad a los compuestos hidrolíticos. Así, el contenido de CP

y PTG + DTG y TGox (datos en mg/100 mg aceite) se elevó de 4,53, 1,09 y 1,68 en el aceite sin usar, a 22,65, 12,67 y 7,48 en el aceite usado, respectivamente (Tabla 1).

La Tabla 2 representa el perfil de los compuestos polares presentes en el AG tras las 28 frituras y en las grasas remanentes extraídas del lumen gástrico e intestinal. El contenido en los 2000 mg de AG procedente de las 28 frituras administrados fue 253,42 mg de PTG + DTG; 1547,10 mg de TG no oxidados (TGNox); 149,67 mg de TGox; 28,28 mg de DG; 16,73 mg de MG y 4,80 mg de AGL. Esta cantidad de aceite, aunque pueda parecer relativamente elevada, no produjo diarrea o esteatorrea en ninguna rata, coincidiendo con los resultados de Olivero-David (7).

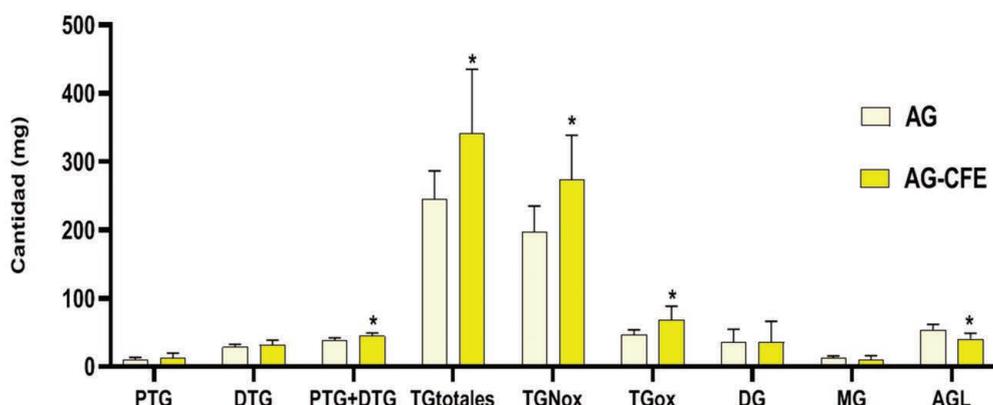


Figura 4. Compuestos lipídicos en el lumen gastrointestinal. PTG: polímeros de triglicéridos; DTG: dímeros de triglicéridos; TGtotales: triglicéridos totales; TGNox: triglicéridos no oxidados; TGox: triglicéridos oxidados; DG: diglicéridos; MG: monoglicéridos; AGL: ácidos grasos libres; AG: aceite de girasol; AG-CFE: aceite de girasol y extracto del fruto del algarrobo. Las barras con asteriscos (media + desviación estándar) señalan diferencias significativas debidas al CFE (AG vs. AG-CFE) (\* $p < 0,05$ ).

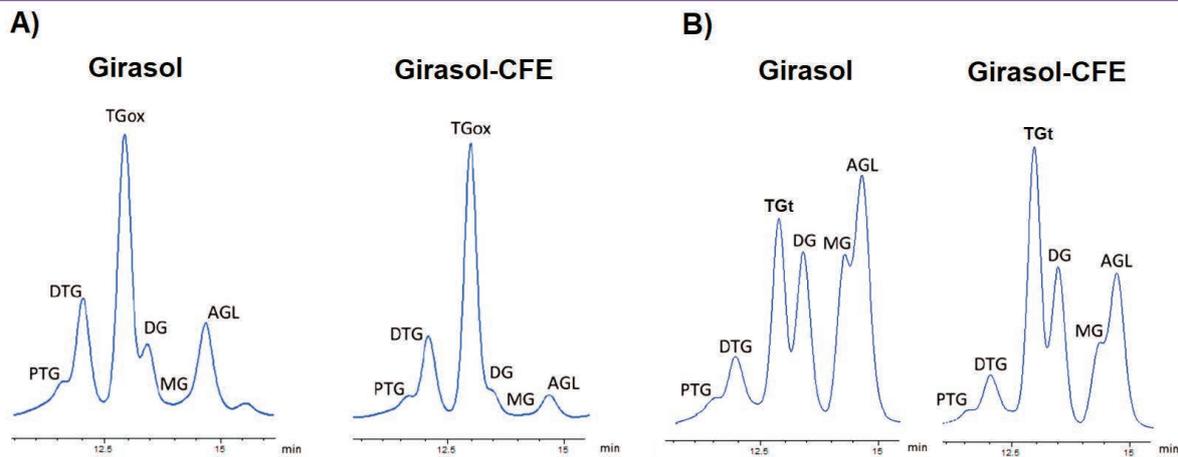


Figura 5: Cromatogramas HPSEC de: (A) fracción polar de la grasa remanente en el lumen gástrico de los animales que recibieron AG y AG-CFE; (B) grasa sin fraccionar remanente en el lumen intestinal de los animales que recibieron AG y AG-CFE. PTG: polímeros de triglicéridos; DTG: dímeros de triglicéridos; TGt: triglicéridos totales; TGox: triglicéridos oxidados; DG: diglicéridos; MG: monoglicéridos; AGL: ácidos grasos libres.

En la Figura 4 se expone el perfil de los componentes tanto alterados como no alterados presentes en el remanente gastrointestinal a las 3 horas de la administración de 2000 mg de AG y AG-CFE. El contenido gastrointestinal de grasa luminal presentó mayor cantidad de PTG + DTG, TG totales, TGNox, TGox y menor cantidad de AGL en el grupo AG-CFE ( $p < 0,05$ ).

En la Figura 5A se muestran dos cromatogramas que corresponden, respectivamente, a la fracción polar de la grasa remanente en el estómago de las ratas que recibieron AG y AG-CFE. En la Figura 5B se muestran dos cromatogramas que corresponden, respectivamente, al total de la grasa remanente en el intestino de las ratas que recibieron AG y AG-CFE.

Las diferencias fundamentales en los cromatogramas corresponden al mayor porcentaje de compuestos hidrolíticos (DG, MG y AGL) en el caso del intestino.

Respecto a la comparación entre grupos, en la grasa remanente en el estómago se observaron menos compuestos hidrolíticos en AG-CFE vs. AG. En la grasa remanente en el intestino se encontraron más TG totales y menos compuestos hidrolíticos en AG-CFE vs. AG.

### 3.2. Cuantificación de la alteración termooxidativa en el aceite de girasol y en el lumen gástrico e intestinal

Las concentraciones postprandiales plasmáticas de TG y colesterol se muestran en la Tabla 3. Asimismo, se muestran las concentraciones de TG en los quilomicrones.

Se observa un efecto hipolipemiante en el grupo que recibió CFE (AG-CFE) respecto al grupo AG. Así, las concentraciones de colesterol y TG plasmáticas fueron significativamente menores ( $p < 0,001$ ) en el grupo AG-CFE vs. AG. Asimismo, la concentración de TG en los quilomicrones fue significativamente menor ( $p < 0,05$ ) en el grupo AG-CFE vs. su control AG.

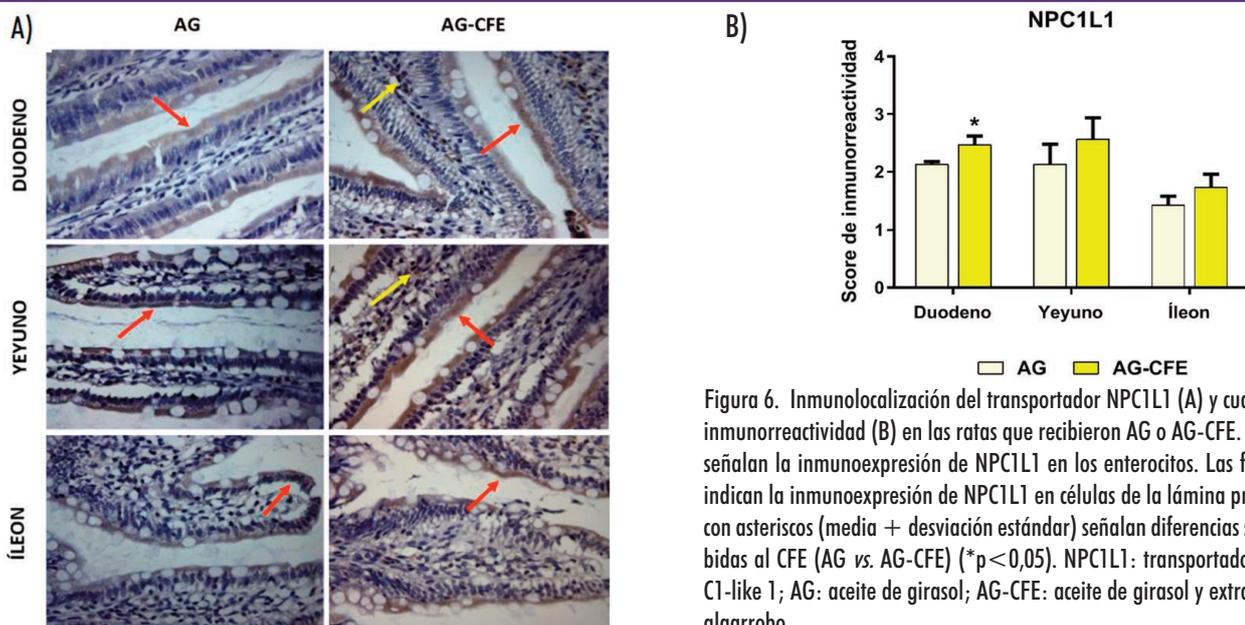


Figura 6. Inmunolocalización del transportador NPC1L1 (A) y cuantificación de la inmunorreactividad (B) en las ratas que recibieron AG o AG-CFE. Las flechas rojas señalan la inmunoexpresión de NPC1L1 en los enterocitos. Las flechas amarillas indican la inmunoexpresión de NPC1L1 en células de la lámina propia. Las barras con asteriscos (media + desviación estándar) señalan diferencias significativas debidas al CFE (AG vs. AG-CFE) ( $*p < 0,05$ ). NPC1L1: transportador Niemann-Pick C1-like 1; AG: aceite de girasol; AG-CFE: aceite de girasol y extracto del fruto del algarrobo.

**Tabla 3. Concentración postprandial de colesterol y triglicéridos en plasma y triglicéridos en quilomicrones en las ratas de los grupos AG y AG-CFE.**

		Media ± DE
Colesterol en plasma (mg/dL)	AG	112,0 ± 4,7
	AG-CFE	87,1 ± 3,2 ***
Triglicéridos en plasma (mg/dL)	AG	300,7 ± 19,4
	AG-CFE	199,3 ± 46,5 ***
Triglicéridos en quilomicrones (mg/dL)	AG	44,6 ± 6,8
	AG-CFE	30,2 ± 6,4 *

Valores expresados como media ± desviación estándar (DE). Los asteriscos señalan diferencias significativas entre los grupos AG y AG-CFE. (\* $p < 0,05$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ). AG: aceite de girasol; AG-CFE: aceite de girasol y extracto del fruto del algarrobo.

### 3.3. Capacidad de absorción lipídica

#### 3.3.a Inmunolocalización y cuantificación de la inmunorreactividad del transportador NPC1L1

La Figura 6A muestra la inmunolocalización de NPC1L1 en duodeno, yeyuno e íleon. Observamos que los enterocitos expresaron la proteína NPC1L1 en su dominio apical para asegurar la captación de esteroides en el intestino. Además, detectamos la presencia de NPC1L1 en células del interior de la lámina propia de las vellosidades y en la parte basal de las criptas.

La Figura 6B representa la cuantificación de la inmunorreactividad de NPC1L1 en los tres segmentos del intestino delgado. La incorporación del CFE en el AG tiende a regular al alza el marcaje de NPC1L1 duodeno, yeyuno e íleon, detectando diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) en duodeno.

Según el patrón de distribución del transportador a lo largo del intestino, se observa que ambos grupos de animales presentaron niveles más bajos del transportador NPC1L1 en íleon. Los mayores niveles de NPC1L1 se detectaron en el yeyuno del grupo AG-CFE, localización en la que sucede principalmente la captación y absorción de esteroides (tanto de origen animal como vegetal) (35).

#### 3.3.b Inmunolocalización y cuantificación de la inmunorreactividad de la proteína intestinal ACAT-2

Los resultados de la inmunohistoquímica de ACAT-2 en los tres segmentos se muestran en la Figura 7A. El marcaje de ACAT-2 se localizó en el citoplasma de los enterocitos, fundamentalmente en la región apical de la vellosidad. La Figura 7B representa los resultados relativos al marcaje de ACAT-2 en los tres segmentos intestinales, expresando como porcentaje de enterocitos positivos.

El yeyuno fue el segmento intestinal con mayor expresión de ACAT-2. La administración de CFE provocó cambios en el marcaje de ACAT-2 en el duodeno, donde el grupo AG-CFE mostró una mayor expresión respecto a AG ( $p < 0,05$ ).

#### 3.3.c Inmunolocalización y cuantificación de la inmunorreactividad del transportador MTP

La Figura 8A muestra la inmunolocalización del transportador MTP en los tres segmentos del intestino delgado. La intensidad del marcaje de MTP disminuyó desde las regiones proximales a las distales del intestino. El marcaje para MTP se localizó específicamente en el citoplasma de los enterocitos, asociado a la región apical de las vellosidades intestinales. No se observó inmunorreactividad para MTP en las células de la lámina propia, en las células globosas, en las criptas de Lieberkühn de la mucosa, ni tampoco en otras capas de la pared intestinal, demostrando la especificidad del enterocito para expresar MTP.

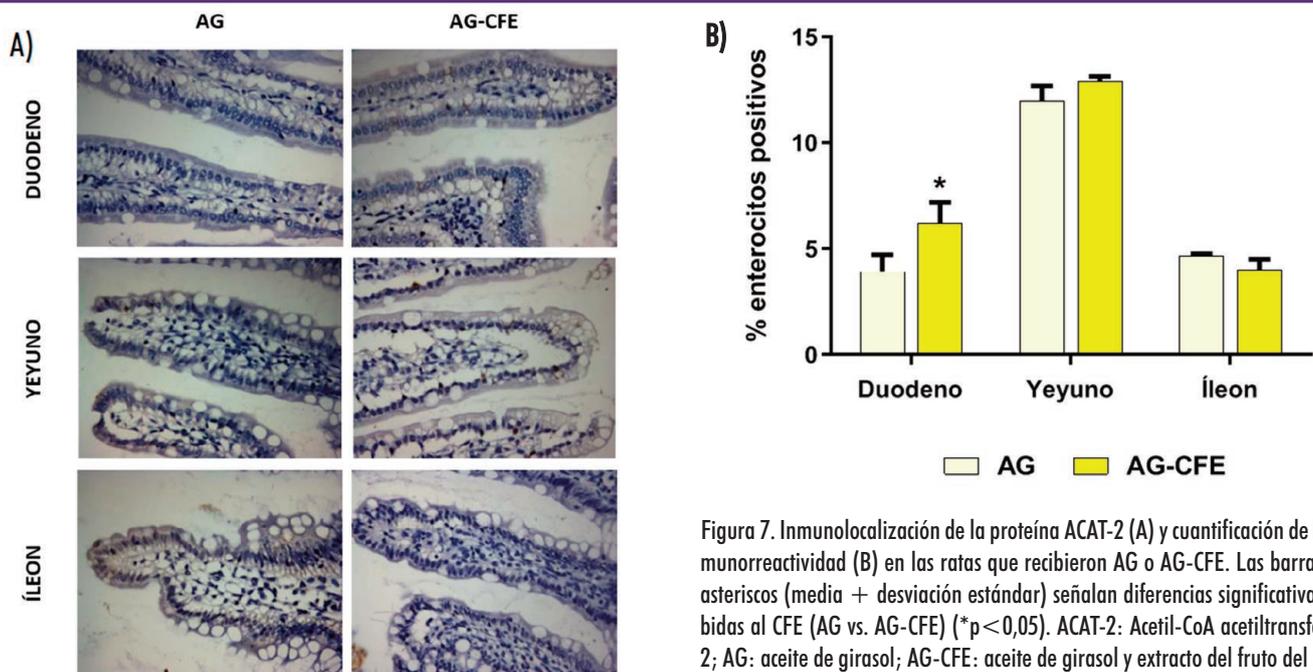


Figura 7. Inmunolocalización de la proteína ACAT-2 (A) y cuantificación de la inmunorreactividad (B) en las ratas que recibieron AG o AG-CFE. Las barras con asteriscos (media + desviación estándar) señalan diferencias significativas debidas al CFE (AG vs. AG-CFE) (\* $p < 0,05$ ). ACAT-2: Acetil-CoA acetiltransferasa 2; AG: aceite de girasol; AG-CFE: aceite de girasol y extracto del fruto del algarrobo.

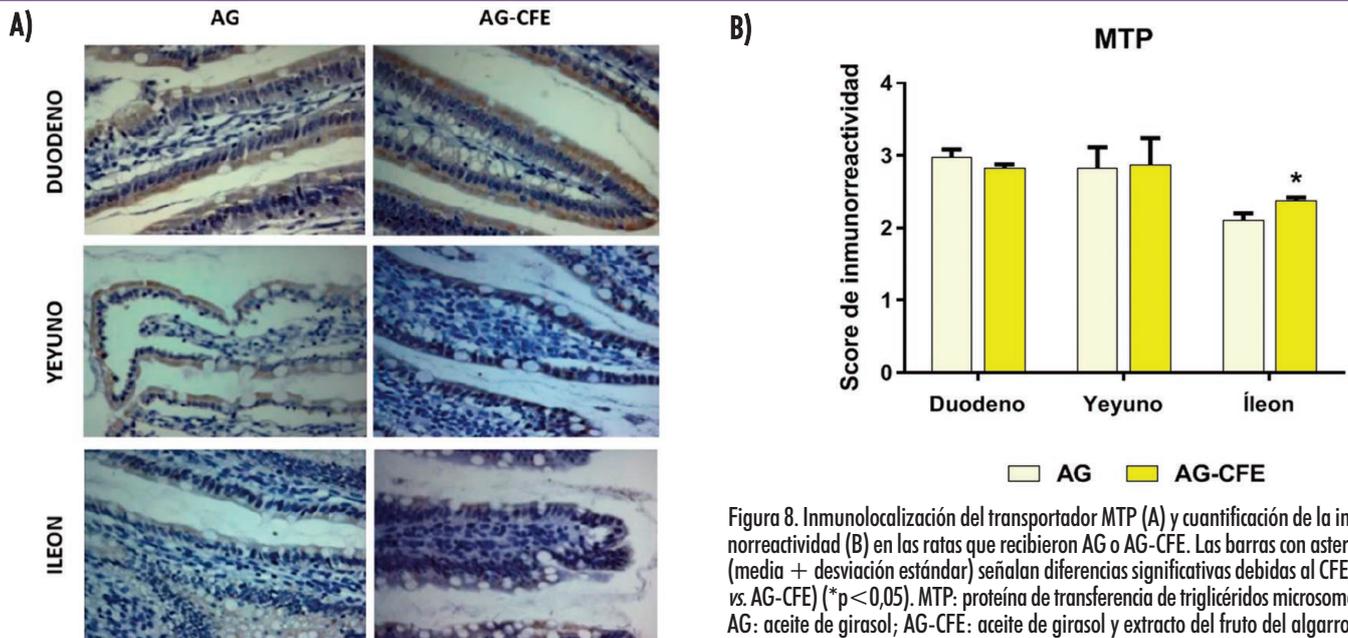


Figura 8. Inmunolocalización del transportador MTP (A) y cuantificación de la inmunorreactividad (B) en las ratas que recibieron AG o AG-CFE. Las barras con asteriscos (media + desviación estándar) señalan diferencias significativas debidas al CFE (AG vs. AG-CFE) (\* $p < 0,05$ ). MTP: proteína de transferencia de triglicéridos microsomales; AG: aceite de girasol; AG-CFE: aceite de girasol y extracto del fruto del algarrobo.

En la Figura 8B se presentan los resultados de la cuantificación de la inmunorreactividad de MTP en el intestino delgado. El duodeno y el yeyuno de los grupos AG y AG-CFE presentaron un patrón similar de expresión del transportador. El CFE moduló la inmunorreactividad de MTP en el íleon. Así, el grupo AG-CFE respecto a AG mostró valores de MTP significativamente mayores en el íleon ( $p < 0,05$ ).

### 3.3.d Evaluación del estado antioxidante intestinal

La Figura 9 muestra las actividades de las enzimas SOD, CAT, GR y GPx en los tres segmentos del intestino delgado. En tér-

minos generales, las actividades SOD, GR y GPx fueron más elevadas en yeyuno; sin embargo, la actividad CAT resultó mayor en íleon.

En los animales a los que se administró AG-CFE se encontraron actividades significativamente menores de SOD en yeyuno ( $p < 0,05$ ) en comparación con su respectivo control AG. El grupo AG-CFE mostró una mayor actividad de CAT en el duodeno y menor en el íleon frente al grupo AG ( $p < 0,001$  y  $p < 0,05$ , respectivamente). La actividad de GR fue significativamente menor en la frac-

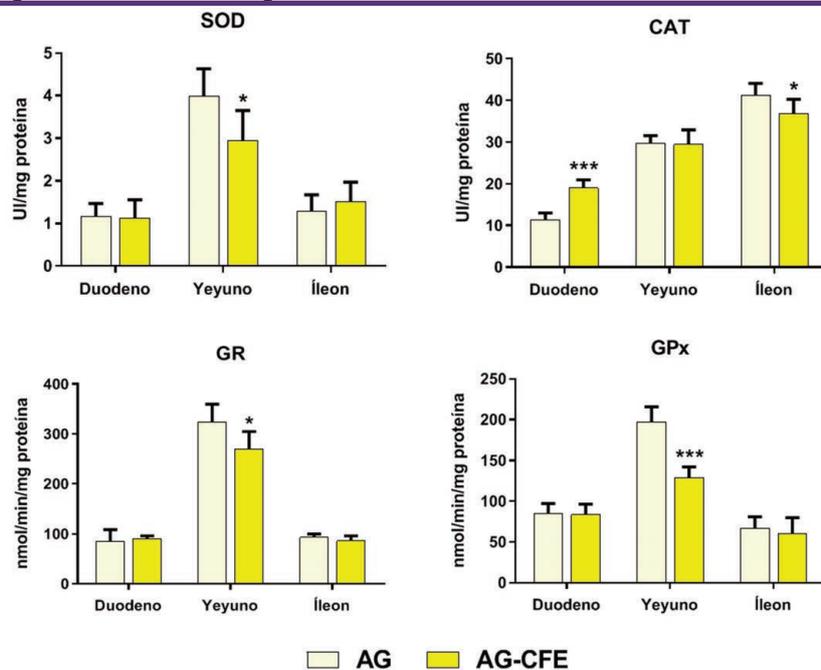


Figura 9. Actividades antioxidantes en los tres segmentos intestinales de las ratas que recibieron AG o AG-CFE. Las barras con asteriscos (media + desviación estándar) señalan diferencias significativas para las comparaciones entre AG vs. AG-CFE (\* $p < 0,05$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ). SOD: superóxido dismutasa; CAT: catalasa; GR: glutatión reductasa; GPx: glutatión peroxidasa; AG: aceite de girasol; AG-CFE: aceite de girasol y extracto del fruto del algarrobo.

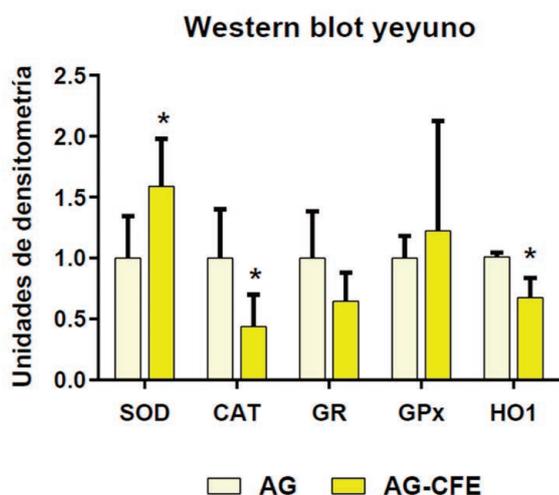


Figura 10. Niveles de proteínas antioxidantes intestinales (SOD, CAT, GR y GPx) y hemoxigenasa 1 determinados por Western Blot en el yeyuno de las ratas que recibieron AG o AG-CFE. Las barras con asteriscos (\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ) señalan diferencias significativas entre el grupo AG-CFE y AG. SOD: superóxido dismutasa; CAT: catalasa; GR: glutatión reductasa; GPx: glutatión peroxidasa; HO1: hemoxigenasa 1. AG: aceite de girasol; AG-CFE: aceite de girasol y extracto del fruto del algarrobo.

ción yeyunal de las ratas AG-CFE vs. AG ( $p < 0,05$ ). La actividad GPx fue significativamente menor en la fracción yeyunal de los animales AG-CFE con respecto a su control AG ( $p < 0,001$ ).

La Figura 10 muestra los niveles proteicos de las cuatro enzimas antioxidantes (SOD, CAT, GR y GPx) y HO1 en el yeyuno. Se seleccionó solo la fracción yeyunal atendiendo a los cambios observados en las actividades enzimáticas y por ser el segmento intestinal en el que tiene lugar la mayor absorción de grasa (35). Se estudiaron las posibles diferencias en los niveles de estas proteínas en función del producto administrado (AG o AG-CFE).

La administración conjunta del aceite con CFE incrementó significativamente ( $p < 0,05$ ) los niveles proteicos de SOD vs. el grupo AG, a la vez que redujo significativamente los niveles de CAT y HO1 ( $p < 0,05$ ) en AG-CFE vs. AG.

#### 4. DISCUSIÓN

La concentración de CP en el AG sin usar señala que se trataba de un aceite de buena calidad según Lumley (39). La fritura repetida de palitos y filetes de merluza a 180 °C en AG, con adición de aceite cada 4 frituras, incrementó la alteración termooxidativa de este aceite. El nivel de CP superó ligeramente el valor de 20 mg/100 mg de aceite, por lo que este aceite era aún válido para su consumo en humanos atendiendo a la legislación vigente en España (10). Sin embargo, su contenido en PTG + DTG superó el 10-12 %, por lo que, según la Sociedad Alemana para la Investigación de las Grasas (9), este aceite debería ser rechazado para el consumo humano. La falta de equivalencia entre CP y PTG ha sido ya indi-

cada (8), particularmente en aceites con alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados (40).

Considerando las cantidades medias de grasa en el lumen gastrointestinal, la digestibilidad de los aceites testados a las tres horas fue del 80,72 % en el grupo AG y del 76,38 % en el grupo AG-CFE. Igualmente, del aceite administrado el 4,89 % en el grupo AG y el 5,48 % en el grupo AG-CFE se encuentra en el lumen intestinal aún sin absorberse, lo que muestra el efecto inhibitorio de la digestión al añadir CFE. Stanley *et al.* (41), Oliveira *et al.* (42), Macho-González *et al.* (26) y Gonçalves *et al.* (43) han señalado el efecto inhibitorio de las proantocianidinas sobre la lipasa pancreática, lo que explicaría el efecto inhibitorio de la digestión encontrado.

La digestibilidad gastrointestinal de los compuestos de polimerización (PTG + DTG) y oxidación (TGox) fue menor en el grupo AG-CFE vs. AG (82,37 % vs. 84,60 % y 54,49 % vs. 68,96 %, respectivamente) (Tabla 2). Estos resultados recuerdan a los de Olivero-David (7) y Márquez-Ruiz (2), quienes señalan que la presencia de compuestos poliméricos reduce la acción de la lipasa pancreática. Además, apoyan la idea de que en el estómago hay una elevada producción de ROS, en este caso de TGox (7). En el lumen gastrointestinal, se encontró mayor cantidad de PTG + DTG y TGox en AG-CFE (Figura 4), a pesar del efecto teóricamente antioxidante del CFE.

En el lumen intestinal la cantidad de grasa no absorbida tendió a ser más elevada en el grupo AG-CFE, aunque no se encontraron diferencias significativas. La digestión a nivel intestinal se relaciona fundamentalmente con la presencia de la lipasa pancreática y la naturaleza adsorbente y gelificante del CFE. No obstante, puede sugerirse que la presencia de mayores niveles de CFE y TGox provocan un atrapamiento de la lipasa y, por tanto, un menor efecto de esta enzima sobre los TGox y TGNox. Estudios previos señalan que la presencia de PTG, DTG y de TG condiciona la hidrólisis de los TGNox, mientras que la disminución de TGNox reduce la eficacia de la hidrólisis de los TGox y de PTG (2, 7, 17). El aumento de la grasa remanente y, en parte, la reducción de la lipemia postprandial se deben a la ralentización de la digestión de la grasa por la presencia de fibra insoluble (celulosa y hemicelulosa) aportada por el CFE. Esta fibra provocaría el retraso en el vaciamiento gástrico y, por ende, en la digestión y absorción de los lípidos (26). Datos preliminares no mostrados en este trabajo señalan que el contenido de polímeros en las heces recogidas durante los 3 últimos días del estudio es mayor en el grupo AG-CFE vs. AG (un 6 % más excretado). Por lo tanto, a pesar de que se observe mayor cantidad de polímeros en el lumen gastrointestinal, el potencial daño que pudieran causar es contrabalanceado por la capacidad de excreción de estos compuestos.

Los resultados de este estudio demuestran los beneficios

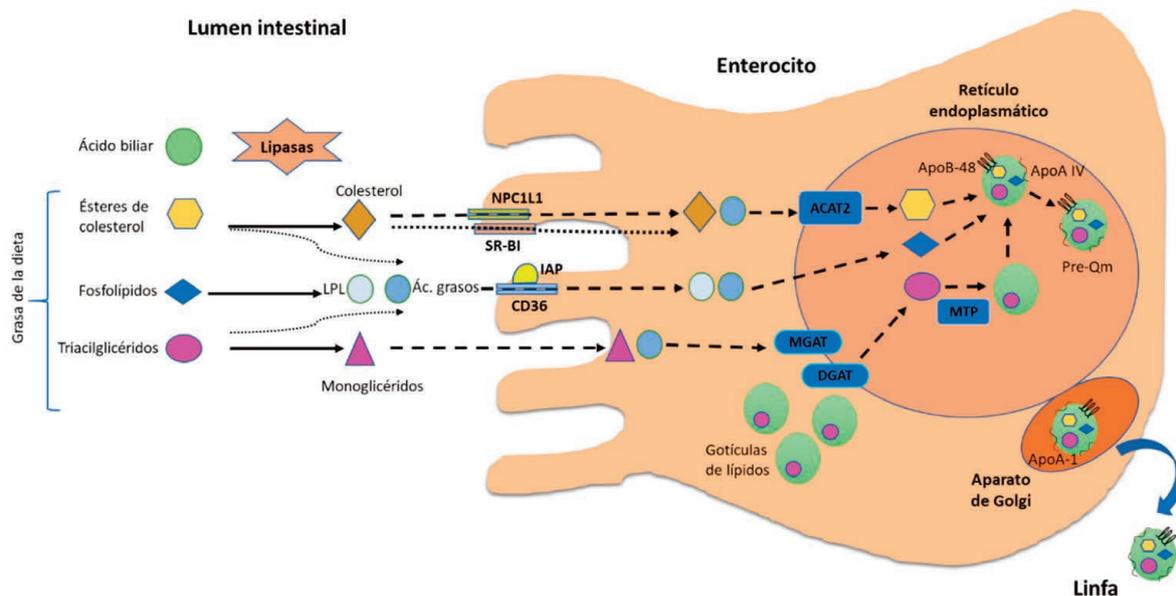


Figura 11. Resumen de los procesos relacionados con la absorción de lípidos y formación de quilomicrones. Se resumen los mecanismos que relacionan el consumo de colesterol y TG, la presencia de colesterol biliar y dietético en el lumen intestinal con la formación de los quilomicrones plasmáticos. LPL: lipofosfolípidos; NPC1L1: transportador Niemann-Pick C1-like 1; SR-BI: receptor eliminador de clase B tipo I; IAP: fosfatasa alcalina intestinal; ACAT- 2: acetil-CoA acetiltransferasa 2; MTP: proteína de transferencia de triglicéridos microsomales.

del consumo de CFE simultáneo a la ingesta de AG alterado por la fritura repetida de pescado empanado. Para ello hemos analizado las concentraciones plasmáticas de colesterol y TG y las de TG en quilomicrones, la inmunoreactividad de las proteínas NPC1L1, ACAT-2 y MTP, y la actividad y abundancia de las enzimas antioxidantes intestinales.

Estudios previos con CFE sugieren una reducción de la lipemia postprandial en ratas (26) e incluso en ensayos clínicos en los que se empleó el CFE como ingrediente funcional incluido o no en una matriz láctea (44, 45). Por ello, se evaluó si el CFE puede reducir la lipemia postprandial promovida por el consumo de AG térmicamente alterado y oxidado. Se observó que el grupo AG-CFE presentó menor cantidad de colesterol y TG plasmáticos y de TG en quilomicrones (Tabla 3). Adicional a la acción inhibitoria de la lipasa pancreática comentada con anterioridad, cabe señalar que el CFE impide la acción de las sales biliares sobre las gotículas de grasa (22, 23).

La información sobre cómo afecta el consumo de aceites termooxidados a la distribución y niveles de los principales transportadores y enzimas implicados en la absorción de lípidos a nivel intestinal es bastante limitada. La absorción de los TG y el colesterol ingeridos se produce en el borde en cepillo de los enterocitos. En su absorción están implicados, entre otros, el transportador de colesterol NPC1L1, la enzima ACAT-2 que esterifica el colesterol, y la proteína MTP que es imprescindible en el ensamblaje de los quilomicrones en el intestino (14,15) (Figura 11). Los cambios en la expresión de estas proteínas pueden conllevar una modificación de la absorción

de grasa y una extensa regulación de todos los sistemas implicados en el mantenimiento de los niveles de grasa corporal (13–15). Por ello, la repercusión que pueda tener la ingestión de fibra insoluble rica en taninos condensados junto con un aceite alterado sobre la localización y expresión de estas proteínas puede ser relevante para caracterizar sus efectos sobre la lipemia.

La expresión de las proteínas NPC1L1, ACAT-2 y MTP se analizó por inmunohistoquímica. ACAT-2 y MTP se inmunolocalizaron exclusivamente en el citoplasma de los enterocitos (46) mientras que NPC1L1 se inmunolocalizó en la región apical de estas células, en la parte basal de las criptas y también en las células del interior de la lámina propia (Figura 12). Este hecho contrasta con los resultados de Chang *et al.* (46), que detectaron la inmunoexpresión de NPC1L1 exclusivamente en los enterocitos y en las criptas. Desconocemos el porqué de las diferencias, pero pueden deberse a la técnica utilizada para detectar la inmunoexpresión de NPC1L1.

El CFE reduce la concentración de lípidos postprandiales a pesar de la mayor inmunoreactividad de NPC1L1 y ACAT-2 en el duodeno y de MTP en el íleon del grupo AG-CFE con respecto a sus controles. La regulación de la expresión de estas proteínas es compleja y no se encuentra completamente dilucidada. El aumento de la inmunoreactividad de NPC1L1 hallada en duodeno puede explicarse debido a un efecto estimulante del CFE sobre su expresión ya que este extracto, aunque rico en proantocianidinas, contiene otros componentes como esteroides vegetales que también utilizan para su absorción al transportador NPC1L1 (35). Los esteroides vegetales reducen los niveles de colesterol a través de diferentes me-

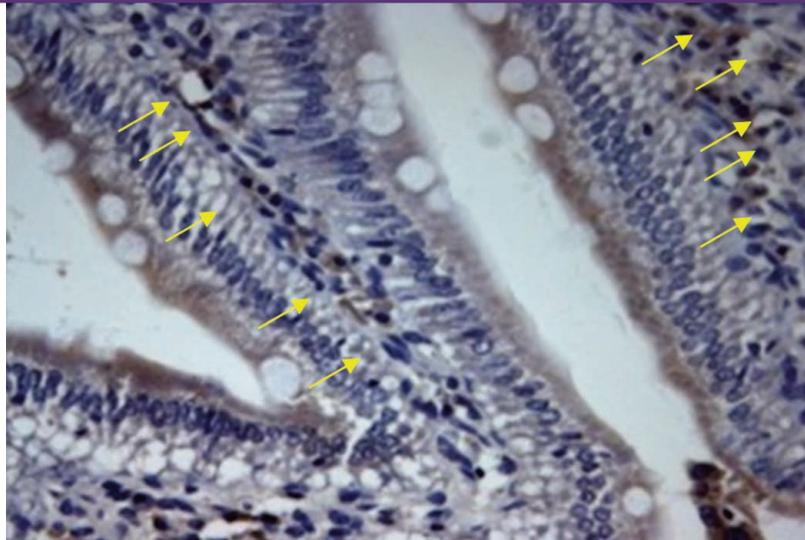


Figura 12. Inmunolocalización del transportador NPC1L1 en las células del interior de la lámina propia. Estudio inmunohistoquímico con hematoxilina como colorante de contraste. Las puntas de las flechas señalan células positivas para el marcaje de NPC1L1. NPC1L1: transportador Niemann-Pick C1-like 1.

canismos (47) entre los que se encuentra la modificación del flujo de colesterol. Por ello, pensamos que el aumento del flujo hacia el lumen intestinal promovido por los esteroles vegetales del CFE podría estar regulando al alza la expresión de NPC1L1. Complementariamente, hay que tener en cuenta el efecto de secuestro propio de la fibra, capaz de embeber al colesterol dietético y biliar. Este hecho podría disminuir el contacto del colesterol con la mucosa intestinal, evitar su absorción y estimular la regulación al alza de la expresión de NPC1L1 (15,48). Resultados similares fueron publicados por Huff *et al.* (16) que observaron un aumento de la expresión de NPC1L1 en la mucosa intestinal de los animales alimentados con una dieta escasa en colesterol, mientras que disminuyó la expresión de NPC1L1 en los animales alimentados con una dieta hipercolesterolemiante. La mucosa intestinal está directamente expuesta a ácidos grasos oxidados de origen dietético y este tejido experimenta fácilmente desequilibrios redox y estrés oxidativo después de la ingestión de grandes cantidades de grasa oxidada (49). En cuanto a la mayor inmunorreactividad de ACAT-2 en duodeno, pensamos que puede deberse al aumento de TGox presentes en el intestino. Wang *et al.* (50) determinaron que la enzima ACAT-2 es altamente sensible al estrés oxidativo intestinal y puede aumentar su expresión por la presencia de una mayor cantidad de ROS en el intestino. El aumento en el número de frituras genera ROS que pueden oxidar el residuo de ubiquitinación de ACAT-2, estabilizando así la proteína y evitando su degradación. La estabilización de ACAT-2 tiene un efecto claramente beneficioso, pues disminuye la lipotoxicidad y está relacionada con menor susceptibilidad de resistencia a la insulina (50). Iqbal *et al.* (48) señalan que la regulación de MTP no depende de la expresión ni de la actividad de ACAT-2, lo que explicaría que aun encontrándose modificada la inmunorreactividad ACAT-2 no se

encuentren cambios en la expresión de MTP en la fracción duodenal. Sin embargo, sí que se detecta mayor inmunorreactividad de MTP en el íleon de las ratas administradas con AG-CFE *vs.* AG. Como hemos comentado, el CFE es capaz de inhibir parcialmente la lipasa pancreática (26), reduciendo la hidrólisis de los TG en AGL y MG que puedan difundir al enterocito. Adicionalmente, los AGL y MG pueden ser embebidos en la matriz de la fibra insoluble, impidiendo también la difusión al interior del enterocito. De esta forma se explica el aumento de la inmunorreactividad de MTP, ya que esta enzima podría aumentar su expresión cuando existen niveles reducidos de AGL. A su vez, las menores tasas de AGL explicarían los niveles más bajos de TG en quilomicrones y en plasma en el grupo AG-CFE *vs.* AG. Todos estos hechos sugieren que el CFE impide la captación de TG y colesterol. Sin embargo, serían necesarios más estudios que evalúen los mecanismos por los que se produce tal efecto sobre los lípidos en el intestino. No obstante, pueden existir otros mecanismos tales como: la reducción de la capacidad de micelización, la disminución de la actividad (pero no de la expresión) de las proteínas implicadas, la mayor actividad de los transportadores ABCG5/G8, etc. (51).

La menor lipemia y quilomicronemia postprandial observada en el grupo AG-CFE puede considerarse un factor positivo, dada la relación entre lipemia postprandial elevada y el riesgo cardiovascular (52, 53). Por otro lado, las ROS que continuamente se forman en nuestro organismo, presentan en general una gran agresividad oxidativa celular y parecen estar relacionadas con distintos procesos patológicos. Las proantocianidinas presentes en el CFE muestran una gran capacidad antioxidante, siendo capaces de incrementar la expresión del sistema antioxidante intestinal.

El papel protector del intestino delgado frente agresiones

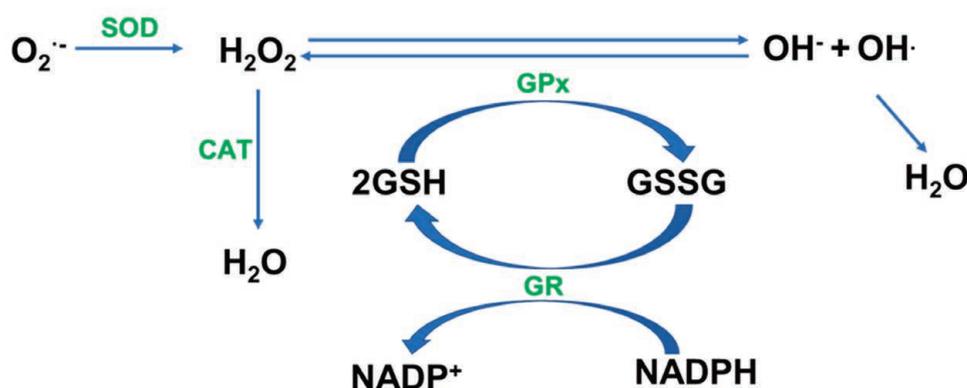


Figura 13. Esquema general del sistema del glutatión implicado en la eliminación del anión superóxido y del peróxido de hidrógeno y recuperación de los niveles de glutatión reducido. SOD: superóxido dismutasa; CAT: catalasa; GR: glutatión reductasa; GPx: glutatión peroxidasa; GSH: glutatión reducido; GSSG: glutatión peroxidado.

prooxidantes relacionadas con la dieta es aún poco conocido. Nuestros resultados señalan cómo la abundancia y actividad de las principales enzimas antioxidantes intestinales (SOD, CAT, GR y GPx) y HO1 se modifican al ingerir CFE junto con AG termooxidado. La mayor reducción en la actividad enzimática se produjo en el yeyuno, donde el CFE disminuyó la actividad SOD, GR y GPx. Sin embargo, aumentó la actividad CAT en duodeno al tiempo que disminuyó en íleon (Figura 9). La abundancia de las enzimas antioxidantes (Figura 10) fue mayor para SOD y menor para CAT y HO1 en los yeyunos de las ratas AG-CFE que en las ratas AG. La mayor actividad de catalasa en duodeno en el grupo AG-CFE no es fácil de explicar, dado que es el yeyuno el segmento que contribuye de manera más importante a la digestión y absorción de grasa. No obstante, debe recordarse que a nivel intestinal se encontraron cantidades más elevadas de TGox en el grupo AG-CFE que, aunque permanecen menos accesibles a la lipasa pancreática, sí pueden transferir radicales oxidantes a las lipoproteínas de membrana de los enterocitos duodenales, demandando mayor actividad antioxidante para su eliminación. Aunque la acción de la catalasa se ha definido claramente como enzima eliminadora de  $H_2O_2$ , Yokozawa *et al.* (54) han señalado que, en algunos tejidos, a concentraciones menores de 100 mol de peróxidos y en presencia de proantocianidinas, es la catalasa el enzima que contribuye preferentemente a eliminar los peróxidos, siendo mucho menos relevante la acción de la GPx (Figura 13). No obstante, otros posibles mecanismos indican que se encuentran gran cantidad de peroxisomas en la región apical de los enterocitos maduros que se descaman, y que la administración de aceites oxidados en ratas Wistar regula al alza la expresión génica de las enzimas acil-CoA oxidasa y citocromo p450 4A1c y activa PPAR $\alpha$  (55), reduciendo significativamente el ARNm y las actividades de enzimas lipogénicos (56). Debe recordarse que tanto la acción de HO1 (isoformas del citocromo p450) como PPAR $\alpha$  inducen producción peroxisomal y microsomal de radicales de oxígeno re-

quiriendo mayor activación de la catalasa (57).

Teniendo en cuenta la abundancia y la actividad enzimática, la menor activación del sistema antioxidante intestinal sugiere que se demandan menos recursos endógenos para neutralizar el poder prooxidante del AG termooxidado. Es bien sabido que las proantocianidinas actúan como poderosos captadores de radicales libres (15,24,25), por lo que se requeriría menor actividad SOD para neutralizar el anión superóxido (Figura 13).

Rtibi *et al.* (58) sugirieron que un suplemento dietético conteniendo algarrobo podría usarse para prevenir enfermedades relacionadas con el exceso de radicales libres. De igual modo, la infraactivación del sistema glutatión puede deberse a la menor presencia de especies oxidantes en el grupo AG-CFE vs. AG. Estas enzimas tienen un papel fundamental en la eliminación de peróxidos (de hidrógeno, lipídicos y orgánicos). Yang *et al.* (59) señalan que las proantocianidinas disminuyen la peroxidación lipídica. Este hecho sugiere que el CFE permite asegurar la actividad del sistema glutatión, mejorando la respuesta del intestino a un posible estrés oxidativo y protegiendo a la mucosa intestinal. Sin embargo, debemos señalar que algunas actividades y abundancias de enzimas antioxidantes intestinales permanecen similares en ambos grupos de ratas, debido probablemente al alto contenido en antioxidantes de la dieta de mantenimiento que consumen.

La HO1 es un enzima inducible cuya expresión aumenta por una variedad enorme de agentes (60). En condiciones de estrés, la HO1 se transloca al núcleo donde regula su propia expresión. La localización nuclear de HO1 se ha relacionado con la protección contra el estrés oxidativo y las agresiones proinflamatorias mediante la regulación positiva de los genes antioxidantes y la regulación del sistema inmune. Sin embargo, en su función de proteger las células, también se ha observado que aumenta la supervivencia y suprime las vías apoptóticas, por lo que puede llegarse a producir una proliferación incontrolada y progresión hacia la carcinogénesis. Los me-



nores niveles de proteína de HO1 podrían estar asociados con la disminución de los TGox ya discutida.

A pesar de los resultados positivos obtenidos, este estudio presenta algunas limitaciones, entre las que podemos destacar: (1) el número de animales de experimentación empleado fue reducido, (2) el estudio se realizó solo en ratas macho, (3) solo se testó una dosis de CFE, (4) la dieta de mantenimiento contenía componentes antioxidantes y (5) la duración del estudio fue únicamente de una semana.

## 5. CONCLUSIONES

La fritura repetida de palitos de merluza eleva los productos de hidrólisis, termooxidación y de polimerización en el aceite que recomendaría su descarte según la Sociedad Alemana para la Investigación de las Grasas (9), aunque según la legislación española este aceite podría ser aún consumido. La administración de este aceite termooxidado provoca la presencia de compuestos de polimerización y de TGox y TGNox en el lumen gástrico e intestinal. La administración conjunta de AG y CFE reduce la digestión y absorción de la grasa y la lipemia postprandial, ayuda a mantener el estado antioxidante intestinal y favorece la eliminación de los compuestos polimerizados a través de las heces.

### Lista de Abreviaturas

ACAT-2, acetil-CoA acetiltransferasa 2; AG, Aceite de girasol; AGL, ácidos grasos libres; CAT, catalasa; CFE, extracto de algarrobo; CP, compuestos polares; DG, diglicéridos o diacilglicerol; DTG, dímeros de triglicéridos; GPx, glutatión peroxidasa; GR, glutatión reductasa; HO1, hemo-oxigenasa-1; MG, monoglicéridos o monoacilglicerol; MTP, proteína de transferencia de triglicéridos microsomales; NPC1L1, transportador Niemann-Pick C1-like 1; PTG, polímeros de triglicéridos; ROS, especies reactivas de oxígeno; SOD, superóxido dismutasa; TG, triglicéridos o triacilglicerol; TGNox, triglicéridos no oxidados; TGox, triglicéridos oxidados.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses.

### Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración y asesoramiento a M<sup>a</sup> José González Muñoz, Giulia Caso, Ángela Amores Arrojo e Isabel Martín de la Torre. Rocío Redondo-Castillejo recibió una ayuda FPU20/02920 del Ministerio de Universidades. Agradecimiento al Proyecto PID2019-103872RB-I00, financiado por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, y al Consejo Oleícola Internacional (COI) por su financiación como apoyo a la investigación mediante un artículo 83 COI-UCM.

## 6. REFERENCIAS

- Garcimartín A, Macho-González A, Caso G, Benedí J, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Frying a cultural way of cooking in the Mediterranean diet. How to obtain improved fried foods. En: Preedy V, Watson R, editores. Mediterranean diet. 2a ed. Amsterdam: Elsevier; 2020. p. 191–207.
- Márquez-Ruiz G, Dobarganes MC. Nutritional and physiological effects of used frying fats. En: Perkins E, Erickson M, editores. Deep frying: chemistry, nutrition and practical applications. Champaign, IL: AOCS Press; 1996. p. 160–82.
- Brühl L. Fatty acid alterations in oils and fats during heating and frying. *Eur J Lipid Sci Technol*. 2014; 116(6):707–15.
- Sánchez-Muniz FJ. Oils and fats: Changes due to culinary and industrial processes. *Int J Vitam Nutr Res*. 2006; 76(4):230–7.
- Dobarganes C, Márquez-Ruiz G. Possible adverse effects of frying with vegetable oils. *Br J Nutr*. 2015; 113(S2):S49–57.
- Sánchez-Muniz FJ, Bastida S, Márquez-Ruiz G, Dobarganes C. Effect of heating and frying on oil and food fatty acids. En: Chow CK, editor. Fatty acids in foods and their health implications. 3a ed; CRC Press 2007. p. 511–43.
- Olivero-David RJ. Digestibilidad de los compuestos termooxidados y su influencia sobre la defensa antioxidante intestinal en ratas. Efectos del ayuno y grado de alteración del aceite de fritura. [Tesis doctoral]. Facultad de Farmacia. Universidad de Alcalá; 2011.
- Sánchez-Muniz FJ, Bastida S, Márquez-Ruiz G, Dobarganes MC. Effects of heating and frying on oil and food fatty acids. En: Cho CK, editor. Fatty acids in foods and their health implications. Boca Raton, FL, USA: CRC Press, Taylor and Francis Book.; 2008. p. 511–43.
- German Society for Fat Research (DGF). Proceedings of the 3rd international symposium of deep-fat frying. Final recommendations. *Eur J Lipid Sci Technol*. 2000; 103–594.
- Orden de 26 de enero de 1989 por la que se aprueba la Norma de calidad para los aceites y grasas calentados. [Internet]. «BOE» núm. 26, de 31/01/1989 [Consultado 13 Oct 2020]. Disponible en: [https://www.boe.es/eli/es/o/1989/01/26/\(1\)/con](https://www.boe.es/eli/es/o/1989/01/26/(1)/con)
- Li X, Wu G, Yang F, Meng L, Huang J, Zhang H, *et al*. Influence of fried food and oil type on the distribution of polar compounds in discarded oil during restaurant deep frying. *Food Chem* 2019; 272:12–7.
- Sánchez-Muniz FJ, Sánchez-Montero JM. Enzymatic methods for the study of thermoxidized oils and fats. En: Boskou D, Elmadfa I, editores. Frying of food oxidation, nutrient and non-nutrient antioxidants, biologically active compounds and high temperatures. Pennsylvania, USA: Technomic Publishing Co, Inc. Lancaster; 1999. p. 105–41.
- Davis HR, Basso F, Hoos LM, Tetzloff G, Lally SM, Altmann SW. Cholesterol homeostasis by the intestine: Lessons from Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1). *Atheroscler Suppl*. 2008; 9(2):77–81.



14. Alphonse PAS, Jones PJH. Revisiting human cholesterol synthesis and absorption: The reciprocity paradigm and its key regulators. *Lipids*. 2016; 51(5):519–36.
15. Iqbal J, Hussain MM. Intestinal lipid absorption. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009; 296(6):1183–94.
16. Huff MW, Pollex RL, Hegele RA. NPC1L1: Evolution from pharmacological target to physiological sterol transporter. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26(11):2433–8.
17. González-Muñoz MJ, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Short-term in vivo digestibility assessment of a highly oxidized and polymerized sunflower oil. *J Sci Food Agric*. 2003; 83(5):413–8.
18. Olivero-David R, Bastida S, Schultz A, González-Torres L, González MJ, Sánchez-Muniz FJ, *et al*. Fasting status and thermally oxidized sunflower oil ingestion affect the intestinal antioxidant enzyme activity and gene expression of male Wistar rats. *J Agric Food Chem*. 2010; 58:2498–504.
19. Billeck G. Heated fats in the diet. En: Padley FB, Podmore J, editores. *The role of fats in human nutrition*. Chichester, UK.: Ellis Horwood Ltd; 1985. p. 163–71.
20. Frankel EN. Review. Recent advances in lipid oxidation. *J Sci Food Agric*. 1991; 54(4):495–511.
21. Thomas S, Prabhu R, Balasubramanian KA. Surgical manipulation of the intestine and distant organ damage - Protection by oral glutamine supplementation. *Surgery*. 2005; 137(1):48–55.
22. Gálvez Peralta J, Rodríguez Cabezas M, Camuesco Pérez D. Fibra dietética. En: Gil A, editor. *Tratado de nutrición*. Barcelona: Editorial Médica Panamericana; 2017. p. 87–110.
23. Fuller S, Beck E, Salman H, Tapsell L. New horizons for the study of dietary fiber and health: a review. *Plant Foods Hum Nutr*. 2016; 71(1):1–12.
24. González-Quilen C, Rodríguez-Gallego E, Beltrán-Debón R, Pinent M, Ardévol A, Blay MT, *et al*. Health-promoting properties of proanthocyanidins for intestinal dysfunction. *Nutrients*. 2020;12(1).
25. Macho-González A, Garcimartín A, López-Oliva E, Benedí J, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Papel de las proantocianidinas sobre la microbiota, permeabilidad intestinal e inflamación. En: Marcos A, editor. *Inmunonutrición. Estilo de vida*. 2a. Ed. Editorial Panamericana; 2020. p. 245–66.
26. Macho-González A, Garcimartín A, Naes F, López-Oliva ME, Amores-Arrojo A, González-Muñoz MJ, *et al*. Effects of fiber purified extract of carob fruit on fat digestion and postprandial lipemia in healthy rats. *J Agric Food Chem*. 2018; 66(26):6734–41.
27. Ruiz-Roso B, Requejo AM, Pérez-Olleros L, Martín-Casero M, Haber B. Denatured Carob Flour (DCF) with a low content of soluble tannins and sugars, meant for human consumption and process to obtain it. WO/2004/014150, 2004.
28. Bligh EG, Dyer WJ. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can J Biochem Physiol*. 1959; 37(8):911–7.
29. Dobarganes MC, Velasco J, Dieffenbacher A. Determination of polar compounds, polymerized and oxidized triacylglycerols, and diacylglycerols in oils and fats: Results of collaborative studies and the standardized method (Technical report). *Pure Appl Chem*. 2000; 72(8):1563–75.
30. Bocanegra A, Bastida S, Benedí J, Nus M, Sánchez-Montero JM, Sánchez-Muniz FJ. Effect of seaweed and cholesterol-enriched diets on postprandial lipoproteinaemia in rats. *Br J Nutr*. 2009; 102(12):1728–39.
31. Santos-López JA, Garcimartín A, Merino P, López-Oliva ME, Bastida S, Benedí J, *et al*. Effects of silicon vs. hydroxytyrosol-enriched restructured pork on liver oxidation status of aged rats fed high-saturated/high-cholesterol diets. *PLoS One*. 2016; 11(1):e0147469.
32. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol*. 1984; 105(C):121–6.
33. Mannervik B. Measurement of glutathione reductase activity. *Curr Protoc Toxicol*. 2001; 00(1):7.2.1-7.2.4.
34. Agarkov AA, Popova TN, Verevkin AN, Matasova L V. Activity of the glutathione antioxidant system and NADPH-generating enzymes in blood serum of rats with type 2 diabetes mellitus after administration of melatonin-correcting drugs. *Bull Exp Biol Med*. 2014; 157(2):198–201.
35. Altmann SW, Davis HR, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, *et al*. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science*. 2004; 303(5661):1201–4.
36. Macho-González A, Garcimartín A, López-Oliva ME, Ruiz-Roso B, De la Torre IM, Bastida S, *et al*. Can carob-fruit-extract-enriched meat improve the lipoprotein profile, VLDL-oxidation, and LDL receptor levels induced by an atherogenic diet in STZ-NAD-diabetic rats? *Nutrients*. 2019;11(2).
37. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951; 193(1):265–75.
38. Garcimartín A, López-Oliva ME, Santos-López JA, García-Fernández RA, Macho-González A, Bastida S, *et al*. Silicon alleviates nonalcoholic steatohepatitis by reducing apoptosis in aged Wistar rats fed a high-saturated fat, high-cholesterol diet. *J Nutr*. 2017; 147(6):1104–12.
39. Lumley I. Polar compounds in heated oils. En: Varela G, Bender A, ID. M, editores. *Frying of foods principles, changes, new approaches*. Chichester, UK.: Ellis Horwood Ltd; 1988. p. 166–73.
40. Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Polar content vs. TAG oligomer content in the frying-life assessment of monounsaturated and polyunsaturated oils used in deep-frying. *J Amer Oil Chem Soc*. 2002; 79(5):447–51.
41. Stanley TH, Van Buiten CB, Baker SA, Elias RJ, Anantheswaran RC, Lambert JD. Impact of roasting on the flavan-3-ol composition, sensory-related chemistry, and in vitro pancreatic lipase inhibitory activity of cocoa beans. *Food Chem*. 2018; 255:414–20.
42. Oliveira RF, Gonçalves GA, Inácio FD, Koehnlein EA, de Souza CGM, Bracht A, *et al*. Inhibition of pancreatic lipase and triacylglycerol in-



- testinal absorption by a Pinhão coat (*Araucaria angustifolia*) extract rich in condensed tannin. *Nutrients*. 2015; 7(7):5601–14.
43. Gonçalves R, Mateus N, de Freitas V. Study of the interaction of pancreatic lipase with procyanidins by optical and enzymatic methods. *J Agric Food Chem*. 2010; 58(22):11901–6.
  44. Ruiz-Roso B, Quintela JC, de la Fuente E, Haya J, Pérez-Olleros L. Insoluble carob fiber rich in polyphenols lowers total and ldl cholesterol in hypercholesterolemic subjects. *Plant Foods Hum Nutr*. 2010; 65(1):50–6.
  45. Martínez-Rodríguez R, Navarro-Alarcón M, Rodríguez-Martínez C, Fonollá-Joya J. Efectos sobre el perfil lipídico en humanos de un extracto de algarroba (*Ceratonia siliqua* L.) rico en polifenoles, incluido en un lácteo como alimento funcional; estudio piloto. *Nutr Hosp*. 2013; 28(6):2017–114.
  46. Xie C, Zhou Z, Sen, Li N, Bian Y, Wang YJ, Wang LJ, *et al*. Ezetimibe blocks the internalization of NPC1L1 and cholesterol in mouse small intestine. *J Lipid Res*. 2012; 53(10):2092–101.
  47. Nakano T, Inoue I, Murakoshi T. A newly integrated model for intestinal cholesterol absorption and efflux reappraises how plant sterol intake reduces circulating cholesterol levels. *Nutrients*. 2019; 11(2).
  48. Iqbal J, Boutjdir M, Rudel LL, Hussain MM. Intestine-specific MTP and global ACAT2 deficiency lowers acute cholesterol absorption with chylomicrons and HDLs. *J Lipid Res*. 2014; 55(11):2261–75.
  49. Wijeratne SSK, Cuppett SL. Soy isoflavones protect the intestine from lipid hydroperoxide mediated oxidative damage. *J Agric Food Chem*. 2007; 55(24):9811–6.
  50. Wang YJ, Bian Y, Luo J, Lu M, Xiong Y, Guo SY, *et al*. Cholesterol and fatty acids regulate cysteine ubiquitylation of ACAT2 through competitive oxidation. *Nat Cell Biol*. 2017; 19(7):808–19.
  51. Li R, Liu Y, Shi J, Yu Y, Lu H, Yu L, *et al*. Diosgenin regulates cholesterol metabolism in hypercholesterolemic rats by inhibiting NPC1L1 and enhancing ABCG5 and ABCG8. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2019; 1864(8):1124–33.
  52. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, *et al*. Triglycerides and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123(20):2292–333.
  53. Puri R, Nissen SE, Shao M, Elshazly MB, Kataoka Y, Kapadia SR, *et al*. Non-HDL Cholesterol and triglycerides: Implications for coronary atheroma progression and clinical events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016; 36(11):2220–8.
  54. Yokozawa T, Satoh A, Kim YJ. Modulation of oxidative stress by proanthocyanidin in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-exposed human diploid fibroblast cells. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2013; 77(10):2056–60.
  55. Chao PM, Chao CY, Lin FJ, Huang CJ. Oxidized frying oil up-regulates hepatic acyl-CoA oxidase and cytochrome P450-4-A1 genes in rats and activates PPAR $\alpha$ . *J Nutr*. 2001; 131(12):3166–74.
  56. Eder K, Suelzle A, Skufca P, Brandsch C, Hirche F. Effects of dietary thermoxidized fats on expression and activities of hepatic lipogenic enzymes in rats. *Lipids*. 2003; 38(1):31–8.
  57. Aguilera C, Rupérez A, Ruiz F. Regulación de la expresión génica mediada por lípidos. En: Gil A, editor. *Tratado de nutrición bases moleculares de la nutrición*. Buenos Aires: Panamericana; 2017. p. 261–80.
  58. Rtimi K, Jabri MA, Selmi S, Souli A, Sebai H, El-Benna J, *et al*. Carob pods (*Ceratonia siliqua* L.) inhibit human neutrophils myeloperoxidase and in vitro ROS-scavenging activity. *RSC Adv*. 2015; 5(102):84207–15.
  59. Yang L, Xian D, Xiong X, Lai R, Song J, Zhong J. Proanthocyanidins against oxidative stress: From molecular mechanisms to clinical applications. *Biomed Res Int*. 2018; 12(2018):8584136.
  60. Drummond GS, Baum J, Greenberg M, Lewis D, Abraham NG. HO-1 overexpression and underexpression: Clinical implications. *Arch Biochem Biophys*. 2019; 673:108073.

Si desea citar nuestro artículo:

**Efectos protectores de las proantocianidinas a nivel intestinal frente a estrés termooxidativo por ingestión de aceite de girasol utilizado en fritura**

Rocío Redondo-Castillejo, *et al*.

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 87. nº 3 (2021) · pp. 221-237

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2021.87.04.01>



## BIOTIN INTERFERENCE IN SEVERAL ELECTROCHEMILUMINESCENCE IMMUNO-ASSAYS (ECLIA)

### INTERFERENCIAS POR BIOTINA EN VARIOS INMUNOENSAYOS DE ELECTRO-QUIMIOLUMINISCENCIA

José Luis Martín-Calderón

Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Hospital General Nuestra Señora del Prado. Área Sanitaria de Talavera de la Reina. Spain

corresponding author: jlmartinc@sescam.jccm.es

DOI: 10.53519/analesranf.2021.87.03.02

#### INVESTIGACIÓN

#### ABSTRACT

- Background: The aim of this study is to define the interference of biotin in several endocrine, tumor marker, and vitamin assays performed by an electrochemiluminescence method, trying to determinate the critical level that causes biotin interference.

- Material and methods: Working biotin solutions were prepared in phosphate-buffered saline (PBS) at different concentrations (10000, 7500, 5000, 2500, 1250, 625, and 312.5 ng/mL), which were spiked on the samples to obtain final concentrations ten-fold lower. Each serum biotin dilution was tested in triplicate, using at least two levels of analytes. Determinations of several endocrine, vitamins, tumor and bone markers were carried-out with electrochemiluminescent immunoassays on the cobas e801 and cobas e411. Comparison between the results obtained by analyzing the biotin-spiked samples and the reference PBS-spiked samples was performed using Microsoft Excel. The relative bias with the interfering-free specimen was calculated for each biotin concentration. Interference was considered significant when the relative bias exceeded 10%. Glick's interferograms were performed plotting the percentage of change vs. biotin concentration.

- Results: Analyte concentrations were spuriously decreased in 12 sandwich immunoassays and falsely increased in 11 competitive immunoassays. However thyrotropin and CA 15.3 antigen were not significantly affected.

- Conclusions: Except CA 15.3 and TSH, the methods tested were susceptible to biotin interference. Falsely low values occurred in sandwich assays and high bias in competitive assays. Clinicians and laboratorians should be aware of the medical importance of biotin interference as a cause of misdiagnosis and incorrect treatment.

#### RESUMEN

*Objetivos: El propósito de este estudio es evaluar la interferencia de la biotina en varios inmunoensayos de hormonas, marcadores tumorales y vitaminas que usan el método de electroquimioluminiscencia, tratando de determinar el nivel crítico de biotina que causa la interferencia.*

*-Material and metodos: Las soluciones de trabajo de biotina se prepararon en solución de tampon fosfato (PBS) en diferentes concentraciones (10000, 7500, 5000, 2500, 1250, 625, and 312.5 ng/mL), y fueron añadidas a las muestras para obtener la concentración final 10 veces inferior. Cada dilución de biotina se ensayó por triplicado, usando al menos dos niveles de analito. Las determinaciones de magnitudes bioquímicas endocrinas, marcadores tumorales, vitaminas y marcadores óseos fueron realizadas mediante inmunoensayo electroquimioluminiscente en los analizadores Cobas e801 y cobas e411. Se compararon los resultados obtenidos al analizar las muestras con biotina y las de referencia con el mismo volumen de PBS, usando el programa Microsoft Excel. El error relativo fue calculado respecto a las muestras libres de biotina para cada concentración. La interferencia fue considerada significativa cuando el error excede el 10%. Se construyeron interferogramas de Glick representando el porcentaje de cambio respecto a la concentración de biotina.*

*-Resultados: Las concentraciones de analito fueron disminuidas en 12 inmunoensayos sándwich y falsamente incrementadas en 11 inmunoensayos competitivos. Por el contrario la tirotopina y el CA 15.3 no fueron significativamente afectados.*

*-Conclusionse: Excepto la tirotopina y el antígeno CA 15.3 el resto de métodos testados fueron susceptibles de interferencia por biotina. Se obtuvieron valores falsamente disminuidos en los ensayos tipo sándwich y elevados en los ensayos competitivos. Tanto clínicos como analistas deben ser conscientes de la importancia médica de la interferencia por biotina como causa de diagnóstico erróneo y tratamiento incorrecto.*

#### Keywords:

Biotin  
Interference  
Immunoassays  
Electrochemiluminescence

#### Palabras Clave:

Interferencia  
Biotina  
Inmunoensayos  
Electroquimioluminiscencia



## 1. INTRODUCTION

Immunoassays are widely used to measure a huge variety of analytes including hormones, tumor and cardiac biomarkers, vitamins, or drugs. The highly specific interaction between streptavidin and biotin has been exploited for the development of robust and sensitive immunoassays by many manufacturers (1).

Biotin is a water soluble vitamin, also known as vitamin B7, which is found in the normal diet (eggs, pork, cereals) and that serves as a cofactor for carboxylation reactions involved in cellular metabolism (2, 3). The Adequate Intake (AI) level in adults has been estimated in 30  $\mu\text{g}/\text{day}$  (4). Biotin deficiency is not a common disorder, but supplementation is prescribed frequently for individuals with intestinal malabsorption, pregnant women, or patients with metabolic disorders (4-6), which receive doses ranging from 10 to 40 mg per day (5-7). More recently, very high doses of biotin (300 mg per day) have been proposed in some clinical protocols as part of the treatment of multiple sclerosis and other demyelinating disorders (7, 8). In addition, self-medication with supraphysiological doses of biotin has emerged as a way to reduce hair loss or fortify hair and nails (up 20 mg per day). Being not considered as drug by patients, many do not mention that they are using it when their doctor asks them about their medications (7).

Exogenous biotin has been recognized as an interference factor in streptavidin-biotin based immunoassays, because biotin in the sample competes with biotinylated reagents for the binding sites on streptavidin (7, 9). The first case in which biotin interference was reported was a misdiagnosis of Grave's disease due to falsely low TSH and high fT4 results (10). As is well known, biotin can cause falsely low results in the sandwich (immunometric) assays used to measure large molecules, and false increases in the competitive assays (7, 11) used for measuring small molecules. Therefore, biotin interference can cause elevated free T3 and free T4 concentrations and low TSH levels, as well as spuriously high cortisol levels with blunted ACTH concentrations. Similarly, elevated concentrations of 25OH vitamin D associated with suppressed PTH levels have been described (7). These facts can confuse the clinicians, leading to misdiagnoses and eventually inappropriate treatments (10-12). Typical dietary intake of biotin has been reported to be insufficient to affect the streptavidin-biotin-based immunoassays. However, supplements containing 10 mg or more of biotin are cause of spurious results in several immunoassays (13). Oral administration of biotin doses of 10 mg resulted in peak plasma concentrations ranging from 53 ng/mL to 141 (14), whereas the threshold most frequently described as critical is  $> 50$  ng/mL (15).

The purpose of our study is to determine the influence of biotin in several endocrine, tumor marker, and vitamin assays per-

formed by an electrochemiluminescence method (Roche Diagnostics®). We have tried to define the critical plasma level which causes biotin interference for each immunoassay.

## 2. MATERIAL AND METHODS

### 2.1 Preparation of samples

We followed the procedure described by Li et al (9) with slight modifications. Briefly, biotin (Sigma-Aldrich) was dissolved in a phosphate-buffered saline (PBS) solution free of calcium and magnesium to prepare a stock solution with 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . This solution was serially diluted with PBS to yield working solutions with different biotin concentrations (10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 7,500, 5,000, 2,500, 1,250, 625 and 312,5 ng/mL), with which we spiked the samples. We used commercial quality controls as samples, containing at least two different analyte concentrations. Samples were spiked with the different working biotin solutions, resulting in the following final biotin concentrations in the samples: 31.25, 62.5, 125, 250, 500, 750, and 1,000 ng/mL. As reference we used the same control samples spiked with an equivalent volume of PBS. Each serum biotin dilution was tested in triplicate. At least two levels of analyte concentration were assayed to assess the influence of analyte concentration on the interference. Table 1 shows the analyte concentration in each pool.

### 2.2. Immunoassays

Analytes were measured on the cobas e801 (TSH, free thyroxine, free T3, FSH, LH, prolactin, estradiol, progesterone, testosterone, alpha-fetoprotein, carcinoembryonic antigen, CA 15-3, CA 125, prostate specific antigen, free prostate specific antigen, vitamin B12, folate, 25-hydroxyvitamin D) and cobas e411 (parathyroid hormone, cortisol, C-terminal collagen type I peptides, CA 19-9, antigen HE4, anti-thyroglobulin antibodies, and anti-thyroperoxidase antibodies). Both competitive and sandwich immunoassays are electrochemiluminescence-based. Briefly, an analyte analogue in the competitive design or detection antibodies in the immunometric design is labeled with a ruthenium chelate. Streptavidin-covered magnetic microparticles bind to the biotinylated analyte (or capture antibody) and attach to the surface of an electrode due to magnetic force. Finally, an electric current which induces a chemiluminescent reaction in ruthenium is applied, being the intensity of chemiluminescence related to analyte concentration.

### 2.3. Statistics

Statistical comparison between the results obtained by analyzing the biotin-spiked samples and the reference PBS-spiked samples was performed using Microsoft Excel. The relative bias with the interferent-free specimen was calculated using the equation  $100 \times (C_i - C_0) / C_0$ , where  $C_i$  is the concentration obtained when analyzing



the interferent-spiked specimen and CO is the concentration in the specimen devoid of interferent. Interference was considered significant when the relative bias exceeded 10% (9). In addition, we performed a Glick interferograph plotting the percentage of change vs. biotin concentration.

### 3. RESULTS

In table 2 we show the deviation of the immunoassays results after spiking with various concentrations of biotin each level of the considered constituent. As expected, there was a strong association between the plasma biotin concentrations and the degree of interference in nearly all the immunoassays assessed. From these data we can conclude that results were spuriously decreased in 12 sandwich immunoassays and falsely increased in 11 competitive immunoassays. However, when analyzing thyrotropin (TSH) or CA 15.3 antigen the results were not significantly affected in any of the three levels of analyte concentration assessed (data not shown on the table 2).

From data analysis we can infer that biotin interference was non-dependent of analyte concentration for free thyroxin, free T3, prolactin, estradiol, folate, progesterone, testosterone, alpha-fetoprotein, carcinoembrionic antigen, CA125, CA19-9, HE4 antigen, antithyroglobulin antibodies, or antithyropoxidase antibodies. On the opposite, the bias due to biotin was analyte concentration dependent for FSH, LH, prostate specific antigen, free prostate specific antigen, vitamin B12, 25-hydroxyvitamin D, parathyrine, cortisol, and C-terminal collagen type I peptides.

Figure 1 shows Glick´s interferographs for four different panels: thyroid, bone metabolism and vitamins, tumor markers, and gonadal axis. For these, we have considered only the medium concentration of analyte.

**Table 1.**  
Baseline concentrations of analytes

	Units	Level 1	Level 2	Level 3
<b>Alpha-fetoprotein</b>	ng/mL	14.6	87.9	180.6
<b>CA 125</b>	U/mL	3.23	6.54	4.64
<b>CA 15.3</b>	U/mL	7.17	8.95	7.69
<b>CEA</b>	ng/mL	2.37	15.9	33.4
<b>PSA</b>	ng/mL	0.65	2.03	16.87
<b>f-PSA</b>	ng/mL	0.21	0.98	8.71
<b>Estradiol</b>	pg/mL	77.6	201	399
<b>FSH</b>	UI/L	6.78	24.3	45
<b>LH</b>	UI/L	1.62	18.6	58.23
<b>Prolactin</b>	ng/mL	8.7	22.5	47.87
<b>Progesterone</b>	ng/mL	0.69	10	24.9
<b>Testosterone</b>	ng/mL	2	5.36	8.5
<b>f-T3</b>	pg/mL	2.68	6.76	13.43
<b>f-T4</b>	ng/dL	1	2.87	5.07
<b>TSH</b>	mUI/L	0.48	5.38	30.23
<b>Folate</b>	ng/mL	2.1	6.45	12.2
<b>Vitamin B12</b>	pg/mL	346.3	499	655.3
<b>Vitamin D</b>	ng/mL	10.7	22.8	74.9
<b>CA 19.9</b>	U/mL	15.5	7.1	8
<b>Cortisol</b>	µg/dL	3.26	18.21	28.8
<b>PTH</b>	pg/mL	18.78	277	N/A
<b>B-crosslaps</b>	pg/mL	264.7	658.3	N/A
<b>aTPO</b>	UI/mL	35.5	154.8	N/A
<b>aTG</b>	UI/mL	74.1	525.5	N/A
<b>HE4</b>	pmol/L	42.2	307.7	N/A



**Table 2.**

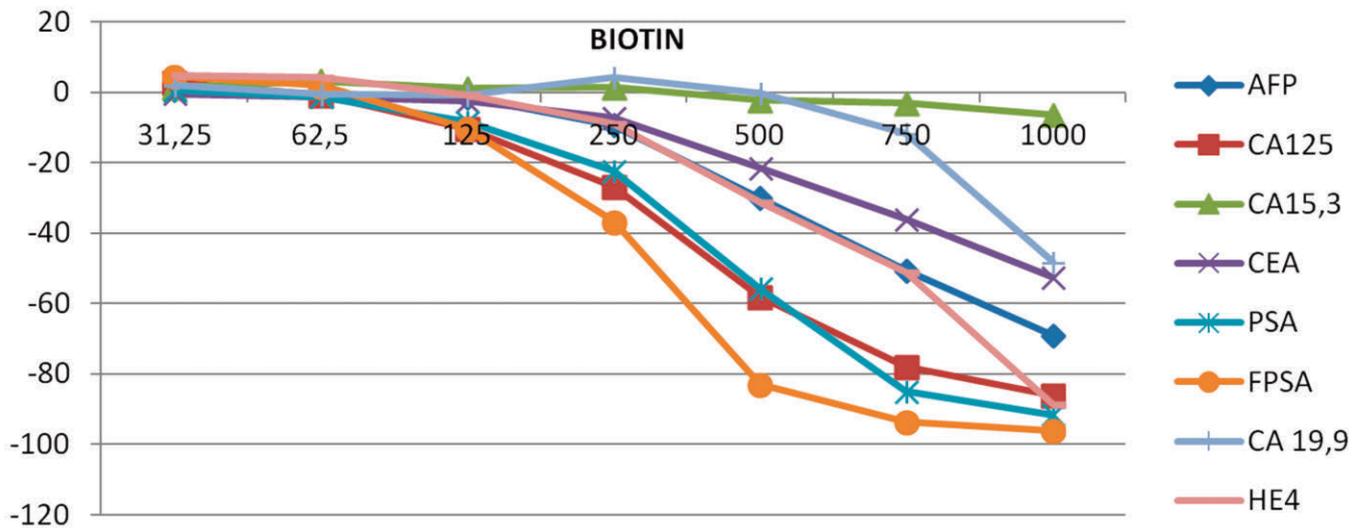
Relative bias for each biotin concentration at three different levels of analyte. Asterisks indicate the level which produces significant interference

<b>Biotin (ng/mL)</b>	<b>31.25</b>	<b>62.5</b>	<b>125</b>	<b>250</b>	<b>500</b>	<b>750</b>	<b>1000</b>	
<b>Alpha-fetoprotein</b>	Level 1	1.71	1.14	-2.51	-9.1	-31.44*	-52.81*	-69.25*
	Level 2	0.64	-0.49	-1.33	-9.37	-30.08*	-50.64*	-69.08*
	Level 3	1.84	0.92	-7.01	4.06	-28.23*	-49.98*	-67.71*
<b>CA 125</b>	Level 1	-1.08	-2.58	-11.45*	-25.59*	-49.22*	-77.8*	-81.42*
	Level 2	2.69	-0.76	-10.29*	-26.74*	-50.08*	-77.89*	-86.11*
	Level 3	-2.15	-5.62	-26.70*	-20.87*	-51.9*	-79.05*	-84.44*
<b>CEA</b>	Level 1	2.03	1.68	-0.42	-3.64	-17.81*	-33.09*	-52.03*
	Level 2	-0.42	-1.26	-2.52	-7.35	-21.63*	-36.13*	-52.62*
	Level 3	0.49	-0.89	-6.89	1.29	-18.48*	-33.86*	-51.85*
<b>PSA</b>	Level 1	-1.33	-4.05	-10.77*	-26.53*	-59.21*	-86.91*	-92.36*
	Level 2	0.49	-1.31	-8.34	-22.42*	-55.82*	-84.99*	-91.60*
	Level 3	-1.58	-8.69	-23.51*	-23*	-55.87*	-85.51*	-91.69*
<b>f-PSA</b>	Level 1	2.47	-2.55	-12.58*	-38.69*	-83.79*	-92.83*	-95.22*
	Level 2	4.44	1.86	-10.38*	-36.72*	-82.91*	-93.6*	-96.07*
	Level 3	0.27	-11.45*	-37.9*	-38*	-83.73*	-93.81*	-96.02*
<b>Estradiol</b>	Level 1	-4.42	-1.45	3.26	6.78	80.33*	139.59*	189.18*
	Level 2	0	1.83	2.32	8.14	43.19*	79.4*	113.45*
	Level 3	-0.25	2.75	5.92	1.08	33.22*	66.78*	89.73*
<b>FSH</b>	Level 1	4.35	-1.77	-19.96*	-65.58*	-86.04*	-90.26*	-92.14*
	Level 2	3.85	-3.98	-21.56*	-67.65*	-87.4*	-91.54*	-93.58*
	Level 3	-2.74	-20.8*	-68.32*	-70.5*	-87.36*	-91.72*	-93.72*
<b>LH</b>	Level 1	-2.47	-3.7	-14.61*	-36.21*	-76.62*	-81.48*	-81.48*
	Level 2	0.9	-4.49	-12.93*	-33.03*	-72.78*	-85.67*	-89.95*
	Level 3	-2.46	-11.79*	-32.91*	3.95*	-71.32*	-85.13*	-89.48*
<b>Prolactin</b>	Level 1	0.88	1.07	1.23	-1.08	-12.04*	-26.59*	-49.17*
	Level 2	1.63	1.63	0.74	-1.77	-13.46*	-26.33*	-50.44*
	Level 3	2.16	1.81	-1.46	1.53	-12.12*	-25.83*	-50.35*
<b>Progesterone</b>	Level 1	-4.09	0.29	2.65	5.2	53.18*	141.81*	223.7*
	Level 2	1.76	2.76	3.09	6.42	23.71*	41.34*	58.63*
	Level 3	2.68	4.15	8.16	1.47	19.41*	36.28*	46.32*
<b>f-T3</b>	Level 1	1.74	2.98	5.34	4.47	16.64*	90.81*	133.54*
	Level 2	2.46	4.68	6.40	7.1	20.95*	87.77*	131.15*
	Level 3	4.22	7.44	9.43	1.98	27.05*	98.01*	136.97*
<b>f-T4</b>	Level 1	-9.68	-7.2	-6.59	8.78	50.36*	172.45*	524.08*
	Level 2	-6.84	-6.26	-4.64	9.5	55.57*	170.42*	170.42*
	Level 3	-9.4	-3.55	-4.5	7.2	53.25*	53.25*	53.25*
<b>Folate</b>	Level 1	-1.5	-18.2	-40.35	-4.33	9.13	51.19*	73.57*
	Level 2	-2.74	-2.38	-9.17	-6.02	8.84	25.84*	40.21*
	Level 3	-1.9	-8.88	-7.6	1.09	-3.28	10.65*	17.49*
<b>Vitamin B12</b>	Level 1	-3.27	-2.69	4.43	35.61*	183.73*	477.48*	477.48*
	Level 2	-0.27	0.93	5.01	27.72*	129.59*	300.8*	300.8*
	Level 3	-3.25	1.63	9.48	5.61	40.54*	205.19*	205.19*
<b>Vitamin D</b>	Level 1	7.33	27.64*	94.72*	416.46*	831.68*	831.68*	831.68*
	Level 2	4.24	14.47*	69.59*	280.41*	338.6*	338.6*	338.6*
	Level 3	-3.29	3.43	18.61*	33.57*	33.57*	33.57*	33.57*
<b>CA 19.9</b>	Level 1	2.46	1.36	2.39	1.29	0.129	-18.89*	-47.74*
	Level 2	1.97	-0.47	-0.89	4.23	-0.38	-11.66*	-48.21*
	Level 3	2.08	1.46	2.92	-5.46	-2.58	-19.92*	-53.65*
<b>Cortisol</b>	Level 1	3.63	3.17	6.86	13.1*	23.23*	45.7*	91.4*
	Level 2	2.51	3.9	3.79	10.74*	19.25*	39.94*	76.39*
	Level 3	0.92	2.64	6.17	-1.71	19.41*	31.83*	72.11*
<b>PTH</b>	Level 1	7.85	-3.16	-22.97*	-64.71*	-77.81*	-80.81*	-82.18*
	Level 2	-1.35	-7.8	-23.77*	-73.25*	-92.72**	-95.18*	-96.15*
<b>B-crosslaps</b>	Level 1	4.16	0.38	-8.06	-44.58*	-68.01*	-74.31*	-79.09*
	Level 2	-7.64	-7.38	-28.76*	-66.18*	-77.16*	-81.92*	-85.06*
<b>aTPO</b>	Level 1	37.31*	61.29*	144.96*	356.59*	1598.7*	1598.7*	1598.7*
	Level 2	12.58*	24.94*	50.07*	117.16*	287.68*	287.68*	287.68*
<b>aTG</b>	Level 1	7.22	13.56*	37.74*	93.78*	417.71*	447.41*	2796.4*
	Level 2	1.62	11.01*	27.41*	57.2*	145.99*	265.37*	661.18*
<b>HE4</b>	Level 1	2.96	3.34	1.03	-9.8	-32.04*	-52.69*	-64.43*
	Level 2	4.69	4.31	-0.78	-8.87	-31.21*	-51.28*	-88.67*

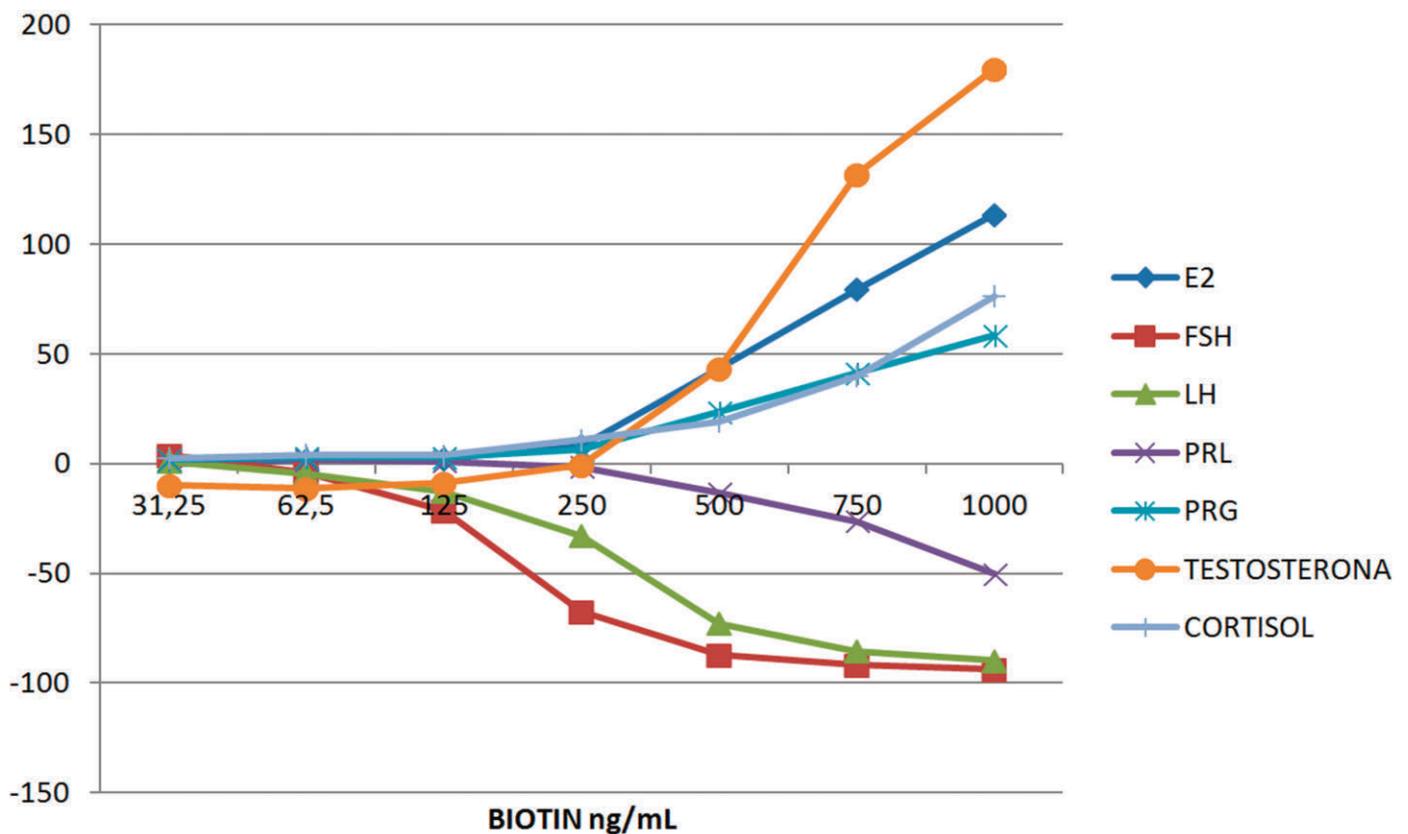
Interferographs at the medium level of analytes

A. TUMOR MARKERS

B.

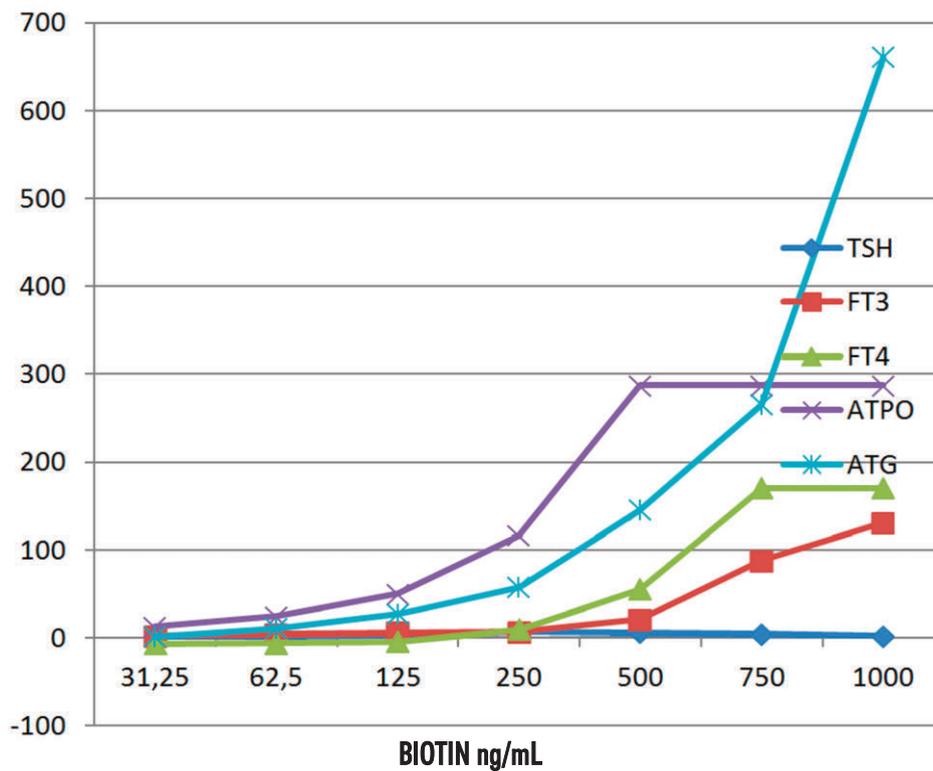


C. GONADAL AXIS AND CORTISOL





#### D. THYROID PANEL



#### E. BONE METABOLISM AND VITAMINS

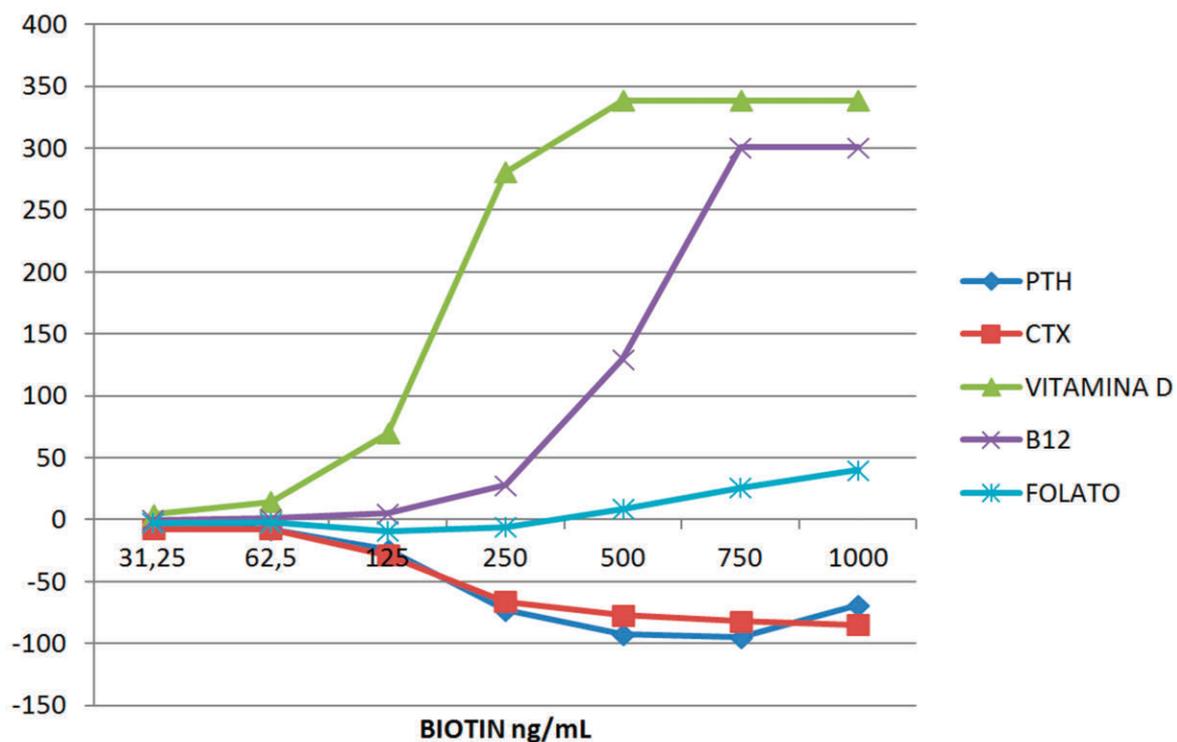


Figura 1. Interferographs at increasing concentrations of biotin grouped in four different panels: (A) Tumor markers; (B) Gonadal hormones and cortisol; (C) Thyroid; and (D) Bone metabolism and vitamins



#### 4. DISCUSSION

In our study we have analyzed the vulnerability of the results of electrochemiluminescence immunoassays on the Roche e801 and e411 platforms when rising concentrations of biotin were added. The addition of biotin to the samples produced falsely low results in sandwich assays (negative interference) and spuriously high results in competitive assays (positive interference), in agreement with previous reports. In some cases, the effect of biotin interference does not depend on analyte concentration. However, for FSH, LH, prostate specific antigen, free prostate specific antigen, vitamin B12, 25-hydroxyvitamin D, parathyrine, cortisol, and C-terminal collagen type I peptides the interference did depend on analyte concentration. Biotin interference was especially noteworthy in the antiperoxidase antibodies (αTPO) test, which was affected even at the lowest biotin concentration (31.25 ng/mL). On the opposite, CA 15.3 and TSH were not affected at all by biotin presence on the sample.

Electrochemiluminescence immunoassay is used in Roche platforms. In the sandwich design one antibody is labeled with ruthenium, which produces the signal, and the second antibody is bound to biotin, which is the captured moiety (17). The antibody complex is captured by streptavidin-coated particles. The analyte concentration is proportional to the signal. Biotin contained in the sample binds to the streptavidin-coated particles, allowing the coupling of less antibody complexes with these microparticles. Consequently, the results are falsely decreased. In contrast, in competitive assays the antigen is labeled with ruthenium, and competes with the analyte for the biotinylated antibodies. In this case, the unlabeled analyte on the sample competes with ruthenium-labeled antigen for the biotinylated antibodies, and the measured signal is inversely proportional to the concentration of analyte. Therefore, biotin presence yields falsely high results.

The increased use of biotin supplements and high doses of therapeutic biotin is not only a specific problem for electrochemiluminescence immunoassays but also a challenge for all clinical laboratories which employ streptavidin-biotin based immunoassays (17, 18, 19). Indeed, investigations performed with spiked samples and studies carried out with healthy volunteers have shown that biotin interferes with many homogeneous and heterogeneous immunoassays which rely on the streptavidin-biotin system (11), Biotin's interference is particularly important in thyroid hormone assays, with several reported cases of misdiagnosed Grave's disease (7, 10, 12). Moreover, biotin's interference can explain other unexpected results in endocrine assays, such as high cortisolemias associated with ACTH suppression, or elevated concentrations of 25-OH vitamin D associated with low PTH levels (7), both due to the presence of biotin in the sample causing falsely low results in sandwich assays (protein, peptides), but falsely high results in competitive assays (small molecules).

Pharmacokinetics studies performed with biotin in healthy volunteers receiving several oral doses reveal that biotin is rapidly absorbed and has an effective serum half-life of 15 h (14). In a group receiving a single oral dose of 1.2 mg, peak serum biotin levels reached 5.5 ng/mL [20]. In the groups that received a single dose of 100, or 300 mg, peak serum biotin reached  $494.9 \pm 161$  ng/mL (at 1.25 h) and  $823.8 \pm 303.1$  ng/mL (at 1.5 h), respectively (21). Serum biotin levels 48 h after administration of oral biotin at various doses were 7.1-43.9 ng/mL (5 mg of biotin), 10.6-56.8 ng/mL (10 mg of biotin), 169-690 ng/mL (100 mg biotin), and 669-1160 ng/mL (300 mg of biotin) (7). The results of population pharmacokinetic analysis show that after the administration of daily doses of biotin of up to 1 mg (80-fold the adequate daily intake), which are found in standard supplement/multivitamin pills, serum biotin levels fall below 10 ng/mL after 2 hours. For doses of biotin of up to 10 mg/day (more than 300-fold the adequate daily intake of biotin), a threshold of serum biotin level of 30 ng/mL was reached after 8 h.

Pharmacokinetics studies suggest that a washout period of biotin is desirable before performing blood analyses which are susceptible to biotin interference. For assays with an interference threshold of 30 ng/mL, an 8 h washout period is enough to mitigate biotin interference in patients taking biotin doses of up to 10 mg (14). However, biotin interference in laboratory test results persisted for up to 24 h in patients taking high doses of biotin (30 mg) (22). Consequently, many manufactures recommend discontinuing biotin intake for at least 24 h before blood sampling (7).

Both immunoassay manufacturers and clinical laboratories are making efforts to prevent errors due to biotin interference. Manufacturers have included the threshold of biotin interference in their package inserts. Clinical biochemists must warn the clinicians about biotin interference medical impact. Some manufacturers are developing methods to minimize biotin interference, such as the use of streptavidin beads to capture excess biotin (18).

A limitation of our study is that we have not considered interferences due to biotin related metabolites such as norbiotin or biotin sulfoxide (20), because the binding of biotin derivatives to avidin has been described, although this binding is less tight than that of the parental compound.

#### 5. CONCLUSIONS

In summary, apart from the CA 15.3 and TSH assays, all the other methods tested in our study were susceptible to biotin interference within the examined biotin concentration range. Falsely low values occurred in sandwich assays and high bias in competitive assays. Clinicians and laboratorians should be aware of the medical importance of biotin interference as a cause of misdiagnosis and incorrect treatment.



## Acknowledgments

Author is indebt to Dr. Luis Caballero for the language review support.

## 6. REFERENCES

1. Rulander NJ, Cardamone D, Senior M, Snyder PJ, Master SR. Interference from anti-streptavidin antibody. *Arch Pathol Lab Med.* 2013; 137: 1441-46
2. Katzman BM, Lueke AJ, Donato LJ, Jaffe AS, Bauman NA. Prevalence of biotin supplements usage in outpatients and plasma biotin concentration in patients presenting to the emergency department. *Clin Biochem.* 2018; 60: 11-16
3. Samarasinghe S, Meah F, Singh V, Basit A, Emanuele N, Emanuele MA, Mazhari A, Holmes EW (2017) biotin interference with routine clinical immunoassays: understand the causes and mitigate the risks. *Endocrine Practice: August 2017, Vol. 23, No. 8, pp. 989-998*
4. Zempleni J, Mock DM, Biotin biochemistry and human requirements, *J. Nutr. Biochem.* (1999); 10 (3) 128–138.
5. Otten JJ, Hellwig J.P, Meyers L.D. *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*, National Academies Press, 2006.
6. J. Zempleni, Y.I. Hassan, S.S. Wijeratne, Biotin and biotinidase deficiency, *Exp. Rev. Endocrinol. Metab.* (2008); 3 (6) 715–724
7. Piketty M-L, Polak M, Flectner I, Gonzales-Briceño L, Souberbielle J-C. False biochemical diagnosis of hyperthyroidism in streptavidin-biotin-based immunoassays: the problem of biotin intake and related interferences. *Clin Chem Lab Med.* 2017; 55 (6): 780-88.
8. Sedel F, Papeix C, Bellanger A, Touitou V, Lebrun-Frenay C, Galanaud D, et al. *Mul Scler Relat Disord.* 2015; 4 (2): 159-69.
9. Li J, Wagar E, Meng QH. Comprehensive assessment of biotin interference in immunoassays. *Clin Chim Acta.* 2018; 293-298.
10. Kummer S, Hensen D, Distelmeier F. Biotin treatment mimicking Grave's disease. *N Eng J Med.* 2016; 18: 375 (7): 704-6.
11. Bowen R, Benavides R, Colón-Franco JM, Katzman BM, Muthukumar A, Sadrzadeh H, et al. Best practices in mitigating the risk of biotin interference with laboratory testing. *Clin Biochem.* 2019; 74: 1-11.
12. Elston MS, Sehgal S, Du Toit S, Yardeley T, Conaglen JV. Factitious Graves disease Due to Biotin Immunoassay Interference-A Case and Review of the Literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101
13. Li D, Radulescu A, Shrestha R T, Root M, Karger AB, Killeen AA, et al. Association of Biotin Ingestion With Performance of Hormone and Nonhormone Assays in Healthy Adults. *JAMA.* 2017; 318 (12): 1150-1160.
14. Grimsey P, Frey N, Bendig G, Zizler J, Lorenz O, Kasapic D, et al. Population pharmacokinetics of exogenous biotin and relationship between biotin serum levels and in vitro immunoassay interference. *Int J Pharmacokinet.* 2017; 2: 247-56.
15. Peyro Saint Pau L, Debryne D, Bernard D, Mock DM, Defer GL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MD1003 (high dose biotin) in the treatment of progressive multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016; 12: 327-44.
16. Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical comparisons of interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem.* 1986; 32 (3): 470-75.
17. Colon PJ, Green DN. Biotin interference in clinical immunoassays. *J Appl Lab Med.* 2018: 941-951.
18. Yang J, Wienczek JR. Mitigating biotin interference in two Roche immunoassays by premixing biotinylated capturing molecules with streptavidin coated beads. *Clin Chim Acta.* 2020; 505: 130-135.
19. Li D, Radulescu, A, Shrestha R, Root M, Karger AB 1, Killeen A, et al. Association of Biotin Ingestion With Performance of Hormone and Nonhormone Assays in Healthy Adults. *JAMA.* 2017; 318 (12): 1150-1160.
20. Mock DM, Mock NJ. Serum concentrations of bisnorbiotin and biotin sulfoxide increase during both acute and chronic biotin supplementation. *J Lab Clin Med.* 1997; 129: 384-388.
21. Peyro Saint Paul L, Debryne D, Bernard D, Mock DM, Defer GL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MD1003 (high-dose biotin) in the treatment of progressive multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Metabol Toxicol.* 2016; 12 (3): 327-344.
22. Chun KY. Biotin interference in diagnostic tests. *Clin Chem.* 2017; 63: 619-620.

Si desea citar nuestro artículo:

**Biotin interference in several electrochemiluminescence immunoassays (eclia)**

José Luis Martín-Calderón

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 87. nº 3 (2021) · pp. 239-246

DOI: 10.53519/analesranf.2021.87.03.02

# BENITO PÉREZ GALDÓS (1843-1920) Y LA SALUD DE SU TIEMPO

## BENITO PÉREZ GALDÓS (1843-1920) AND THE HEALTH OF HIS TIME

**Francisco Javier Puerto Sarmiento**

Académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia y Real Academia de Historia

**corresponding author:** jpuerto@ucm.es

**DOI:** 10.53519/analesranf.2021.87.03.03

### INVESTIGACIÓN

#### RESUMEN

Hago un leve recorrido por las obras del autor, relacionadas con la farmacia, la medicina y las epidemias, en conmemoración del centenario de su muerte celebrado el año pasado de 2020, durante el desarrollo del COVID en España.

#### ABSTRACT

*I undertake a brief review of the author's works, related to pharmacy, medicine and epidemics, in commemoration of the centenary of his death celebrated last year 2020, in the course of the COVID pandemic.*

#### Palabras Clave:

Historia  
Literatura  
Ciencia  
Salud  
Benito Pérez Galdós

#### Keywords:

History  
Literature  
Science  
Health  
Benito Pérez Galdós



## 1. INTRODUCCIÓN

El pasado año, durante la pandemia, se cumplió el centenario de la muerte de este gran escritor español. Dadas las circunstancias, los eventos programados en su honor no tuvieron la resonancia merecida y, desde luego, no se recordaron las múltiples referencias sanitarias y científicas efectuadas por este literato, de ideología liberal y, por tanto, muy amigo de la ciencia y de los científicos de su tiempo.

Si dejamos de lado la reciente aportación de Rubén Domínguez Quintana (1), los historiadores de la ciencia no hemos añadido nada nuevo al asunto, ni tampoco recordado o sistematizado lo existente. A cubrir ese hueco y dejar constancia del homenaje propio y, creo, de la Real Academia Nacional de Farmacia a este venerado escritor, dedicaré las líneas siguientes.

## 2. LA FARMACIA EN SU OBRA

Si Monsieur Homais, el boticario creado por Gustave Flaubert durante el año 1857 para su conocidísima novela *Madame Bovary*, tal vez, el farmacéutico literario más conocido en el mundo, no le queda a la zaga nuestro autor con Maximiliano Rubín, el marido no querido de Fortunata.

En *Fortunata y Jacinta*, acaso su mejor novela, además de hacer un homenaje a la también literaria botica creada por el periodista, gastrónomo, médico y académico de la Española, José Castro Serrano (1829-1896), en su relato *La serpiente enroscada*, expone muchos de los recovecos profesionales durante la segunda mitad del siglo XIX y crea un personaje, el de Maximiliano, analizado casi siempre desde la vertiente patológica, cuyo atractivo puso de manifiesto doña Emilia Pardo Bazán y que, en otro lugar, consideré uno de los primeros hombres burgueses en el camino de su individualidad, como madame Bovary fue una de las primeras mujeres burguesas a la búsqueda de la suya, aunque el tal recorrido, en su época, diera con los huesos de Rubín en el manicomio de Leganés (2).

Entre los de carne y hueso se ocupó de Pedro Calvo Asensio (1821-1863) (3), el boticario, cuyo segundo centenario de su nacimiento conmemoramos este año, dedicado al periodismo farmacéutico y político, la literatura y, sobre todo, la política. En la pluma de Galdós, con *palabra de secano, sin verdor ni lozanía*, pero capaz de administrar *a su país enérgicas drogas tónicas* desde su farmacia, llamada *La Iberia*, el órgano del partido liberal-progresista, como lo hizo para la profesión desde *El Restaurador Farmacéutico*, también fundado por él y de una vida mucho más larga que la fugaz de su creador.

## 3. LA MEDICINA EN SU OBRA

El contenido de sus escritos relacionados con las ciencias médicas ha recibido constante atención desde muy antiguo (4). Como nos señala su mejor biógrafa, Yolanda Arencibia (5), uno de sus grandes amigos fue el médico pediatra, Manuel Tolosa Latour (1857-1919), también liberal de ideología, muy inquieto desde el punto de vista científico y una figura decisiva en la protección social de la infancia en nuestro país.

Para escribir sobre asuntos sanitarios se valió de bibliografía específica, hoy conservada en parte en su biblioteca. También habló con el famoso neurólogo Luis Simarro (1851-1921) y el psiquiatra José María Esquerdo (1842-1912), si bien el más influyente fue el citado Tolosa Latour a quien, en el círculo familiar, llamaban doctor Fausto o *el doctorcillo*. Él va a ser el inspirador del doctor Augusto Miquis, de *La desheredada*, y de varias de sus novelas posteriores, con una gran influencia en su vida personal y en la redacción de *Misericordia*. Como el de verdad y el autor, será un personaje socarrón y dotado de un excelente humor. Algunas de sus más íntimas ilusiones, como el hospital infantil de Chipiona, fue empleado por Galdós en *La loca de la casa*, con gran regocijo de ambos amigos.

Prologó una de sus obras, *Niñerías* (6), un conjunto de cuentos infantiles redactados por el médico.

## 4. LAS ENFERMEDADES

En España, durante el siglo XIX, se sufrieron cuatro epidemias de cólera durante los años 1833-35; 1853-56; 1865 y 1884-85. Además hubo algunos embates en 1851 y 1890. También hubo una de gripe. La tuberculosis fue enfermedad predominante junto a la sífilis, las fiebres tifoideas, la viruela y la difteria, como grandes amenazas para la vida infantil (7); Galdós se ocupó de algunas de ellas.

### 4.1 El cólera

Por su fecha de nacimiento, Galdós pudo tener noticias personales de todos los embates coléricos, excepto del primero, si bien en 1855 tenía doce años, vivía en las Palmas de Gran Canaria y ningún lugar de las islas sufrió la epidemia, no así la de 1865 y la de veinte años después, durante las cuales se encontraba en Madrid.

Pese a su desconocimiento directo, en *Un faccioso más y algunos frailes menos* (8), se ocupó del desarrollo de la primera en la capital. Narró la matanza de frailes de 1834.

En la realidad histórica, el punto álgido de la epidemia en la corte se produjo entre los días 15 y 16 de julio de 1834. El 17 del mismo mes, más de ochenta religiosos, jesuitas, franciscanos, domi-



nicos y mercedarios, fueron asesinados por “*incontrolados*”. El origen del suceso fue el rumor de que los jesuitas envenenaban las fuentes. Los hechos sucedieron sin la intervención de las fuerzas del orden ni del Ejército y, pese a la posterior condena oficial, jamás se identificaron, detuvieron, ni procesaron a los responsables de tan sangrientos acontecimientos.

En Europa se produjeron situaciones parecidas. Allí, la ira popular se cebó, esencialmente, en los médicos. Antes, durante las epidemias de peste negra, siempre se buscó una cabeza de turco. En ocasiones fueron extranjeros, a quienes se les acusó también de envenenadores y se les asesinó cruelmente y, en muchas naciones y ciudades, el papel de chivo expiatorio lo desempeñaron los judíos, inmolados en pogromos a lo largo y ancho de Europa, con la disculpa de la invasión pestífera (9).

En España, en esta primera epidemia, el motivo de la matanza puede buscarse en la situación política.

Tras la muerte de Fernando VII, su viuda, Regente ante la minoridad de Isabel II, trató de continuar con la política de su difunto esposo. El panorama político se lo impidió y se formó un nuevo gobierno en el cual, el Presidente, Francisco Martínez de la Rosa, publicó el *Estatuto Real*, que no gustó a nadie, si bien hubo de apoyarse en los liberales —moderados y progresistas— frente a las aspiraciones sucesorias de don Carlos, hermano del fallecido monarca, amparado en los tradicionalistas, entre los cuales se encontraban numerosos dérgigos, partidarios del antiguo régimen, apoyados en la censura eclesiástica efectuada del liberalismo y temerosos del comportamiento del mismo durante el Trienio. La actuación del general Zumarracálegui, al frente de las tropas carlistas, en el Norte, no ayudó a tranquilizar la situación.

En los días previos a la matanza, la prensa liberal estableció un amplio paralelismo entre los dérgigos y los carlistas. Incluso se publicaron diversos decretos para sancionar las actitudes de aquellos eclesiásticos u órdenes religiosas cercanas a los insurgentes. Ese ruido de fondo hizo atribuir a varios escritores la matanza a organizaciones secretas o masónicas de liberales y no a un movimiento incontrolado de individuos airados si bien, aunque posible, la afirmación resulta indemostrable (10).

En la literatura, Galdós recuerda la creencia arrastrada desde antiguo en las clases populares y en muchas de las demás, sobre el origen de los azotes epidémicos en la cólera divina. Cuenta la creencia en algunas personas del valor salúfero de un polvillo sacado de la cueva en donde hizo oración San Ignacio; se hace eco de una reunión semi-secreta celebrada en la plaza de San Javier, en la cual se pensó en dar un susto a los miembros de la compañía de Jesús. Más adelante, durante el paseo de uno de sus protagonistas por la calle de Toledo y la plaza de la Cebada, narra el asesinato a golpes de un chiquillo, por echar tierra en las cubas de los aguadores, mien-

tras otro consiguió huir y refugiarse en San Isidro —suceso inventado e inexistente, si bien sí se golpeó a uno en la puerta del Sol, acusándole de envenenador—, a consecuencia de lo cual una harpía, *Maricadalso*, enturbió el ánimo de las masas y, entre unos y otros, empezaron a acusar a los religiosos de envenenarles. De esa manera comenzaría la matanza en la ficción. En la misma da mucho protagonismo a la superstición popular, a las malas influencias femeninas y a la bestialidad masculina de una masa inculta y bárbara, en un relato, si no absolutamente fidedigno, sí ajustado a la realidad histórica y narrado con unos rasgos que para sí hubiera deseado José Gutiérrez Solana (1886-1945), pues los hechos sin más fueron de una barbarie sin límites y de un sadismo extremado.

Sobre la de 1865 escribió en el declinar de la misma, cuando *ya no escuchamos con cierta inquietud mezclada de espanto, el continuo claveteo que en ciertas fábricas de cajas nos indicaban los últimos toques que la mano del carpintero daba a un féretro*. Tras sugerir en el lector, con un simple párrafo, el clima de espanto y terror ante la muerte imperante en toda la población capitalina, nos vuelve a impresionar con una pincelada para señalar cuales han sido alguno de los métodos más habituales en la higiene pública. *Felizmente las dosis de azufre y de fenianato de amoníaco producen paulatinamente una reacción en su aterido cuerpo [de la ciudad] para, a continuación, atacar las opiniones de los neocatólicos, según los cuales la epidemia volvía a deberse a un castigo divino, lo que considera incompatible con su condición de nación católica, cuando en Europa había muchas otras más merecedoras de esa sobrenatural sanción: No: el cólera no es un castigo de Dios. [...] Antes de creer a Dios capaz de esta venganza, le creeríamos capaz de perdonar a los “neos”, en referencia a los neocatólicos o católicos muy conservadores de su momento histórico, quienes habían manifestado que el cólera se debía a una divina penalización, a consecuencia del reconocimiento de Italia, lo cual, Galdós, lo considera una impía blasfemia. Recuerda todas las procesiones, rogativas y manifestaciones religiosas celebradas para pedir la misericordia divina y, aunque se despega de las mismas, las respeta y manifiesta su admiración hacia el clero parroquial por su comportamiento durante el desarrollo de la enfermedad. Una situación repetida, una y otra vez, durante todas las epidemias en las cuales, aún los más anticlericales, quedaban admirados del desprecio a la muerte y el afán de servicio de la mayoría de los sacerdotes y de todas, sin excepción, las Hermanas de la Caridad, voluntariamente inmoladas sin ningún reparo en donde nadie se atrevía a ofrecer atención sanitaria. Menciona también a las *sociedades de amigos de los pobres*, creadas por los liberales para dar asistencia benéfica a los desheredados, tal vez con una intencionalidad política, pero con gran eficacia frente a la rigidez, burocratización, lentitud y ostentación de la caridad, efectuada por las oficiales juntas de Beneficencia y las asociaciones de damas, formadas ex novo en cada embate epidémico, como si los po-*



bres sólo necesitasen ayuda en esos terribles momentos, cuando Madrid era una especie de agujero negro en donde —en palabras posteriores de Baroja y en el retrato del mismo Galdós en *Misericordia*— una parte de la capital se podía comparar con cualquiera de las europeas y los arrabales se asemejaban a la más miserable de las ciudades africanas (11).

De la de 1885 se ocupó con más brío, como en el caso anterior no en su condición de creador literario, sino en la de excelente periodista. Desde 1884 se hace eco de los descubrimientos de Koch y su intervención en Marsella y Tolón. Con alguna imprecisión científica menciona *la opinión de que el "microbio" se propaga por las deyecciones de los coléricos, y de que la humedad favorece su desarrollo*. Cuenta los desencuentros del sabio alemán con Pasteur, y el desasosiego implantado en su ánimo —y en el de la totalidad de los ciudadanos— ante esas disputas científicas celebradas en público, pues *viene a deducirse que estamos donde mismo estábamos, y que lo mejor será pedir a Dios con toda nuestra alma que aparte de nosotros al tal "microbio", porque si viene mientras se ensaya contra él este o el otro sistema, diezmará nuestras poblaciones*. Palabras en donde manifiesta, con absoluta fuerza, el malestar por las disputas científicas celebradas desde los periódicos políticos en tiempos de epidemia, pues sólo contribuyen a enredar a los más inteligentes y a aumentar el pavor de los indoctos.

Su consuelo es que las invasiones coléricas habían sido cada vez menos enérgicas, lo cual era cierto, y las palabras de un erudito no citado según *el cual el cólera es bueno, pues nos trae el incalculable beneficio de descargar a la humanidad de todos los individuos débiles y raquíticos y de los ancianos y valetudinarios*. Frase repetida también a lo largo de las epidemias, una y otra vez; indicativa de cómo hasta los grandes hombres pueden hacerse eco de bobadas eugenésicas. Lo arregla concluyendo con la petición de rogar *a Dios que no venga y dejemos a los médicos que discutan todo lo que quieran...* [pues] *no han conseguido aún arrancar la máscara con que cubre su faz el espantoso verdugo asiático* (12).

Dedica también un artículo a José de Letamendi (1828-1897) catedrático de patología general de inmensa fama en su tiempo. Deja testimonio de su influencia sobre los jóvenes estudiantes, encantados con sus explicaciones, de su habilidad y amenidad en las charlas y su erudición en los ámbitos de artes, tan alejadas de su especialidad, como la poesía o la música y, en fin, de su amplia habilidad social. Letamendi, cuya impronta en su momento no se vio acompañada de ningún trabajo científico de trascendencia, hizo también sus pinitos en la naciente bacteriología o microbiología. Se puso del lado de Jaime Ferrán y Clúa (1851-1929) en el asunto de la vacuna anticolérica, pero en sus escritos demostró su absoluta incapacidad sobre el tema. Galdós difunde uno de sus artículos. Explica la existencia de microbios, como los ángeles, buenos y malos y la imposibilidad de matar

a los malos de ninguna manera, en criterio de Letamendi, por lo cual consideraba inadecuada la desinfección. Luego de hacer deliciosas metáforas campestres, explica que parece *resuelto ya por la ciencia que las bacterias no son animales, sino vegetales bien definidos, plantas elementales dotadas de movimiento y pertenecientes a la familia segunda del orden primero de las algas*. Esta maravillosa y equivocada precisión del escritor, se debe a lo defendido por Ferrán y Letamendi, precisamente, uno de sus grandes errores a consecuencia del cual, entre otros asuntos, se puso en entredicho su vacuna. A continuación va describiendo con humor, amenidad y exactitud, los elementos químicos empleados por Letamendi contra *los bacterios* [sic], merced a los cuales *los microbios no sufren nada* [...] *Ni se altera su existencia ni aún disminuye su alegría*. . . consecuencia de ello es su descreimiento en desinfecciones y fumigaciones. A su juicio sólo los hace desaparecer el fuego, la calcinación completa; de lo contrario huyen en el humo. Galdós, con su inmejorable humor, explica la imposibilidad de aplicar el método a las personas vivas y las numerosas opiniones contrarias aparecidas en la prensa. Él realiza algunas agudísimas observaciones: *¿Cómo se conoce que un microbio está muerto?* [...] *no se ha determinado bien aún el concepto de vida en esos seres de misteriosa organización, indecisos entre los géneros animal y vegetal* [...] *¿Estáis seguros de ver la verdad en los microscopios?* Considera muy extraño que dos personas distintas ante una misma preparación microscópica vean cosas diferentes o matices distintos porque lo infinitamente pequeño se defiende de las miradas humanas (13).

En definitiva, un periodista científico de lujo que va a seguir proporcionándonos ejemplos de su interés.

En noviembre de 1884 da cuenta de las alarmas ante la posible epidemia, luego de haber cesado los casos en Alicante y Barcelona, al haber aparecido en París. Regresa el terror, se trastocan los planes y paralizan los negocios y aparece esa *calamidad médico-administrativa a que se da el nombre de "precauciones sanitarias"*. *Estas parecen invención de aquellos médicos inmortalizados por Molière y a los cuales tenía el gran poeta una malquerencia que no podía ni quería disimular. Los lazaretos marítimos y terrestres están ya instalados con sus vejámenes y atropellos. . . Hay un Concejo que llaman de Sanidad en el cual los contagionistas y los anticontagionistas dan una batalla cada día, tan sin fruto, que más valdría que se fueran a sus casas. . . por lo demás, nos hemos acostumbrado ya a mirar de cerca el mal, y hemos llegado a cometer la imprudencia de reírnos de él. Durante algún tiempo el tema de los microbios fue una mina muy socorrida de chistes y agudezas. . . en la ocasión en que se ha renovado el peligro; más no por eso ha dejado de reír el público* (14).

Galdós proporciona una de las mejores descripciones breves de lo que fue y supuso la vacuna contra el cólera de Ferrán. Su viaje a Marsella y Tolón en donde se aprovisionó de materiales procedentes de los enfermos; de la atenuación de los mismos mediante cultivos



sucesivos en matraces y de la inoculación, primero en conejos, luego en sí mismo, sus amigos y familiares. El entusiasmo con el que fue acogido su método en tierras valencianas, la expectación levantada a nivel mundial, las reticencias del gobierno conservador y la comisión oficial formada para determinar su validez. También expone la postura de los detractores de la vacunación en su época, pues si hubiera una para cada enfermedad epidémica temen convertir a su cuerpo en una especie de archivo epidemiológico, perder parte de su fuerza, o someterse a prácticas peligrosas; como en la actualidad pero más comprensible pues la microbiología y la vacunación estaban en mantillas. Por último, se hace eco de lo sucedido en Valencia en donde la Virgen del Puig se apareció supuestamente a unos carreteros y, de manera muy teatral, pues el incrédulo murió, les dio a conocer el valor sanativo del aceite de la lámpara de su santuario. El sacristán de ese centro religioso se hizo rico con la venta del producto hasta su desgraciado fallecimiento por la enfermedad reinante. El luctuoso acontecimiento mermó mucho el prestigio preventivo del aceite santificado. También de las medidas preventivas tomadas en la corte, en donde *nunca hemos visto aquí un furor de limpieza semejante, ni un rigor más inflexible para hacer cumplir ciertas prescripciones municipales que atañen a la salud pública* (16).

En su siguiente artículo da cuenta de los problemas habidos con la declaración de la epidemia en Madrid. De acuerdo con su compromiso liberal observa la cuestión desde su postura política, desarrollada con muchísimo ingenio y humor. Para él —y así fue en la realidad— el gobierno declaró la existencia del cólera y parte del vecindario y de los periódicos de la oposición, así como la totalidad de los comerciantes, se negaron a aceptarlo, incluso con motines y manifestaciones. Cuenta que *también muchos de los casos coléricos de estos días se atribuyen a la inanición, por lo cual ha habido enfermos que han reaccionado fácilmente sólo con que les convidaran a almorzar. Para éstos las chuletas han sido de una eficacia probada*, frase mediante la cual se notifica una situación frecuente entre la numerosísima población desheredada de la capital: el hambre; no esporádica sino habitual, tomada a chirigota por uno de los personajes más comprometidos con los intentos políticos de evitar la injusticia social... el problema era, sin embargo, la existencia real de cólera, minimizada en su letalidad gracias a la labor del jefe del laboratorio químico municipal, Fausto Garagarza (1830-1905), quien lejos de abundar en las disputas médicas sobre el origen y la transmisión de la enfermedad, pero convencido por las tesis de Koch, se dedicó a analizar constantemente el agua, para garantizar su pureza bacteriológica. También acudía con rapidez a donde se producía una invasión. Intentaba detectar el lugar en donde la red de agua potable se había contaminado con heces, procedentes de algún pozo negro o de filtraciones del mal sistema de alcantarillado, para remediarlo e intentar solucionar el tema mediante desinfecciones

en profundidad con elementos clorados. Aunque eso lo sabemos hoy. Galdós, en su momento, sólo fue un magnífico cronista de los sucesos (17).

En su siguiente artículo narra los sucesos de la huelga general impuesta en Madrid por los comerciantes. Se finalizó por la noche con una manifestación, calificada de *barullo* por Galdós y de *motín revolucionario* por el gobierno conservador. Galdós minimiza el asunto y lo reduce a un problema de impenetrabilidad de los cuerpos por la gran cantidad de gente presente en la Puerta del Sol, si bien, el "incidente" se saldó con la salida de los soldados de los cuarteles y dos jovencísimos obreros fallecidos por impacto de bala, tras empezar ellos a disparar con revólveres sobre la Guardia Civil. Un Galdós, ahora, político y hábil, capaz de enmascarar la realidad con ironía y aparentes lapsus de información difíciles de creer. Como también lo es la información ofrecida sobre la crisis de gobierno sucedida a continuación, aunque no a consecuencia de los sucesos madrileños (18).

Alfonso XII (1857-1885) deseaba asistir a Murcia para visitar a los numerosísimos enfermos de cólera, como antes había acudido a Andalucía con motivo de los terremotos también narrados por Galdós en alguno de sus artículos (19). El gobierno de Antonio Cánovas del Castillo (1828-1897) se negó a autorizar el viaje por su peligrosidad. El monarca reiteró su deseo y, según la constitución entonces vigente, eso significaba la pérdida de confianza gubernamental, la disolución de las Cortes y la elección de un nuevo gobierno. El monarca llamó al presidente del Congreso, conservador también y noble, para ofrecerle la presidencia del Consejo de Ministros y él, con el mayor respeto, no la aceptó pues se manifestó de acuerdo en todo con Cánovas. Ante su negativa, el Rey reclamó a Práxedes Mateo Sagasta (1825-1903) líder del partido liberal, quien con muy buenas maneras se negó también a aceptar la responsabilidad en esas circunstancias tan delicadas desde el punto de vista sanitario. Sugirió al monarca la formación de un gobierno conservador débil para, una vez superada la epidemia, tomar ellos el poder. El Rey no le hizo el menor caso y volvió a ofrecer la presidencia a Cánovas, con lo cual todo siguió aparentemente igual, aunque renunció a viajar a Murcia y, al poco tiempo, dimitieron el ministro de la Guerra y Francisco Romero Robledo (1838-1906), ministro de Gobernación, entre cuyas atribuciones estaban las sanitarias, que estaba deseando hacerlo. El Rey, poco más adelante, sin pedir permiso al gobierno, se presentó en Aranjuez, asolado por el cólera en una de las jornadas más memorables de su reinado. Recibido con absoluto fervor popular a su regreso a Madrid, hubiera consolidado la monarquía durante muchos años si no hubiera muerto, a finales de ese mismo año, a consecuencia de la tuberculosis. Galdós no se ocupó en analizar bien el asunto y lo resolvió en clave de descrédito para los gobernantes y el monarca, sin explicar la intervención de los liberales.



A mi parecer, el único error en el planteamiento y desarrollo vital del gran escritor fue su militancia política; no sus ideas, sino su conversión en partidista. En alguno de los artículos en donde se precisa del análisis político sosegado, se comporta como tal, lejos de la inteligencia demostrada como divulgador de los conocimientos científicos. Lo lamentable del asunto es que él mismo acabó desilusionado de la militancia y, probablemente la misma le impidió recibir el Premio Nobel.

En su siguiente entrega periodística se ocupa de la supuesta terquedad regia. Le creía empeñado en hacer el viaje a Murcia. Considera elogiosa la decisión del soberano. Cuando la mayoría de las personas acaudaladas huían de los lugares afectados por la epidemia, él pretendía acudir al epicentro de la misma. Considera la alegría de las gentes del común al ver obligados a los ministros a efectuar el viaje para acompañarle y pondera la posición gubernamental pues, en todas las monarquías, la vida del monarca es de incalculable valor. En la española, cree él, esta condición es aún superior. De morir se ve clara la sucesión. Piensa que estallaría la conflagración entre los partidarios de los diversos modelos de gobierno, pues aquí la monarquía estaba *cogida con alfileres*, como vulgarmente se dice (20).

En la realidad, ya lo dije, el monarca no reincidió en su deseo sino que lo cumplió posteriormente en Aranjuez y alguno de los miembros del gobierno, Cánovas del Castillo y Romero Robledo antes de dimitir, hicieron ese desplazamiento a visitar a los murcianos flagelados por la epidemia. Los periodistas, en vez de alabar su gesto, escribieron sobre las viandas y bebidas llevadas con ellos desde la capital y adquiridas en Lhardy, entonces el mejor restaurante de lujo.

En su siguiente crónica habla del cólera en Aranjuez, recuerda la flotilla de embarcaciones reales para pasear por el Tajo, *convertidas en leña*, si bien se ven en el lecho del río enormes balsas de madera *que bajan de los pinares de Cuenca y que se desembarcan en Aranjuez para ser transportadas en ferrocarril*, sobre lo cual mucho más tarde escribiría José Luis Sampedro (1927-2013).

Se pregunta por la certeza de la teoría palúdica sobre el cólera, al haber afectado sólo a Valencia, Murcia y Aranjuez.

También vuelve a ocuparse de Ferrán y su vacuna; concretamente de las opiniones contrarias de la comisión francesa de Paul Brouardel (1837-1906) y de las inculpaciones surgidas contra él en la propia Francia, acusándole, a su vez, de excesivamente precavido, demasiado rápido en su visita y prepotente desde el punto de vista científico. En conclusión, Galdós cree a Ferrán merecedor del cielo, por la enemiga manifestada por tantas personas y las sucesivas prohibiciones y autorizaciones gubernamentales.

Ahora también se hace eco del viaje real a Aranjuez narrándolo con especial cuidado y esmerada prosa, si bien, luego de calificar de valerosa la conducta real aprovecha, con toda razón,

para asestar un duro golpe al gobierno que, en lugar de dimitir, secundó y jaleó su conducta cuando la habían prohibido en Murcia (21).

En su siguiente crónica menciona el avance de la epidemia por diversos lugares de nuestro país. Critica los cordones y lazaretos, en algunos de los cuales se vieron escenas de tremenda inhumanidad, persistentes pese a las órdenes gubernamentales y a la amenaza de utilizar la fuerza contra ellos. Los pequeños pueblos cedieron, pero no ciudades como Málaga o Sevilla. Critica el terror ciudadano, convertido en acusaciones sin fundamento contra el gobierno o los médicos. Al primero lo acusarían de enviar agentes con líquidos nauseabundos para hacer enfermar a los pobres; a los segundos de estar al servicio de los gobernantes y envenenarles con sus medicamentos. Los facultativos se veían fuertemente acosados en algunas poblaciones, incluida Madrid, pese a lo cual seguían prestando sus servicios.

También menciona la enorme crisis económica y la inoportunidad gubernamental de cambiar la ley de consumos, con lo cual se encarecerían los alimentos. Se lamenta de la falta de oposición y se hace eco del fallecimiento de don Cándido Nocedal (1821-1885), líder de los carlistas, a quien reconoce una larga carrera política de cambios, desde el progresismo hasta el carlismo, un buen trato personal y gran energía e inflexibilidad en la dirección de su partido; su dominio sobre el clero rural y los cabecillas vasco navarros *de las provincias del Norte*. De su periódico, *El Siglo Futuro*, destaca la corrección literaria y la acometividad con todo lo que no fuera don Carlos, sobre todo dirigida a la *Unión Católica*, una fracción desmembrada del carlismo. *Sus diatribas no tienen nada de cristianas*; pero hay que confesar que son ingeniosas. En lo referente a su vida privada *cuentan que ofrecía Nocedal un contraste muy vivo con las ideas que defendía*.

Por último se ocupa de la desbandada de las familias con posibles hacia lugares libres de la epidemia, si bien en ellos hacen gran ostentación de plegarias y rogativas (22).

En resumen una panorámica interesante sobre la epidemia de 1885, en la capital y en el resto de España, y uno de los testimonios más acertados sobre Ferrán y su vacuna.

## 4.2 La gripe rusa

Por último, como no se trata de hacer un compendio de todas las enfermedades tratadas por Galdós en sus novelas, para lo que ya hay trabajos aquí mencionados, me ocuparé de su artículo sobre la gripe de 1890, llamada rusa por ser ese su aparente origen geográfico (23); una epidemia olvidada que acabó con muchas vidas, entre ellas la del popular tenor Julián Gayarre (1844-1890).

En enero de ese año confiesa haber pasado la enfermedad y su tremenda incidencia en toda Europa. *Si al comienzo de la plaga*



se la miró con indiferencia y muchos la tomaron como asunto de chacota, ya las burlas se van trocando en seriedad sombría.

Explica como al principio se empleó como excusa para quedarse unos días en casa o no atender algunas obligaciones penosas, pero luego el asunto tomó un cariz mucho más serio. Aumentó la morbilidad y la letalidad y, en Madrid, la mortalidad creció de manera alarmante.

Manifiesta el absoluto desconocimiento sobre el agente etiológico y lo atribuye, como se hacía en esos años, a los vientos y la frialdad seca. Reconoce las dificultades científicas del momento para estudiar las epidemias [todavía no se aceptaban absolutamente los principios de Louis Pasteur (1822-1895) y de Robert Koch (1843-1910) y seguían en vigor algunas teorías higienistas ligadas a los suelos de Max Joseph von Pettenkofer (1818-1901)] y los modos de propagación, pues los considera arbitrarios y esporádicos.

Le llama la atención que *el trancazo*, como se llamó a esa nueva epidemia gripal, junto a *gripe, influenza o dengue*, a diferencia de los sucedido con el cólera, atacara más a las gentes acomodadas que a las pobres, para luego hacer una incursión en la incipiente microbiología.

En este caso su observación no es exacta. Es verdad que el cólera atacó muchísimo más a los pobres que a los ricos. Los segundos estaban mejor alimentados, vivían en casas con mejores condiciones y, o bien observaron las indicaciones de hervir el agua antes de beberla, o simplemente huyeron de los lugares invadidos. En el caso de la gripe, les acometió sin previo aviso y no se transmite por el agua sino, en esta ocasión sí, por el aire, con lo cual los pobres, infectados en sus viviendas malsanas o en habitaciones en donde dormían apretujados los aguadores o los mozos de cuerda, transmitían su enfermedad a quienes servían. En este caso era imposible establecer cordones invisibles entre ricos y pobres y la epidemia se desarrollaba en todo su macabro esplendor.

*Para Madrid ha sido una verdadera calamidad —escribe nuestro autor.— Ni en las invasiones de cólera se ha visto Madrid tan desanimado. La ciudad más alegre del mundo es hoy la más triste...*

Es sorprendente que, con tantísimos antecedentes, con tantos testimonios científicos y periodísticos, como los de este gran escritor que hoy celebro, con los avisos reiterados de los epidemiólogos, nos haya cogido el COVID tan desprevenidos, tan desarmados desde el punto de vista sanitario y legal, tan desentrenados en los aspectos políticos y administrativos. Los más de cien años transcurridos entre la otra gripe, la de 1918 y la actualidad, tal vez nos hicieron creer imposible la aparición de una pandemia como las que azotaron a la Humanidad durante los siglos precedentes y, la mayoría, reaccionamos tarde y mal.

La historia y, en cierta medida, la literatura, son maestras para la vida, eso sí, es imprescindible leer y comprender lo leído. Una revolucionaria medida educativa sería regresar a enseñar a leer y a entender los contenidos de los textos, para lo cual, aunque sea mínimo, se debe hacer un esfuerzo. Si no realizamos ese pequeño acto de voluntad, nos será imposible disfrutar de las obras de Don Benito Pérez Galdós, un escritor delicioso y profundo que murió hace ciento un años, pese a lo cual algunos de sus artículos sobre las epidemias padecidas a lo largo de su existencia parecen escritos hoy mismo.

## 5. REFERENCIAS

1. Rubén Domínguez Quintana, "Degeneracionismo y ficción: discurso científico en Benito Pérez Galdós", *Lull*, 2021, vol. 44 (nº 88) pp. 195-206.
2. Javier Puerto, "El Herbario de Gutenberg. Desde la Baja Edad Media hasta la crisis del 98" en Raúl Guerra Garrido (coord.) *El Herbario de Gutenberg. La Farmacia y las Letras*, Madrid: Turner/Cofares, 2013, pp.13-171.
3. Benito Pérez Galdós, *Prim*, en *Episodios Nacionales*, IV, Madrid: Aguilar, 1974, p. 38
4. Luis Sánchez Granjel, "El médico galdosiano" *Archivos Iberoamericanos de Historia Moderna*, 1954, nº 6, pp. 163-176; E. Amat y C. Leal, "Muerte y enfermedad en los personajes galdosianos", *Asclepio*, 1965, nº 17, pp. 181-206; María Luisa Vozmediano Hidalgo, *Las ciencias médicas a través de las novelas de D. Benito Pérez Galdós*, Madrid: UCM., 1979. (Tesis doctoral).
5. Yolanda Arencibia, *Galdós. Una biografía*, Barcelona: Tusquets, 2020, p. 207; 226-227; 326; 371; 447.
6. Manuel Tolosa Latour, *Niñerías*, Madrid: Manuel Ginés Hernández, 1889.
7. José María López Piñero, "La medicina y la enfermedad en la España de Galdós" *Cuadernos Hispanoamericanos*, octubre 1970-enero 1971, nº 250-252, pp. 664-677.
8. Benito Pérez Galdós, *Un faccioso más y algunos frailes menos*, Madrid: Administración de La Guirnalda y episodios nacionales, 1884.
9. Javier Puerto, *Los remedios contra la peste negra*, Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia, 2013.
10. Julio Caro Baroja, *Historia del anticlericalismo español*, Madrid: Caro Raggio, 2008; Juan José Fernández Sanz, "Las epidemias de cólera del siglo XIX vistas por Pérez Galdós" en *Actas del Quinto Congreso Internacional de Estudios Galdosianos*, Las Palmas de Gran Canaria: Cabildo Insular de Gran Canaria, 1995, vol. 2, pp. 437-451; Lesmes Frías, *Historia de la Compañía de Jesús en su asistencia moderna de España*, Madrid: administración de Razón y Fe, 1923, T. I, p. 643; Marcelino Menéndez Pelayo, *Historia de los heterodoxos españoles*,



- Madrid: Biblioteca de Autores Cristianos, 2000, Libro VIII, pp. 822-832; Juan Mercader Riba, "Orígenes del anticlericalismo español" *Hispania. Revista española de Historia*, 1973, nº 123, pp. 101-123; Emilio Parra López, Manuel Suárez Cortina (eds.) *El anticlericalismo español contemporáneo*, Madrid: Biblioteca Nueva, 1998; Javier Puerto, Carlos San Juan, "La primera epidemia de cólera en Madrid", *Estudios de Historia Social*, 1980, nº 154, pp. 9-61.
11. Benito Pérez Galdós, *Misericordia*, Madrid: Cátedra, 2020; Benito Pérez Galdós, *Recuerdos y Memorias*, Madrid: Tebas, 1975, pp. 85-89, en otra edición en *Crónica de Madrid*, Madrid: Ediciones Ulises, 2020, pp. 120-125.
  12. Benito Pérez Galdós, "El hijo del Ganges", Madrid, agosto 15 de 1884, *Obras inéditas. Vol. VI. Crónica 1883-1886*, Madrid: Renacimiento, 1924, pp. 23-30.
  13. Benito Pérez Galdós, "Un duelo científico", Santander, octubre 8 de 1884, *Obras inéditas. Vol. VI. Crónica 1883-1886*, Madrid: Renacimiento, 1924, pp. 35-45.
  14. Benito Pérez Galdós, "Precauciones sanitarias", Madrid, noviembre 17 1884, *Obras inéditas. Vol. VI. Crónica 1883-1886*, Madrid: Renacimiento, 1924, pp. 73-79.
  15. María José Báguena Cervellera, Jaime Ferrán y su papel en las epidemias de cólera de Valencia, *Anales Reial Acadèmia de Medicina de la Comunitat Valenciana*, 2011, nº 12; Felipe Cid; Félix Cruz; Teresa Pous-Mas, Sobre la problemática científica del cólera: una carta inédita de Santiago Ramón y Cajal a Jaume Ferrán, *DYNAMIS*, 1982, Vol. 2, pp. 373-386; Santiago Ramón y Cajal, *Estudios sobre el microbio vírgula del cólera y las inoculaciones profilácticas*, Zaragoza: Diputación de Zaragoza, 1885; Santiago Ramón y Cajal Junquera, Hitos en la vida de Santiago Ramón y Cajal, *Revista Clínica Española*, 2015, 6, pp. 338-339; Esteban Rodríguez Ocaña, Ferrán y Clúa, Jaime. Corbera de Ebro (Tarragona) 2.11.1851-Barcelona, 22.XI.1929. Médico, biólogo experimental, pionero en la vacunación humana, en Real Academia de la Historia, *Diccionario Biográfico electrónico*, en red, ([www.rah.es](http://www.rah.es)).
  16. Benito Pérez Galdós, "Un enemigo del cólera", Madrid, junio 13 de 1885, *Obras inéditas. Vol. VI. Crónica 1883-1886*, Madrid: Renacimiento, 1924, pp. 179-195.
  17. Benito Pérez Galdós, "La especulación del miedo", Madrid, junio 19 de 1885, *Obras inéditas. Vol. VI. Crónica 1883-1886*, Madrid: Renacimiento, 1924, pp. 197-202.
  18. Benito Pérez Galdós, "Epidemias y crisis", Madrid, julio 4 de 1885, *Obras inéditas. Vol. VI. Crónica 1883-1886*, Madrid: Renacimiento, 1924, III pp.203-223.
  19. Benito Pérez Galdós, "Aniversarios y centenarios", Madrid, enero 1 de 1885, *Obras inéditas. Vol. VI. Crónica 1883-1886*, Madrid: Renacimiento, 1924, pp. 119-124; Benito Pérez Galdós, "Fenómenos sismológicos", Madrid, enero 17 de 1885, *Obras inéditas. Vol. VI. Crónica 1883-1886*, Madrid: Renacimiento, 1924, pp. 129-140.
  20. Benito Pérez Galdós, "Un viaje real", Madrid, julio 19 de 1885, *Obras inéditas. Vol. VI. Crónica 1883-1886*, Madrid: Renacimiento, 1924, pp. 225-231.
  21. Benito Pérez Galdós, "Pánico colectivo", Madrid, julio 30 de 1885, *Obras inéditas. Vol. VI. Crónica 1883-1886*, Madrid: Renacimiento, 1924, pp. 233-249.
  22. Benito Pérez Galdós, "El cólera y la política", Madrid, agosto 14 de 1885, *Obras inéditas. Vol. VI. Crónica 1883-1886*, Madrid: Renacimiento, 1924, pp. 251-267.
  23. Benito Pérez Galdós, "La gripe en Madrid", Madrid, enero 2 de 1890, *Obras inéditas. Vol. VII. Crónica 1886-1890*, Madrid: Renacimiento, 1924, pp. 225-234.

Si desea citar nuestro artículo:

**Benito Pérez Galdós (1843-1920) y la salud de su tiempo**

Francisco Javier Puerto Sarmiento

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm.Vol. 87. nº 3 (2021) · pp.245-252

DOI: 10.53519/analesranf.2021.87.03.03

# LA FARMACIA RURAL EN LOS PRIMEROS AÑOS DE LA COLEGIACIÓN OBLIGATORIA

## RURAL PHARMACY IN THE FIRST YEARS OF COMPULSORY COLLEGATION

Alberto Gomis Blanco

Dpto. de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales. Facultad de Medicina UAH. 28805 Alcalá de Henares

corresponding author: alberto.gomis@uah.es

DOI: 10.53519/analesranf.2021.87.03.04

### INVESTIGACIÓN

#### RESUMEN

La existencia de un Colegio de Farmacéuticos en todas las capitales de provincia y la inscripción de los farmacéuticos, en aquel que le correspondiera, son dos exigencias que emanan del Real Decreto de 12 de abril de 1898 (*Gaceta de Madrid*, 15-IV-1898). En el mes de septiembre de ese mismo año de 1898, Cecilio Núñez, farmacéutico establecido en el pueblo soriano de Agreda, en su trabajo «Datos Estadísticos» que vio la luz en *La Farmacia Española*, contabiliza 4.795 farmacias abiertas en toda España. Contabiliza, también, 365 partidos judiciales, lo que le permite concluir que a cada partido le correspondían de 13 a 14 farmacias y de que la media de habitantes por oficina de farmacia era de poco más de 2.593 almas. Resulta evidente, que este reparto de habitantes por oficina resultaba muy desigual de las zonas más pobladas a las menos e, incluso, de unas zonas del interior a otras.

En el trabajo se analiza el desarrollo de los conocimientos farmacéuticos y la evolución del ejercicio profesional en la España rural durante los últimos años del siglo XIX y tres primeras décadas del siglo XX. Se presenta a unos profesionales con una cualificación científica muy alta, pero que viven, en muchos casos, en una situación económica precaria. Profesionales que, dejando aparte la función propiamente farmacéutica de preparación y dispensación de medicamentos, se implican en cuestiones higiénico-sanitarias y que incluso, en no pocas ocasiones, tienen que asumir tareas de gestión municipal.

#### ABSTRACT

*The existence of a College of Pharmacists in all provincial capitals and the registration of pharmacists, in the one that corresponds to them, are two requirements that emanate from the Royal Decree of 12-04-1898 (Gaceta de Madrid, 15-IV-1898). Cecilio Núñez, a pharmacist established in Agreda (Soria), in his work «Datos Estadísticos» (La Farmacia Española, 1898) counts 4.795 open pharmacies throughout Spain. 2.593 people corresponded to each pharmacy.*

*In this paper analyzes the development of pharmaceutical knowledge and the evolution of professional practice in rural Spain during the last years of the 19th century and the first three decades of the 20th century. It is presented to professionals with a very high scientific qualification, but who live, in many cases, in a precarious economic situation. Professionals who, apart from the strictly pharmaceutical function of preparation and dispensing of medicines, are involved in hygienic-sanitary matters and who even, on many occasions, have to assume municipal management tasks.*

#### Palabras-Clave:

Historia de la Farmacia  
España rural  
Sanidad  
Medicamentos  
Siglo XX

#### Keywords:

Pharmacy History  
Rural Spain  
Public Health  
Medicines  
20th Century



## 1. INTRODUCCIÓN. LÍMITES TEMPORALES. LOS COLEGIOS DE FARMACÉUTICOS Y LA COLEGIACIÓN OBLIGATORIA

Los límites de este trabajo los situamos entre 1898, en que por un R. D. de 12 de abril de 1898 se aprobaban los Estatutos para el régimen de los Colegios de Médicos y Farmacéuticos y se daba un plazo de un año a los farmacéuticos para que se colegiasen, y el 14 de abril de 1931, día que se proclamó la Segunda República Española, lo que nos llevaría a considerar una situación política nueva.

Previo a este período, durante la segunda mitad del siglo XIX, la clase farmacéutica española había llevado a cabo numerosos proyectos por agruparse, ya fuera mediante Colegios o Asambleas. Siguiendo el esquema del Colegio de Profesores Boticarios de Madrid, cuyos orígenes se remontan a 1589 cuando se fundó como «Congregación y Colegio de Boticarios del Sr. San Lucas y Nuestra Sra. de la Purificación», se van a potenciar más los fines científicos que los sociales. Su pujanza se deberá al sentido gremialista, nunca sofocado, y al impulso del pensamiento liberal (1). En Andalucía surgen los primeros, así los de Sevilla (1853), Granada (1856), Cádiz (1858) y Córdoba (1880); en 1864 surge el Colegio de Valencia; el año siguiente (1865) el de Farmacéuticos de Castilla la Vieja, con sede en Valladolid y que comprendía once provincias; en 1897, el Colegio de Farmacéuticos de Murcia.

Con la colegiación obligatoria se trataba, y se trata, de combatir todo tipo de intrusismo, defender los derechos de sus miembros ante los poderes públicos, así como de exigir a los miembros del Colegio el cumplimiento de sus deberes profesionales. Ya en noviembre de 1878 se celebró en Madrid un Congreso Médico-Farmacéutico, en el que se nombró una Comisión con el objeto de que redactara un Proyecto de Colegios Médicos y Farmacéuticos, en cuyas disposiciones debería recogerse que para ejercer las profesiones sanitarias sería obligatorio pertenecer a ellos.

Unos años después, en 1891, el Colegio de Farmacéuticos de Madrid, presidido en esos momentos por Juan Ruiz del Cerro, retomó el pensamiento de la colegiación obligatoria redactando un Proyecto de Reglamento, fechado el 12 de noviembre, que disponía la existencia de un Colegio en cada capital de provincia. Dicho Proyecto fue enviado al Ministro de la Gobernación el 15 de julio de 1892, quien lo pasó al Consejo de Sanidad, si bien el dictamen, de éste último, se retrasó varios años.

Pero, por fin, como ya hemos señalado, el R. D. de 12 de abril de 1898 (publicado en la *Gaceta de Madrid* el día 15) aprobaba sendos Estatutos para el régimen de los Colegios de Médicos y de Farmacéuticos. El artículo primero, de estos últimos, mandaba que: «En todas las capitales de provincia, Islas Baleares, Canarias y posesiones de Ultramar habrá un Colegio de Farmacéuticos» (2).

Para ejercer la profesión de farmacéutico, según señalaba dicho R. D. en su artículo 2º, era «indispensable que el interesado, además de cumplir con todas las disposiciones legales y administrativas que rigen sobre el particular, se halle inscrito en el Colegio de Farmacéuticos de la provincia donde tenga su residencia habitual».

En las disposiciones transitorias de este R.D., que fue sancionado por la reina regente María Cristina en nombre de su hijo el Rey Alfonso XIII, y que también iba suscrito por el Ministro de la Gobernación Trinitario Ruiz y Capdepón, se señalaba que la constitución de los Colegios se haría en el plazo más breve. Con el fin de conseguir este resultado, el Gobernador de cada provincia debía nombrar en el plazo de un mes una Junta compuesta de siete doctores o licenciados en Farmacia que residiesen, a ser posible, en la capital de la provincia. En las capitales de provincia donde no hubiese dicho número, se constituiría la Junta con los que existiesen. Constituida la Junta provincial, esta debía elaborar una lista de los farmacéuticos que tenían las condiciones que fijaba el artículo 36 de los Estatutos para desempeñar cargos en la Junta de gobierno, especificando para cuál o cuáles de ellos tenía aptitud. La lista debería publicarse en el *Boletín Oficial* de la provincia y estaría un mes en la Secretaría del Gobierno civil, dándose otro mes para que los interesados interpusieran las reclamaciones que creyeran convenientes.

Hecha las rectificaciones que hubiera lugar, debería publicarse en el *Boletín Oficial* de la provincia la lista de farmacéuticos que serían elegibles para formar la Junta de gobierno del futuro Colegio y se convocaría a los farmacéuticos para que se reunieran en la capital a fin de elegir dicha Junta. Constituida la Junta de gobierno, comenzaría a recibir las incorporaciones de los farmacéuticos de la provincia. Terminado el primer año de la organización de la Junta de gobierno de un Colegio, no podría ejercer ningún farmacéutico que no se hubiera incorporado al Colegio de la provincia donde residía habitualmente.

Antes de acabar ese año de 1898, el Ministerio de la Gobernación, a través de una circular dirigida a los Gobernadores civiles de cada una de las provincias, firmada el 21 de diciembre por el Subsecretario del Ministerio, e inserta en la *Gaceta de Madrid* (22-XII-1898), recordaba la disposición primaria de dichos «Estatutos» que prevenía que, en el plazo de un mes, los Gobernadores nombrarían las Juntas interinas de cada una de las profesiones y señalaba como, de las comunicaciones recibidas en las Subsecretaría, resultaban constituidos definitivamente tan solo los de 15 provincias; hallándose en trámite de constitución los Colegios de Médicos de 22 provincias y de 20 Colegios de Farmacéuticos (Almería, Badajoz, Baleares, Cáceres, Cádiz, Granada, Guadalajara, Huelva, Jaén, León, Logroño, Lugo, Orense, Oviedo, Pontevedra,



Soria, Teruel, Toledo, Vizcaya y Zamora); no habiéndose recibido noticia alguna de la constitución de ambos Colegios en 10 provincias (Canarias, Ciudad Real, Cuenca, Guipúzcoa, Huesca, Murcia, Salamanca, Segovia, Valencia y Valladolid), ni del Colegio de Médicos de Burgos.

## 2. LA LIMITACIÓN DE LAS OFICINAS DE FARMACIA: UN ASUNTO RECURRENTE

El número de oficinas de farmacia establecidas en España en aquel año de 1898, según recoge Cecilio Núñez, farmacéutico del pueblo soriano de Agreda, en su trabajo "Datos estadísticos" era de 4.795. En el trabajo, que publica en dos partes en *La Farmacia Española* (3), detalla el número de partidos judiciales, número de habitantes y número de farmacias establecidas en cada provincia. De acuerdo con los datos por él recabados, al ser 365 los partidos judiciales, le corresponderían a cada uno de ellos un promedio de 13 a 14 farmacias y a cada una de estas 3.455 almas.

Doce años más tarde, en 1910, *La Farmacia Moderna* publica la nota «Pobres profesionales» (4), en donde reproduce la estadística «formada por no sabemos qué centro administrativo» -dice que eleva el número de oficinas a 5.664. Comenta a continuación, la nota, que esperaban ahora una segunda estadística, complementaria de la anterior, «ó sea de los intrusos y prestatítulos que han tomado por mingo a los 5.664 farmacéuticos españoles, para sus carambolas económicas».

Precisamente, el intrusismo, y la creencia, de muchos de los farmacéuticos, de que existía un número demasiado elevado de profesionales establecidos, seguían siendo, en aquellos momentos, los principales problemas que dificultaba que el farmacéutico pudiera ejercer la profesión con un cierto beneficio.

A pesar de que las denuncias contra el intrusismo fueron frecuentes, en la mayoría de las ocasiones no prosperaron. Recordemos el caso del farmacéutico Sebastián Luque Moreno, establecido en Torremolinos, que en los años noventa se dirigía al Presidente del Consejo de Ministros (5) y a la Real Academia de Medicina de Madrid para denunciar que Eduardo Bazaga, fiscal de la Audiencia de Málaga, favorecía en todo el despacho de recetas de beneficencia a su hermana, Dolores Bazaga, que nunca había tenido titular regente y que continuaba «confeccionando y expendiendo recetas al azar, muera quien muera y viva quien viva». El farmacéutico acusaba de intrusismo, con resultado de muerte en la persona de Ana Quepón Bueno, a la ya mencionada Dolores Bazaga (6).

Uno de los más conspicuos defensores de la limitación de farmacias fue, precisamente, Cecilio Núñez Casas, subdelegado del partido soriano de Agreda, al que hemos hecho referencia hace unos minutos. En su *Estadística farmacéutica española*, que afirma ser la primera y única en su género y que publica en 1902 (7), señala lo

conveniente de evitar la aglomeración de oficinas, contando con la protección de los gobiernos. Al respecto, pedía que no se juzgara la limitación de boticas como reforma antiliberal, pues estaba establecida en diferentes países, entre los que citaba Rusia, Suecia, Dinamarca, Noruega, Alemania, Hungría y Austria, destacando que, en todos ellos, existía el respeto y consideración para la clase farmacéutica.

Núñez, a partir de la minuciosidad de los datos recogidos en su *Estadística*, señala que la decadencia en España se debe a «la plétora de personal en determinadas regiones, la falta de compañerismo en otras y la guerra que se nos hace por intrusos y drogaderos». Y se dirige a los Colegios para que, trabajando con perseverancia, consigan del Gobierno que el farmacéutico español viva con la decencia proporcionada a su categoría y conocimientos, y que según sus apreciaciones podría alcanzar con 5.000 habitantes. Al mismo tiempo reclama que para ser droguero debía exigirse el título de farmacéutico, ya que la sociedad tenía el derecho a reclamar competencia para el manejo de negocio de tanta trascendencia, con lo que se evitaría la degradante competencia hecha por profanos a una clase científica.

Entre los Colegios que abogaron, en aquellos momentos, por la limitación del número de oficinas de farmacia, queremos destacar, precisamente al Colegio de Farmacéuticos de Soria, del que formaba parte Núñez, que redactó un proyecto de Ley de Farmacia, con destino a la Asamblea de la Unión Farmacéutica Nacional que debía celebrarse en Madrid el 24 de octubre de 1918, en el que se optimizaba en dichos 5.000, el número de habitantes por cada Oficina (8). Dicho proyecto tuvo cabida en las páginas de *La Farmacia Española*, junto con un avance de la división de partidos farmacéuticos para el establecimiento de la limitación de farmacias a 5.000 habitantes. Las cifras que presentaron fueron (9):

Habitantes en España .....	20.842.902
Farmacéuticos establecidos .....	6.335
Farmacias que deben existir .....	4.187
Quedan excedentes para la amortización ...	2.148

Por tanto, y según esta estimación, debían de amortizarse un tercio de las oficinas de farmacia que existían en esos momentos. No obstante, la limitación no prosperó en aquellos años.

## 3. LA ACTUACIÓN DEL FARMACÉUTICO RURAL

Para comprender cuál era la situación del farmacéutico rural, en aquellos años de principios del siglo XX, vamos a retomar el trabajo del farmacéutico de Agreda publicado en 1902 (7), por muy descorazonador que, hoy en día, nos puedan parecer las palabras de Núñez:



*Los ajustes ó igualas son el patrimonio de los profesores de farmacia y la retribución es tan mezquina que asombra ver que por una media de trigo común, en algunos pueblos, se sirva á una familia cuantos medicamentos necesite en un año. Los pueblos de serranía, muchos de ellos, son miserables, y dada la aglomeración de profesores y el prurito de establecer farmacias donde jamás las hubo, hace que sobrevenga la lucha por la existencia, mal entendida, por aquello de que todo es mohína donde no hay harina y de que no se puede sacar donde no hay, y que los farmacéuticos vayan mendigando sus exiguas dotaciones de puerta en puerta ó por las eras del pueblo con la talega al hombro, sufriendo y aguantando las mil groserías con que los obsequian sus espléndidos parroquianos.*

Desde la publicación, en 5 de abril de 1854, del primer reglamento para el servicio de médicos, cirujanos y farmacéuticos titulares, se había establecido que para la asistencia de los pobres por cuenta de los Ayuntamientos, en todas las ciudades, villas y lugares del Reino, se contara con estos facultativos, autorizando a los Ayuntamientos de poblaciones menores de 1.500 vecinos para encomendarles la asistencia de todo el vecindario.

En aquel reglamento se regulaba la forma de proveer las vacantes; las obligaciones y deberes de cada facultativo; su retribución; el modo de pagarle la designación de las familias pobres; los ajustes por igualas a los pudientes, fijando el límite mínimo y máximo de aquellos; y los casos en que los titulares podrían ser separados de sus cargos, separación que correspondía decretar a los Gobernadores civiles en virtud de queja de los Alcaldes o Subdelegados de Sanidad. La publicación, en 28 de noviembre de 1855, de la Ley de Sanidad, dejó en suspenso el Reglamento de 1854.

Las Ordenanzas de Farmacia de 1860 establecieron que los farmacéuticos debían habitar en la misma farmacia, y disposiciones posteriores reiteraron esa obligación de «presencia y residencia en el establecimiento». De hecho, la Instrucción General de Sanidad de 1904 (*Gaceta de Madrid*, 22-I-1904) facultaba al Gobernador de la Provincia para clausurar la farmacia que se halle «notoriamente abandonada de la debida dirección». Hay que tener presente que, entonces, el servicio era permanente de día, noche e incluso festivos. No existían los turnos de guardia y sólo una «persona versada» podía sustituir al farmacéutico durante su ausencia.

#### 4. LA OFICINA DE FARMACIA

La oficina de farmacia, o botica, en la que el farmacéutico rural confeccionaba las fórmulas y atendía al público, en los años finales del siglo XIX y primeros del siglo XX, solía ser de reducidas dimensiones. Por lo general, constaban de tres dependencias: despacho, estancia principal o botica y rebotica.

El mobiliario, constituido por estantes, mesas y cajoneras, era artesanal. Al respecto, hemos localizado la factura que Luis Muñoz, pintor decorador de Piedrahíta, presenta a Miguel Bernardo el 6 de diciembre de 1918 por los trabajos efectuados en la instalación de la Farmacia en la Plaza Mayor de dicha villa y que se elevaba a un total de 62 pesetas con 50 céntimos, correspondiendo 32,50 pesetas a los jornales empleados por su hijo y por él mismo «para pintar los aparadores de la Botica tres manos y fileteados, pintar la estantería de la Rebotica y varias puertas», 24 pesetas por «el Letrero de la Farmacia siendo el material de mi cuenta» y 6 pesetas por «el Letrero de Botica al oléo (*sic*)» (8).

Entre los utensilios más comunes estaban los alambiques, morteros, balanzas, pesas, lixivadores, percoladores, cocodrilos prensa corchos, prensa-jugos, etc. El alambique se empleaba para la obtención del agua destilada y el agua de rosas. Las raíces, rizomas y cortezas de plantas medicinales se trituraban en grandes morteros de hierro.

Además de los medicamentos que los farmacéuticos preparaban según arte bajo receta médica, elaboraban algunos preparados propios.

#### 5. EL FARMACÉUTICO TITULAR

El Reglamento de 14 de junio de 1891 para el servicio benéfico-sanitario de los pueblos, con el fin de asegurar el suministro de medicamentos a los pobres, obligaba a la creación de una plaza, al menos, pero bastaba una, de farmacéutico municipal (10). Era potestativo de la Corporación la celebración de un contrato con este objeto, como también lo era el señalar una retribución especial por residencia y el pago de recetas, o bien la asignación de una cantidad prudencial por ambos conceptos (11).

Los ayuntamientos, aunque no estuvieran obligados a sostener más que una titular de farmacia, podían crear y sostener dos o más de dichas titulares, siempre que así lo considerasen conveniente y ventajoso para el mejor servicio a los pobres y fuese posible dentro de los recursos del presupuesto municipal. Podían tener más o menos farmacéuticos que médicos de esa clase y, asimismo, podían conceder asistencia farmacéutica a más o menos vecinos que a los que se otorgaba asistencia médica.

Los pueblos que no contaban con oficina de farmacia y que, por circunstancias especiales, no podían agruparse a otros, debían encomendar al titular de la población más próxima, o a cualquiera otra que por su facilidad de comunicaciones resultara más conveniente, el suministro de medicamentos a los pobres.

Las obligaciones de los farmacéuticos titulares aparecieron recogidas en el artículo 43 del «Reglamento del cuerpo de Farmacéuticos Titulares», de 14 de febrero de 1905 (*Gaceta de Madrid*, 16-II-1905), y eran las siguientes:



1ª) La prestación de los servicios sanitarios y de interés general que, dentro del término jurisdiccional correspondiente, les fueran encomendados por las Autoridades sanitarias superiores. También debían facilitar los informes o datos referentes al servicio que les estaba encomendado, cuando se les solicitara por la Inspección General de Sanidad, Gobernadores civiles, Alcaldes y Autoridades del orden judicial.

2ª) Auxiliar con sus conocimientos científicos, dentro de la misma demarcación, tanto a las Corporaciones municipales respectivas como a las provinciales, en cuanto se refiere a la policía de salubridad.

3ª) Practicar por encargo de los Municipios, y siempre que éstos los provean de los medios necesarios para su realización, cuando se trate de los que el Farmacéutico no este obligado a poseer, los análisis encaminados a averiguar las condiciones de las aguas, desde el punto de vista de su potabilidad y aplicaciones a los demás usos domésticos.

4ª) Practicar sobre los alimentos y bebidas los ensayos relacionados con los intereses de la salud y de la higiene.

Y 5ª) Suministrar constantemente los medicamentos, tanto a los vecinos pudientes, previa remuneración, como a los pobres clasificados como tales en la forma prevenida en el Reglamento de 14 de junio de 1891 y artículos 93 y 94 de la Instrucción general de Sanidad; ajustándose en lo que afectaba al cumplimiento de las cláusulas del contrato a las instrucciones que les comunicaban los Alcaldes como Presidentes de los Ayuntamientos.

Para cumplir esta última obligación se suscribían, periódicamente, acuerdos entre los sanitarios y las corporaciones. Así, el que suscriben los médicos y farmacéuticos titulares de Alcalá de Henares el 20 de septiembre de 1913 por el que se obligaban «a contratar la asistencia médico-farmacéutica, respectivamente, por la cantidad de una peseta mensual por familia» y se comprometían «a asistir por la misma cantidad a todo vecino que careciendo de las condiciones legales para estar incluido en el padrón de familias pobres», no pudiera pagar la asistencia a mayor precio (12).

Cuando en un municipio se producía la vacante de un titular, el alcalde respectivo lo comunicaba a la Junta de gobierno y Patronato de Farmacéuticos titulares, en el plazo de ocho días, indicando el motivo que había determinado aquella y el nombre del profesor que la causaba, anunciando al mismo tiempo la vacante en el Boletín Oficial de la provincia. El plazo para el concurso no podía exceder de treinta días y, terminado éste, el Alcalde ponía en conocimiento de la Junta de Patronato los nombres de los farmacéuticos que hubieran concurrido al mismo, para que ésta remitiera al Ayuntamiento el debido certificado con la lista de los individuos que estaban inscritos en el cuerpo de Farmacéuticos Titulares (13).

El Ayuntamiento, una vez recibido el certificado, procedía en sesión extraordinaria, en unión de la Junta de asociados, a elegir libremente al farmacéutico titular entre los concursantes, que habría de ser individuo que pertenecía al cuerpo de Farmacéuticos Titulares en activo o en expectación de destino.

El fallecimiento del farmacéutico titular daba lugar siempre a la terminación del contrato, debiendo someterse el servicio a una nueva licitación. Si no había en la localidad otra farmacia, podía conferirse la titular, con carácter provisional, a la viuda o los hijos del farmacéutico que conservasen la oficina que aquel tenía, siempre y cuando pusiera al frente, de ella, un regente, procediendo como paso a exponer seguidamente.

## 6. ACERCA DE LOS DERECHOS DE LA VIUDA Y HUÉRFANOS DE LOS FARMACÉUTICOS

El artículo 36 del “Reglamento del Cuerpo de Farmacéuticos titulares”, de 14 de febrero de 1905 (*Gaceta de Madrid*, 16-II-1905), señalaba que si se producía el fallecimiento de un titular cuya oficina de farmacia era la única que existía en el municipio, se encargaría de manera provisional la continuación del contrato a la viuda o huérfanos que, siendo perfectos y legítimos herederos, lo solicitasen de la autoridad competente por medio de instancia, al justificar el derecho que los artículos 23 y 24 de las Ordenanzas de Farmacia les concedía para seguir con la oficina abierta al público.

Aun cuando la viuda o los hijos del farmacéutico no tenían derecho a que continuara el contrato que éste hubiera celebrado con el Ayuntamiento, ello no obstaba para que, si se comprometían a llevarlo a cabo bajo las mismas condiciones estipuladas con su causante, la Corporación pudiera aceptar su ofrecimiento, si lo consideraba conveniente para los intereses del municipio. Para ese caso y para poder seguir desempeñado los servicios de la titular era preciso que la viuda o herederos pusieran al frente una persona que poseyera el título de licenciado o doctor en Farmacia (regente), que perteneciendo al Cuerpo de titulares pudiera ejercer la profesión en idénticas condiciones que el farmacéutico mismo, suministrar medicamentos a los particulares y celebrar contratos con los Ayuntamientos para el servicio de los vecinos pobres, ya que la falta de capacidad científica de los dueños de la farmacia quedaba suplida por él.

Anunciada la vacante de la titular, su provisión y el correspondiente contrato se hacía a nombre de la viuda o los hijos del farmacéutico, sin que hubiera que renovarlo en el caso de que el regente fuera sustituido por otro, porque no era él, sino los propietarios de la oficina los que se comprometían, y estaban en condiciones de comprometerse, al cumplimiento de las obligaciones propias de la titular (11).



La prensa profesional era el método más habitual de publicitar la necesidad de regentes. Sirva de ejemplo el siguiente anuncio, publicado en *El Monitor de la Farmacia* a comienzos de 1926:

*REGENTE se necesita para la farmacia de doña Feliciano Pérez; honorarios, 150 pesetas mensuales y asistencia. Dirigirse a dicha señora en Borobia (Soria) (14).*

Aunque el artículo 36, número 1, del «Reglamento del cuerpo de Farmacéuticos Titulares» prohibía conferir la titular a la viuda o los hijos del farmacéutico, aunque tuvieran regente, cuando en la localidad existiese otra oficina de farmacia, la prohibición no podía extenderse al caso de que la dueña de la oficina tuviera el título de farmacéutico y no necesitase regente para ejercer la profesión.

La aplicación de la doctrina suscitó, en ocasiones, no pocas controversias. De ahí que, en 1927, ante las numerosas consultas formuladas, en *El Monitor de la Farmacia y de la Terapéutica* se explicara cómo proceder en tres casuísticas distintas (15).

## 7. LA IGUALA

La «igualada» puede entenderse como un precedente del seguro de enfermedad, pues consistía en que el «igualado» mediante el pago de un tanto acordado, en el caso de sobrevenir alguna enfermedad, quedaba a cubierto de los gastos de la consulta médica, en el caso de la iguala con el médico, y de las medicinas prescritas por el facultativo, o al menos de una parte de ellas en función de la iguala establecida, en el caso de la iguala con el farmacéutico. En su origen, tenían por objeto facilitar que el farmacéutico, o el médico en su caso, pudieran vivir con holgura en las pequeñas poblaciones, al asegurarse un tanto alzado anual.

Sin embargo, con el paso del tiempo cambiaron radicalmente las costumbres y, si antes se igualaba para favorecer la estancia y asegurar la subsistencia del farmacéutico, a finales del siglo XIX se hacía «para especular con él; si antes se igualaban todos, hoy [1899] solo las familias en las que hay ancianos ó achacosos, en que debe librar la mujer o ó les amenaza alguna enfermedad; si antes por previsión y en estado de salud, hoy solo por egoísmo, llevando en la mayoría de los casos al presentarse a igualarse la receta en el bolsillo o en el cesto» (16). Como puede comprenderse, la crítica a este sistema retributivo fue en aumento en el seno de los farmacéuticos que, por otra parte y por efecto de improcedentes competencias, reducían el importe de las igualas a la mínima expresión.

Félix Muñoz, farmacéutico titular de Martínez, en un artículo publicado en julio de 1918 en la revista *Regeneración Farmacéutica*, órgano oficial del Colegio de Farmacéuticos de Salamanca y del Centro Farmacéutico Salmantino, se mostraba muy crítico con las igualas. En el artículo, que llevaba por título «Lo que debiera ser la iguala» (17), señala como:

“... Sabido es que en los pueblos, al menos en la mayoría de ellos, se le retribuyen al farmacéutico sus servicios mediante el pago por familia y año, de una cuota fija o iguala; arcaico y desacreditado sistema, que es un ultraje a los más elementales principios del derecho y de la justicia, y que si en algún tiempo fue económicamente admisible siempre fueron esenciales sus defectos; y por eso fue también siempre la vida del farmacéutico rural, un inagotable manantial de sufrimientos...”

Por lo general, el farmacéutico y el vecino pactaban la extensión de la iguala sobre un impreso, obligándose ambos, con su firma, a cumplir lo pactado. El farmacéutico se obligaba a suministrar al Sr. X, su mujer e hijos si fuera casado, y a sus hijos si fuera viudo, cuantos medicamentos necesitasen para el tratamiento de las enfermedades ordinarias. Se exceptuaban, del mismo, los medicamentos que se empleaban para las enfermedades venéreas, sarna y golpes de mano airada, así como los algodones, gasas, vendas, específicos, etc que serían siempre de pago. En función de la mayor o menor cantidad satisfecha por la iguala, el número de medicamentos, a que tenía derecho el vecino, era menor o mayor.

## 8. LA LENTA PENETRACIÓN DE LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS EN LA FARMACIA RURAL

El 6 de marzo de 1919, junto a un Real Decreto firmado por el Ministro de la Gobernación, Amalio Gimeno, se sancionó el primer Reglamento para la elaboración y venta de especialidades farmacéuticas (*Gaceta de Madrid*, 13-III-1919). Según el mismo, se entendía por especialidad farmacéutica «todo medicamento de composición conocida, distinguido con el nombre del autor o denominación convencional, dispuesto en envase uniforme y precintado para la venta de la farmacia de aquél y fuera de ella» y «ninguna especialidad farmacéutica podía ponerse a la venta sin hallarse previamente registrada en la Inspección general de Sanidad, siendo decomisadas las que carezcan de este requisito por considerarse clandestinas.»

A primera vista, puede parecer que se trataba de poner orden en un sector, el del medicamento industrial, dominado por los laboratorios extranjeros, que contaba con gran oposición entre los farmacéuticos españoles. En los años anteriores a la publicación del Reglamento, en las revistas profesionales farmacéuticas, eran muy frecuentes los ataques a la especialidad, con trabajos debidos tanto a autores nacionales, como a autores foráneos, principalmente franceses.

Tenemos constancia de que antes de aprobarse dicho Reglamento algunas especialidades, no muchas, llegaban a las estanterías de las farmacias. Algunas marcas, como la «Aspirina Bayer», habían adquirido cierta popularidad. Esto explica que una vez que se había iniciado la Primera Guerra Mundial se intentaran introducir



unos productos franceses con el nombre de Aspirina, ante lo cual, la firma de Federico Bayer y C<sup>o</sup> hubo de incorporar anuncios a toda página en la prensa profesional en los que, bajo el titular de «Aviso al farmacéutico español», denunciaban dicha introducción fraudulenta, señalando que: «Todos los productos con que, hasta la fecha, se ha tratado de sustituir á la ASPIRINA BAYER tienen una diferente composición, faltándoles particularidades muy precisas» (18).

Tras la aprobación del Reglamento, apreciamos como, paulatinamente, se produce una lenta penetración de las especialidades farmacéuticas. Así, por ejemplo, al estudiar el tratamiento de la sífilis a través de una farmacia rural de Vizcaya, concretamente la de Plentzia, comprobamos como, a partir del 1 de julio de 1921, se prescribió con cierta regularidad, por el médico Eleuterio Hormaza, el «Novarsenobenzol Billon» (19).

## 9. LA MUJER FARMACÉUTICA EN EL MUNDO RURAL

Bastante avanzado el periodo, que estamos considerando, van a incorporarse las primeras farmacéuticas al mundo rural. Esto no resultó sencillo, ya que como veremos a continuación, hasta 1910 no se les permitió ejercer la profesión y entonces, todavía, debían superar una serie de requisitos legales que no se exigían al hombre.

La legislación española, que históricamente había excluido a la mujer de los ejercicios y oficios públicos, así como del ejercicio de las profesiones liberales, sufrió un cambio brusco cuando por R. O. de 11 de junio de 1888 se admitió a las mujeres como alumnas de enseñanza privada y se dispuso que cuando alguna solicitase matrícula oficial se elevase consulta a la superioridad, para que fuese ésta la que resolviera. A partir de entonces, si no en gran número, comienzan a llegar a las aulas universitarias las primeras estudiantes de Farmacia.

Pero sería en 1910, como ya hemos avanzado, cuando por R. O. de 2 de septiembre se dispuso que estar en posesión de un título académico habilitaba a la mujer para todas aquellas profesiones que tuvieran relación con el Ministerio de Instrucción Pública. A partir de esa fecha, las poseedoras de los diversos títulos académicos expedidos por dicho Ministerio, o por los Rectores y demás Jefes de centros de enseñanza, podían concurrir a cuantas oposiciones se convocaron.

Un año antes, en *El Monitor de la Farmacia*, bajo el título de «Caso insólito» se reproducía la nota, que habían publicado diferentes diarios, referente a que «El licenciado D. José Grau, catedrático de la Facultad de Farmacia, se ha puesto al frente del amplio laboratorio de la GRAN FARMACIA POPULAR, Cruz 24 y 26, teniendo como auxiliar á la distinguida licenciada en Farmacia señorita Clotilde Echeverría.» Añadiendo, la revista, un lacónico: «Sin

comentarios» (20). Nacida en Vera (Navarra), el 3 de junio de 1884, Juana Clotilde Echeverría y Madoz acababa de cumplir 26 años. Tres años antes, concretamente el 22 de junio de 1907, había realizado el examen de grado en la Facultad de Farmacia de Madrid, obteniendo la calificación de sobresaliente (21).

Sin embargo, en 1910, seguía vigente la legislación que impedía a la mujer dejar la casa paterna antes de cumplir los veinticinco años de edad, a no ser que contara con licencia del padre o de la madre, o que lo hubiera hecho para contraer matrimonio. Y en el caso de que se hubiera casado, tenía la obligación de seguir al marido, quien era el administrador de los bienes de la sociedad conyugal y su representante legal. La mujer precisaba, además, autorización del marido para ejercer la profesión, autorización que debía consignarse en escritura pública que se inscribía en el Registro mercantil. La mujer comerciante (el farmacéutico era sujeto mercantil accidental porque realizaba actos de comercio) que contraía matrimonio debía hacer constar en el Registro mercantil, cuando esto sucedía, su cambio de estado.

Con anterioridad nos hemos ocupado de los derechos de las viudas de farmacéutico, ¿podrían ampliarse estos derechos a los viudos de farmacéutica? A comienzos del año 1926, Macario Blas y Manada, director-propietario de *El Monitor de la Farmacia y de la Terapéutica* reflexionaba sobre este asunto. En su opinión, aunque no se extendiera a los viudos los beneficios que el artículo 23 de las vigentes Ordenanzas confería a las viudas, había que pensar en una solución, proponiendo que continuase el viudo con la oficina de la farmacéutica durante un tiempo, que pudiese ser de seis meses, para que durante el mismo vendiese la farmacia a un farmacéutico, y de esta manera las pérdidas fueran menores y quedara legalizada la Farmacia (22).

Entre las primeras farmacéuticas que tenemos documentado que se establecieron en la España rural estuvieron Irene Villanueva Santamaría, que fue la primera mujer en colegiarse los Colegios Oficiales de Farmacéuticos de Castellón (1925) y Palencia, y que fue regente en la farmacia de Prádanos de Ojeda entre 1929 y 1935 (23), M<sup>a</sup> Estrella Puertas López, que en aquellos mismos años desempeñó en propiedad la de Cevico de la Torre y Regina Cid Gómez, que a finales de 1930 se estableció en el municipio abulense de Mirueña.

## 10. EL FARMACÉUTICO RURAL COMO HOMBRE DE CIENCIA

Aunque ya hemos señalado algunas de las tareas científicas que el farmacéutico rural desempeñaba en su municipio, en estos años, queremos ahora incidir en los aspectos en los que la actuación del farmacéutico, como hombre de ciencia, en la vida de las pequeñas poblaciones resultaba inexcusable. Seguimos para ello,



en gran medida, la memoria que sobre dicho asunto preparó el farmacéutico alcarreño Gustavo López García, con destino al Certamen convocado por el Real Colegio de Farmacéuticos de Madrid en 1920 y que mereció ser laureada con el primer premio (24).

Dejando aparte la función propiamente farmacéutica de preparación y dispensación de medicamentos, las cuestiones más próximas, en las cuales encontrábamos la actuación del farmacéutico como hombre de ciencia, en la década de los veinte, eran las higiénico-sanitarias. Señalaba López García que, en ellas, «tiene señalado oficialmente un papel demasiado ruin, por culpa de la viciosa tendencia a la exaltación del médico que inspira toda nuestra legislación sanitaria». Hay múltiples pruebas de que el farmacéutico rural amplió sus competencias oficiosamente, colaborando decididamente a las mejoras higiénico-sanitarias de la localidad en que residía, proponiendo los medios para mejorarlas. En ocasiones, con sus estudios sobre la formación geológica del terreno, el régimen de vientos y lluvias, temperaturas y vegetación. En otras, poniendo su atención en las condiciones de la urbe, sus deficiencias higiénicas y las industrias insalubres.

Además, con aquiescencia de la autoridad municipal, inspeccionaba los géneros alimenticios que era de su competencia inspeccionar, comprobaba la potabilidad del agua y, cuando le era posible, realizaba su análisis químico-bacteriológico, y vigilaba las operaciones agrícolas de las que pudieran derivarse perjuicios para la salud pública.

Su actuación científica también se dejaba sentir sobre las cuestiones agrícolas, en unos años, en los que la vida de todas las pequeñas poblaciones rurales giraba sobre la agricultura. De la media de docena de titulados universitarios que representaba la cultura científica en los pequeños municipios, ninguno como el farmacéutico podía entender los problemas agrícolas, pues el farmacéutico era quien había recibido una mayor instrucción en química y en ciencias naturales, las disciplinas con mayor incidencia en la agricultura.

En lo que respecta al cultivo de las ciencias puras, encontramos unas figuras de primer orden entre los farmacéuticos rurales. Entre ellas, sobresale la del farmacéutico de Segorbe, Carlos Pau Español, quien llevó a cabo «el estudio de la flora española con una intensidad y con una actividad no igualada por otro botánico» (25).

## 11. EL FARMACÉUTICO RURAL EN LAS ARTES Y LAS LETRAS

En el cultivo de las artes y de las letras, que parecerían muy alejadas de la formación universitaria del farmacéutico, vamos a encontrar muy buenos representantes entre los farmacéuticos rurales de estos años.

A la cabeza, de todos ellos, Felipe Camino Galicia de la Rosa, que a partir de la publicación de su libro *Versos y oraciones del caminante*, publicado en 1920, va a hacer famoso el nombre de León Felipe (26). El poeta farmacéutico se encontraba, entonces, de regente en la farmacia de Almonacid de Zorita (Guadalajara). Con anterioridad había ejercido la profesión en Santander (1908-1912) y en la localidad vizcaína de Balmaseda (1916-1918). Alejandro Finisterre, el albacea del legado de León Felipe, aclaró que —frente a lo que señalaban algunos biógrafos— el poeta no hizo los estudios de farmacia por imposición de su padre, sino por inclinación. Se preguntaba, en un momento determinado (27):

*¿Puede en serio tildarse de tonto y desinteresado en sus estudios de Farmacia a un alumno como el adolescente León Felipe que logra una matrícula de honor en Botánica, un sobresaliente en Ampliación de Física y un notable en Química?*

Para afirmar más adelante:

*Si no hubiera estudiado y ejercido —a su modo y a sus dosis— la carrera de Farmacia León Felipe no hubiera sido lo que es. Su obra y su destino hubieran sido otros.*

Merece también reconocimiento, en esta sección, Elías Romero Medina, farmacéutico establecido en Almazán (Soria), que describió el contenido artístico de la ermita de San Baudelio, próxima a la aldea de Casillas de Berlanga, en el *Boletín de la Real Academia de la Historia* antes de acabar el siglo XIX (28). Ya en 1917 la ermita sería declarada Monumento Nacional y, pese a ello, gran parte de su patrimonio vendido, por particulares, a un marchante, lo que posibilitó su salida hacia los Estados Unidos.

## 12. EL FARMACÉUTICO RURAL EN EL TERRENO POLÍTICO

Más allá de la ideología política de cada uno de los farmacéuticos y de su mayor o menor predisposición para implicarse en confrontaciones políticas, el farmacéutico rural de aquellos años se vio obligado, por ley, a participar en numerosas ocasiones, tal vez en muchas más de los que él deseara, en decisiones municipales y elecciones nacionales.

La ley establecía que en cada Ayuntamiento debía establecerse una Junta de vocales asociados, integrada por igual número que el de concejales, que se elegían por sorteo entre los contribuyentes de la localidad y por distrito. Está claro que cuanto más pequeño fuera el municipio, al ser menos los contribuyentes, mayor era la posibilidad de que el farmacéutico fuera uno de los vocales asociados. Su función básica era vigilar la correcta ejecución del presupuesto municipal. Sin embargo, tras el pronunciamiento militar del general Primo de Rivera de septiembre de 1923, tuvo un protagonismo mucho mayor.

Por Real Decreto de 30 de septiembre de 1923 (*Gaceta de Madrid*, 1-X-1923) se señaló el cese en sus funciones, el mismo día de



su publicación, de todos los concejales de los Ayuntamientos de la Nación, así como su reemplazo instantáneo por los vocales asociados del mismo Ayuntamiento, quienes sustituirían a los concejales el mismo día, bajo la presidencia e intervención de la Autoridad militar. El Alcalde en cada Ayuntamiento sería elegido, en votación secreta, entre los vocales asociados posesionados de los cargos de concejales, que ostentaran título profesional o ejercieran industria técnica o privilegiada y, en su defecto, los mayores contribuyentes. Los demás cargos concejiles debían nombrarse inmediatamente, también por elección, entre todos los demás vocales asociados.

De acuerdo con lo que acabamos de señalar, el farmacéutico de Piedrahíta Saturnino Diego, que era vocal asociado del municipio, fue promovido a concejal y, tras la votación secreta de éstos, a Alcalde.

En escrito que hubo de dirigir, como tal, al Subsecretario del Ministerio de la Gobernación, en el que suplicaba que se ordenase la devolución al Gobierno Civil de Ávila de los recursos interpuestos por tres ciudadanos del municipio contra el pago del impuesto sobre el servicio obligatorio del alquiler de pesos y medidas, señalaba el hecho de que al desaparecer el carácter político de la corporación «por haber correspondidos los cargos de Concejales a personas completamente distanciadas de toda agrupación de aquella índole», los que en esos momentos eran concejales no eran políticos y se encontraban a la espera de la llegada del Delegado Militar del partido (29).

Por lo que respecta a su participación en las elecciones de senadores hay que señalar como, a partir de lo que disponía la Ley Electoral para Senadores de 8 de febrero de 1877, en las listas electorales para la elección de aquellos, además de los concejales, figuraban, en cuádruple proporción, los contribuyentes con mayores cuotas de contribuciones directas, lo que explica que la presencia de farmacéuticos rurales en estas listas fuera muy frecuente.

### 13. CONCLUSIÓN

El repaso, que hemos llevado a cabo, de la actuación del farmacéutico rural en España en los primeros años de la colegiación obligatoria, pone en evidencia la actuación de unos hombres y mujeres que, al tiempo que invirtieron mucho esfuerzo y saber en pos de la salud de sus convecinos, se implicaron en muchas otras tareas científicas, así como en el terreno municipal y en el cultivo de las artes y las letras. Ojalá sirva de homenaje a estos profesionales, como también lo fueron los dos monumentos que se inauguraron en época posterior a la hasta aquí considerada, y que ahora recuerdo:

El primero, está enclavado en una localidad palentina, concretamente en Astudillo, municipio situado a 29 kilómetros al noroeste de la capital. Se erigió en 1966 y constituye el único monumento «al farmacéutico rural» del que tenemos noticia en España. Se inauguró el 14 de septiembre de aquel año, 1966, en que el farmacéutico allí

establecido, Rodrigo Nebreda, cumplió los setenta años de edad. Se costeó con la ayuda de los farmacéuticos titulares (23). El monumento consiste en un bloque de piedra, en el que además de la inscripción, aparecen la copa y la serpiente zigzagueando que representan a la farmacia.

El segundo, se encuentra en el municipio almeriense de Alhabia. Se trata del monumento «a la esposa del farmacéutico rural de España, simbolizado en Carolina de Yebra y Rittwagen, vda de José Sánchez Vivas». Obra del escultor Santiago de Santiago, se inauguró en 1975 y se encuentra emplazado en el jardín situado frente a la farmacia. Quien fuera hija política, esposa y madre de farmacéuticos aparece de pie, con vestido de principios del siglo XX, sobre una elevación rocosa. La composición se completa con seis columnas de orden toscano que aparecen detrás de la escultura de la mujer.

### Agradecimientos

Agradezco a la Junta de Gobierno de la Real Academia Nacional de Farmacia que, en su sesión del 30 de octubre de 2020, consideró que tenía los méritos necesarios para acceder a una plaza de académico correspondiente, y a la sesión 6ª "Historia, Legislación y Bioética" que, con anterioridad, me había propuesto. Espero no defraudar ni a unos, ni a otros y, desde este mismo momento, me comprometo a poner cuanto esté en mi mano para el mejor quehacer de la Academia.

Con algunos de las señoras y señores académicos he tenido la fortuna de colaborar antes de ahora y espero seguir colaborando. La primera prueba me la ha dado el Excmo. Sr. D. F. Javier Puerto Sarmiento que aceptó, inmediatamente, hacer la preceptiva presentación. Además de con él, he tenido la fortuna de compartir proyectos con las Excelentísimas Sras. Académicas M<sup>a</sup> Carmen Francés Causapé y Rosa Basante Pol y con los Excelentísimos Sres. Académicos Benito del Castillo García y Antonio González Bueno, todos ellos académicos de número. También, con los académicos correspondientes, Ilustrísimos Sres. Francisco González de Posada, Juan Esteva de Sagrera, Cecilio J. Venegas Fito y Raúl Rodríguez Nozal.

### 14. REFERENCIAS

1. Puerto Sarmiento, F. J. La profesión farmacéutica: del gremialismo al corporativismo. En: Peset Reig, J. L. La ciencia moderna y el conocimiento del Nuevo Mundo. Madrid: CSIC, 1985, pp 395-421.
2. Estatutos para el régimen de los Colegios de Farmacéuticos. Gaceta de Madrid, 15-IV-1898: 198-200.
3. Núñez, C. Datos estadísticos. La Farmacia Española, XXX, nº 36 (8 de septiembre de 1898): 564-565 y nº 37 (15 de septiembre de 1898): 580-581.



4. Pobres profesionales. *La Farmacia Moderna*, XXI (1910), nº 16: 215.
5. Protesta. *Boletín Farmacéutico*, 7, nº 97 (diciembre 1889): 189-190.
6. Luque Moreno, S. Escritos a la Academia de Medicina de Madrid en las fechas del 15 de enero y 12 de julio de 1890. Archivo histórico de la Real Academia Nacional de Medicina, signatura: 172 (8941).
7. Núñez Casas, C. *Estadística Farmacéutica Española*. Primera y única en su género. Soria: Imprenta y librería Sobrino de V. Tejero, 1902.
8. Gomis, A. y Bernardo, A. *La Farmacia en el distrito de Piedrahíta en los primeros años de la colegiación obligatoria (1898-1931)*. Alcalá de Henares: Servicio de Publicaciones Universidad de Alcalá.
9. Limitación de oficinas de farmacia. *La Farmacia Española*, L, nº 42 (17 de octubre de 1918): 680-681 y nº 46 (14 de noviembre de 1918): 723-728.
10. Reglamento para el servicio benéfico sanitario de los pueblos, de 14 de junio de 1891. *Gaceta de Madrid*, 16-VI-1891.
11. El Consultor de los Ayuntamientos. Manual de facultativos titulares, de médicos forenses y de baños. . . . Por la redacción de . . . Madrid: Administración: calle de Don Pedro, núm. 1, 1914.
12. Acuerdo suscrito con los médicos y farmacéuticos titulares de Alcalá de Henares el 20 de septiembre de 1913. Archivo Municipal de Alcalá de Henares, legajo 1214/35.
13. Reglamento del cuerpo de Farmacéuticos Titulares de 14 de febrero de 1905. *Gaceta de Madrid*, 16-II-1905.
14. Regente se necesita [anuncio]. *El Monitor de la Farmacia y de la Terapéutica*. Año XXXII, nº 1.013 (5 de enero de 1926): s/p.
15. Algo más sobre el derecho de los huérfanos de farmacéuticos. *El Monitor de la Farmacia y de la Terapéutica*. Año XXXIII, nº 1061 (5 de diciembre de 1927): 471.
16. Durán Desumvila, N. *Las igualas en Farmacia*. Crítica de este sistema retributivo y necesidad de su supresión. Barcelona: Establecimiento tipográfico de Francisco Costa, 1899.
17. Muñoz, F. Lo que debiera ser la iguala. *Regeneración Farmacéutica*, año 2, nº 11 (7 de julio de 1918): 92-93.
18. Aviso al farmacéutico español [anuncio]. *La Farmacia Española*, año XLVII, nº 5 (4 de febrero de 1915): 78 y nº 15 (15 de abril de 1915): 237.
19. Aramburu-Araluce, E.; Aramburu-Carmona, I.; Gondra-Rezola, J. y Gomis-Blanco, A. El tratamiento de la sífilis a través de una farmacia rural de Bizkaia (1888-1921). *Gaceta Médica de Bilbao*, 116 (4), 2019: 189-197.
20. Caso insólito. *El Monitor de la Farmacia y de la Terapéutica*, año XV, nº 497 (15 de julio de 1909): 320.
21. Expediente de Juana Clotilde Echeverría y Madoz. Archivo General de la Administración (AGA), signatura: (08) Caja 31/15564.
22. Blas y Manada, M. La edad y el sexo en el ejercicio de la farmacia. *El Monitor de la Farmacia y de la Terapéutica*, año XXXII, nº 1015 (5 de enero de 1926): 21- 25.
23. Adán Vallejo, J. F. *Los farmacéuticos de Palencia y su Colegio Profesional (1898-1950)*. Tesis doctoral. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, 1988.
24. López García, G. Actuación del farmacéutico como hombre de ciencia en la vida de las pequeñas poblaciones. *La Farmacia Española*, Año LIII, nºs 16: 241-243 y 17: 257-260 (15 de agosto y 1 de septiembre de 1921).
25. Jaime Lorén, J. M. de (ed.). *Carlos Pau Español*. En el 150 aniversario de su nacimiento y 70 de la muerte del gran botánico y farmacéutico de Segorbe (1857-1937). Segorbe: Excmo. Ayuntamiento de Segorbe e Instituto de Cultura del Alto Palencia, 2008.
26. León Felipe. *Versos y oraciones del caminante*. Madrid: [Juan Pérez], 1920.
27. Finisterre, A. *Poeta Farmacéutico*. En: *Círculo de Bellas Artes*. León Felipe 1884-1968: 4-9. Madrid: *Círculo de Bellas Artes*, 1998.
28. Romera Medina, E. [Descripción de la ermita de San Baudilio, en Berlanga]. *Boletín de la Real Academia de la Historia*, 5 (1884): 331-332.
29. Escrito de Saturnino Diego [Alcalde de Piedrahíta] dirigido al Ilmo. Sr. Subsecretario del Ministerio de la Gobernación [sobre devolución de recursos interpuestos] (5 de diciembre de 1923). AGA, signatura: (08) Caja 44/00288.

Si desea citar nuestro artículo:

**La farmacia rural en los primeros años de la colegiación obligatoria**

Alberto Gomis Blanco

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm.Vol. 87. nº 3 (2021) · pp. 255-264

DOI: 10.53519/analesranf.2021.87.03.04

# LA EUTANASIA EN ESPAÑA. ANÁLISIS COMPARADO CON OTROS ORDENAMIENTOS JURÍDICOS DEL ENTORNO COMUNITARIO

## EUTHANASIA IN SPAIN. ANALYSIS COMPARED WITH OTHER LEGAL REGULATIONS OF THE EUROPEAN UNION

**María del Carmen González Leonor<sup>1</sup>; Carlos del Castillo Rodríguez<sup>2</sup>; Antonio González Bueno<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Profesora asociada; <sup>2</sup> Profesor contratado doctor; <sup>3</sup> Catedrático de Universidad. Departamento de Farmacia galénica y Tecnología alimentaria (Historia de la Farmacia y Legislación farmacéutica). Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

**corresponding author:** agbueno@ucm.es

**DOI:** 10.53519/analesranf.2021.87.03.05

### INVESTIGACIÓN

#### RESUMEN

Tras la publicación en el *Boletín Oficial del Estado* de la Ley Orgánica 3/2021 de regulación de la eutanasia (BOE 25/03/2021), España se convierte en el cuarto país de la Unión Europea en despenalizar tal práctica. En el presente artículo analizamos esta norma, deteniéndonos en la introducción de la eutanasia en la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud, que garantiza el acceso a la prestación. Por otra parte, realizaremos un estudio comparativo de otros ordenamientos jurídicos del entorno comunitario en los que esta práctica está permitida o penalizada.

#### ABSTRACT

*The publication of Organic Law 3/2021 regulating euthanasia (BOE 03.25.2021), converted Spain in the fourth country in the European Union to decriminalize such practice. In this article we analyze this rule and the introduction of euthanasia in the Health Service of the Spanish National Health System, which guarantees access to the provision. On the other hand, we will carry out a comparative study of other legal systems in the European Union in which this practice is allowed or penalized.*

#### Palabras Clave:

Derecho a la vida  
Eutanasia,  
Suicidio asistido  
Objeción de conciencia

#### Keywords:

Law to life  
Euthanasia  
Assisted suicide  
Conscientious objection



## 1. INTRODUCCIÓN

Con fecha de 24 de marzo de 2021 fue sancionada la Ley Orgánica 3/2021 de regulación de la eutanasia; con su publicación en el Boletín Oficial del Estado del día siguiente, España se incorporó al grupo de países de nuestro entorno que incluyen, en su ordenamiento jurídico, una regulación específica al respecto.

La norma tiene como objetivo, según indica en su preámbulo, “dar una respuesta jurídica, sistemática, equilibrada y garantista, a una demanda sostenida de la sociedad actual como es la eutanasia [...] es, precisamente, obligación del legislador atender a las demandas y valores de la sociedad, preservando y respetando sus derechos y adecuando para ello las normas que ordenan y organizan nuestra convivencia”.

Unas normas fijadas en el propio ordenamiento constitucional y que señalan, por un lado, los derechos fundamentales a la vida y a la integridad física y moral de las personas y, de otro, la dignidad humana, la libertad ideológica y de conciencia o el derecho a la intimidad, también protegidos constitucionalmente. En opinión del legislador: “Cuando una persona plenamente capaz y libre se enfrenta a una situación vital que a su juicio vulnera su dignidad, intimidad e integridad, como es la que define el contexto eutanásico [...] el bien de la vida puede decaer en favor de los demás bienes y derechos con los que debe ser ponderado, toda vez que no existe un deber constitucional de imponer o tutelar la vida a toda costa y en contra de la voluntad del titular del derecho a la vida. Por esta misma razón, el Estado está obligado a proveer un régimen jurídico que establezca las garantías necesarias y de seguridad jurídica”.

Antes de iniciar el análisis del nuevo modelo introducido por la ley de regulación de la eutanasia en nuestro ordenamiento jurídico, es conveniente revisar el punto de partida. El artículo 143.4 del Código Penal (Ley Orgánica 10/1995, de 23/11) señalaba que “el que causare o cooperare activamente con actos necesarios y directos a la muerte de otro, por petición expresa, seria e inequívoca de éste, en el caso de que la víctima sufriera una enfermedad grave que conduciría necesariamente a su muerte, o que produjera graves padecimientos permanentes y difíciles de soportar, será castigado con la pena inferior en uno o dos grados a las señaladas en los números 2 y 3 de este artículo”, números que se refieren al tipo penal de cooperación y auxilio al suicidio. Así pues, la norma contemplaba una atenuación de la pena, en uno o dos grados, en el caso de que concurrieran determinadas circunstancias: petición expresa de la víctima, seria e inequívoca, y enfermedad terminal o graves padecimientos de carácter permanente difíciles de soportar, introduciendo así conceptos jurídicos indeterminados que podían dar lugar a diferentes interpretaciones. En definitiva, atendiendo a razones compasivas, y sin dejar de penar la conducta tipificada como auxilio al

suicidio, se atenuaba la pena legalmente prevista, generando un tipo privilegiado.

Por otra parte, la Ley 41/2002 de 14 de noviembre, reguladora de la autonomía del paciente y de los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, introdujo en nuestro ordenamiento jurídico un elemento esencial al que remite la nueva regulación: la figura de las instrucciones previas. En su artículo 11, la norma define las instrucciones previas como el documento por el cual “una persona mayor de edad, capaz y libre, manifiesta anticipadamente su voluntad, con objeto de que ésta se cumpla en el momento en que llegue a situaciones en cuyas circunstancias no sea capaz de expresarlas personalmente, sobre los cuidados y el tratamiento de su salud o, una vez llegado el fallecimiento, sobre el destino de su cuerpo o los órganos del mismo. El otorgante del documento puede designar, además, un representante para que, llegado el caso, sirva como interlocutor suyo con el médico o el equipo sanitario para procurar el cumplimiento de las instrucciones previas”.

El carácter básico de esta ley y, por tanto, su posibilidad de desarrollo por las comunidades autónomas, ha conducido a la proliferación de normas de carácter autonómico regulatorias de la materia que, si bien coincidentes en lo fundamental de su contenido, no dejan de introducir diferencias en cuanto a su regulación. En todo caso, el artículo 11.2 señala, en el marco de una sanidad descentralizada, que los servicios de salud de cada una de las comunidades autónomas deben regular procedimientos adecuados para garantizar el cumplimiento de las instrucciones previas de cada persona, sin perjuicio del establecimiento, a nivel estatal, de un registro nacional de instrucciones previas, dependiente del Ministerio competente en materia de sanidad (artículo 11.5). Como resultado de esta previsión legal, la mayor parte de las comunidades autónomas cuentan con normativa propia sobre la materia y disponen de sus correspondientes registros de instrucciones previas, como expresión de un derecho de los usuarios del sistema sanitario (1).

Así pues, el modelo al que sustituye la nueva regulación es el basado, por un lado, en la atenuación del tipo penal de auxilio al suicidio, cuando concurren determinadas circunstancias, relacionadas con la ausencia de motivos egoístas y por razones compasivas y, por otro, en la autonomía del paciente como usuario de los servicios sanitarios, “dotando de una regulación sistemática y ordenada a los supuestos en los que la eutanasia no deba ser objeto de reproche penal”.

El preámbulo de la ley define la eutanasia como “la actuación que produce la muerte de una persona de forma directa e intencionada mediante una relación causa-efecto única a petición informada, expresa y reiterada en el tiempo por dicha persona, y que se lleva a cabo en un contexto de sufrimiento debido a una en-



fermedad o padecimiento incurable que la persona experimenta como inaceptable y que no ha podido ser mitigado por otros medios". Esta definición subsume dos conductas diferentes: por un lado la que supone que el propio paciente es quien pone materialmente fin a su vida, con la colaboración necesaria de un profesional sanitario "que de forma intencionada y con conocimiento" facilita los medios y el asesoramiento técnico necesario para que lleve a cabo con éxito su acción; y, por otra, la que es propiamente una conducta eutanásica activa, aquella en la que es el profesional sanitario el autor material de la muerte, a petición expresa del paciente, en aquellos supuestos en los que este esté sometido a un padecimiento grave, crónico e imposibilitante o padezca una enfermedad grave e incurable que cause sufrimientos intolerables. La admisión de esta segunda categoría tiene, como correlato lógico, la regulación del derecho de objeción de conciencia para los profesionales sanitarios, como veremos más adelante.

Para dar cumplimiento a su objetivo regulatorio, la norma incluye tres tipos de actuaciones: en primer lugar, la eutanasia como nuevo derecho individual, regulando las garantías y requisitos para su ejercicio, la eficacia en este contexto del documento de instrucciones previas y el procedimiento necesario para la realización del mismo; en segundo lugar, incluye la eutanasia en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud, garantizando su financiación pública y, en tercer lugar, modifica el artículo 143 del Código Penal, otorgándole una nueva redacción acorde con la definición de eutanasia introducida por la propia Ley y despenalizando el tipo de auxilio al suicidio, cuando concurren determinadas circunstancias.

## 2. LA EUTANASIA COMO DERECHO

El artículo 1 de la norma declara, de manera inequívoca, que su objeto es regular el derecho que corresponde a todas las personas, que cumplan determinadas condiciones, a recibir la ayuda necesaria para morir. Correlativamente a la generación de este derecho genera una serie de obligaciones para el personal sanitario que asista a los sujetos y para las instituciones y administraciones competentes en la materia que actúen en el territorio español.

De forma expresa, el artículo 4.1 señala que "se reconoce el derecho de toda persona que cumpla los requisitos previstos en la norma, a solicitar y recibir la prestación de ayuda para morir". Estos requisitos se enumeran en el artículo 5.1 y consisten en:

- Tener nacionalidad española o residencia legal en España o certificado de empadronamiento que garantice un tiempo de permanencia en el territorio español superior a un año y ser mayor de edad, capaz y consciente en el momento de realizar la solicitud. La exigencia de la mayoría de edad es frecuente en las regulaciones de nuestro entorno; pero lo más relevante es la

exigencia de una permanencia acreditada de un año de permanencia en territorio español, incluida como cautela para evitar un fenómeno similar al "turismo sanitario", que podríamos tipificar como "turismo para la muerte".

- Disponer por escrito de la información sobre su proceso médico, alternativas y posibles actuaciones, incluidos los cuidados paliativos.

- Formular la solicitud en dos ocasiones consecutivas, separadas por un plazo de 15 días; este plazo puede minorarse en los casos en los que el médico considere que el paciente puede perder de forma inminente su capacidad para otorgar el consentimiento. Estas solicitudes deben formularse por escrito, o por cualquier otro sistema fehaciente.

- Sufrir una enfermedad grave o incurable o un padecimiento grave, crónico o imposibilitante en los términos establecidos por la Ley, certificado por el médico responsable (2).

- Prestar, con carácter previo a la recepción de la ayuda a morir, consentimiento informado que se incorporará a su historia clínica.

El artículo 5.2 contempla la no concurrencia de los requisitos de solicitud, información y consentimiento, cuando el médico responsable certifique que el paciente no se encuentra en pleno uso de sus facultades y este haya suscrito, con anterioridad, un documento de instrucciones previas. En este caso se procederá a facilitar la ayuda a morir según lo dispuesto en este documento, y si en él se designa un representante, el designado será el interlocutor del médico. En todo caso, la valoración de estas situaciones de incapacidad debe realizarse conforme a los protocolos que elaborará el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y la firma ante un profesional sanitario, que debe rubricar el documento, y entregarse al médico responsable para que lo adjunte a la historia clínica del paciente. El paciente dispone de la facultad de revocar o aplazar la solicitud en cualquier momento del proceso (artículo 6.3). No obstante el respeto a la voluntad del paciente, que está en el espíritu de todo el articulado de la norma, esta dedica un artículo propio, el artículo 7, para recoger la posibilidad de que el médico responsable, siempre por escrito y de forma motivada, deniegue la prestación de la ayuda para morir. Este artículo incluye, además, los plazos y procedimientos si concurre este supuesto.

La norma regula también el procedimiento que, una vez verificado el cumplimiento de los requisitos necesarios por parte del médico responsable, debe seguirse para realizar la prestación de ayuda a morir. A esta materia dedica la totalidad de su capítulo III, en el cual se establece un procedimiento muy garantista en el que se exige la reiteración de la petición, un periodo deliberativo del médico con el paciente, y la intervención del médico responsable, de un médico consultor que verifique el cumplimiento de los requisitos necesarios, y el control previo de una comisión de garantía y



evaluación; también se fijan plazos para llevar a cabo cada uno de los trámites previstos. En este capítulo se hace referencia (artículo 9) a los supuestos de existencia de incapacidad de hecho en el paciente, con remisión al cumplimiento de lo dispuesto en el documento de instrucciones previas o equivalente.

Como se ha comentado anteriormente, el procedimiento habilitado es garantista, por lo que introduce un control previo de verificación por parte de una comisión de control y evaluación, de carácter multidisciplinar, que se regula en cuanto a creación, composición y funciones en el capítulo V de la ley. De acuerdo con lo señalado en el artículo 17, debe existir una comisión de evaluación y control en cada una de las comunidades autónomas y en las ciudades de Ceuta y Melilla, con naturaleza de órganos administrativos y con el régimen jurídico que cada comunidad determine. Esta comisión estará compuesta por, al menos, siete miembros entre los que se incluye al personal médico, de enfermería y juristas. Aunque no se impide, no se requiere como obligatoria la presencia de farmacéuticos que, en principio, serían los profesionales más indicados para informar sobre las sustancias y modos de administración de los productos idóneos para proporcionar la ayuda a morir.

La norma prevé que, en el marco del Ministerio con competencias en sanidad, se celebren anualmente reuniones de los representantes estatales con los presidentes de las comisiones de garantías y evaluación de las diferentes comunidades, para homogeneizar criterios e intercambiar información sobre buenas prácticas. De esta manera, las comisiones de garantía y evaluación quedan insertas en el ámbito del derecho administrativo y sujetas, en los recursos frente a sus resoluciones, a la jurisdicción contencioso-administrativa.

Las funciones de las comisiones de garantías y evaluación se contienen en el artículo 18 de la Ley; les atañe resolver las reclamaciones que se formulen sobre las denegaciones de la solicitud, tanto al médico responsable como a las de los dos miembros de la comisión encargados de la primera valoración; comunicar al centro sanitario del paciente solicitante las resoluciones admitidas, para que facilite la prestación concedida; verificar a posteriori si las prestaciones concedidas se han llevado a cabo correctamente; detectar problemas en el cumplimiento de la norma y proponer mejoras, resolver dudas o cuestiones en la aplicación de la Ley, y redactar un informe anual de evaluación de la aplicación de la norma en su ámbito territorial, para ser elevado al Ministerio con competencias en sanidad, quien publicará los datos conjuntos de todas ellas.

En concreto, en la tramitación de la solicitud de la prestación de ayuda a morir, la verificación previa de concurrencia de los requisitos exigidos debe ser realizada por dos miembros de la comisión de garantías y control autonómica, un profesional médico y un jurista, quienes tendrán acceso a toda la documentación incluida en la historia clínica y podrán mantener entrevistas con el médico y el equipo encargado de velar por la salud del paciente, así como con el paciente mismo.

Concluido el procedimiento con observancia de todas las garantías previstas y resolución positiva como resultado, la norma indica que la realización de la prestación de ayuda a morir debe realizarse “con el máximo cuidado y profesionalidad por parte de los profesionales sanitarios, con aplicación de los protocolos correspondientes, que contendrán criterios en cuanto al tiempo y forma de realización de la prestación”. Tras esta previsión, se especifica la forma de llevar a cabo la prestación, tanto en el caso de ser realizada por el equipo médico como en el supuesto de que sea el propio paciente quien se administre la sustancia letal, asegurando en ambos casos la asistencia del equipo médico hasta el momento final de la vida del paciente.

Una vez llevada a cabo la prestación debe informarse de ello a la comisión de garantía y control correspondiente y remitirle dos documentos cuyo alcance y contenido se recogen en los apartados a) y b) del artículo 12 de la Ley.

### 3. LA EUTANASIA EN LA CARTERA COMÚN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Al generar un derecho individual, la norma debe garantizar el acceso de todos los titulares de este derecho a su ejercicio. Para ello, en el capítulo IV, dedicado a las garantías en el acceso a la prestación de ayuda para morir, se introduce esta prestación en la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud, y se le reconoce financiación pública. La norma establece la posibilidad de obtener esta prestación tanto en centros sanitarios públicos, concertados o privados, así como en el domicilio del paciente, siempre concurriendo todas las garantías de acceso y calidad asistencial.

Para garantizar el respeto a otros derechos inalienables del paciente, tanto en el proceso de tramitación ante las comisiones de garantía y evaluación como en los sistemas de archivo y custodia de las historias clínicas en los centros sanitarios, ha de atenderse a los protocolos previstos en el reglamento de protección de datos (3).

Obviamente, la ley regula el derecho de objeción de conciencia de los profesionales sanitarios; en principio se reconoce este derecho a “los profesionales sanitarios directamente implicados en la prestación de ayuda para morir”. Aunque en el articulado de la norma sólo se hace referencia expresa a médicos y personal de enfermería como personal sanitario, parece razonable extender la posibilidad de ejercer el derecho a la objeción de conciencia al personal del servicio de farmacia del centro sanitario donde se realice la prestación, ya que serán estos profesionales quienes preparen o dispensen las sustancias utilizadas para producir la muerte. Para garantizar que el derecho fundamental a la objeción de conciencia de los profesionales sanitarios no colisione con el derecho de los pa-



cientes a recibir ayuda para morir, la norma impone a las administraciones sanitarias el establecimiento de un registro de profesionales sanitarios objetores de conciencia a realizar la ayuda para morir.

La disposición adicional sexta remite a la elaboración de un manual de buenas prácticas, por parte del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud; la prensa sanitaria se ha hecho eco de los trabajos, en este sentido, desde el Ministerio de Sanidad y, respecto a la formación de los profesionales sanitarios en esta materia, la disposición adicional séptima establece medidas conducentes a la formación y difusión del contenido de esta Ley orgánica entre ellos.

#### 4. DESPENALIZACIÓN DEL AUXILIO AL SUICIDIO EN DETERMINADAS CONDICIONES

Como colofón obligado, la Ley orgánica reguladora de la eutanasia modifica el contenido del artículo 143.4 del Código Penal, donde se recoge el tipo de auxilio al suicidio, introduciendo una nueva redacción que queda como sigue: “el que causare o cooperare activamente con actos necesarios y directos a la muerte de una persona que sufriera un padecimiento grave, crónico e incapacitante o una enfermedad grave o incurable, con sufrimientos físicos o psíquicos constantes e insoportables, por la petición expresa, seria e inequívoca de ésta, será castigado con la pena inferior en uno o dos grados a las señaladas en los números 2 y 3 de este artículo” y añade un punto 5 al contenido del citado artículo: “No obstante lo dispuesto en el apartado anterior, no incurrirá en responsabilidad penal quien causare o cooperare activamente a la muerte de otra persona cumpliendo lo establecido en la ley orgánica reguladora de la eutanasia”.

Esta modificación del Código Penal, introducida por la disposición final primera de la Ley, contiene, en puridad, la despenalización de la eutanasia, destipificando la conducta referida. Como medida consecuente con esta despenalización de la conducta eutanasica, la disposición adicional primera de la norma dispone que la muerte acaecida siguiendo los requisitos y procedimientos legalmente exigidos por esta ley orgánica, tendrá la consideración legal de muerte natural a todos los efectos.

Finalmente, la Ley dispone que las infracciones de lo dispuesto en su articulado quedan sometidas al régimen sancionador previsto en el capítulo VI del título I de la Ley 14/1986 General de Sanidad, sin perjuicio de la responsabilidad civil, penal profesional y estatutaria a la que den lugar dichas infracciones.

La disposición final cuarta fija un plazo de tres meses para su entrada en vigor, excepto para la parte del articulado dedicada

a la creación y composición de las comisiones de garantía y evaluación previstas en la norma, cuya existencia *a priori* es un requisito *sine qua non* para su efectividad, de forma que fue el día 25 de junio de 2021 cuando entró en vigor este nuevo modelo de regulación de la eutanasia en nuestro ordenamiento jurídico.

#### 5. LA REGULACIÓN DE LA EUTANASIA EN OTROS PAÍSES DE NUESTRO ENTORNO

El régimen jurídico de la eutanasia en sistemas jurídicos diferentes al español es muy diverso. No existe una uniformidad legislativa debido a la complejidad del tema y a las diferentes perspectivas de la sociedad, y de los grupos políticos, en un asunto tan debatido durante las últimas décadas.

En el ámbito comunitario, los ordenamientos jurídicos presentan una doble situación; por una parte figuran los países en los que, con marcadas diferenciaciones, es aceptada la eutanasia o suicidio asistido, como es el caso de Holanda, Bélgica y Luxemburgo; por otra, se encuentran los regímenes jurídicos que han abarcado el tema optando claramente por el rechazo, como son los casos de Italia, Francia y Alemania. Aunque alejados de nuestro entorno comunitario, cabría mencionar otros casos de interés como las propuestas de Canadá (4), Colombia (5), Uruguay (6), el Estado estadounidense de Oregón (7) y el Estado de Victoria en Australia (8), en los que la eutanasia está permitida en diversas modalidades.

Holanda fue el primer país del mundo en legalizar la eutanasia y el suicidio asistido. No estuvo libre de debate, ya que representó un hito a escala mundial (9). Tal hecho, acontecido en 2001, fue el resultado de una larga evolución por parte de los tribunales holandeses que, de forma paulatina (10), desde el año 1973, fueron aceptando ciertas causas de justificación de las conductas tipificadas en el código penal que castigaban estas actuaciones. Durante años se llevaron a cabo diversas investigaciones, por parte del Fiscal General del Tribunal Supremo de Holanda, a la que se sumó una encuesta confidencial a los médicos que practicaban la eutanasia. Como consecuencia, en 1986 se impulsó la investigación sobre el “estado de la cuestión de las actuaciones médicas y de la terminación de la vida” que, tras un largo debate, originó la legalización de tales prácticas.

La despenalización legislativa de la eutanasia en Holanda entró en vigor de 1 de abril de 2002 tras la previa promulgación de la Ley de 28 de noviembre de 2000, de verificación de la terminación de la vida a petición propia y el auxilio al suicidio. Como consecuencia, las normas jurídicas de Holanda permiten a un individuo solicitar la eutanasia cuando sean:



Figura.1 Evolución del número de defunciones por muerte asistida en los Países Bajos (2006-2017) (11)

- Personas mayores de dieciocho años que se encuentren conscientes o, en el caso que no lo estén, que hayan realizado un testamento vital.

- Menores de edad, entre los dieciséis y los dieciocho años, que sean conscientes; siempre que sus padres o tutores legales hayan participado en el proceso de la toma de la decisión.

- Menores de edad, entre los doce y los dieciséis años, con la suficiente madurez; siempre que sus padres o tutores legales den el visto bueno.

Además han de cumplirse seis requisitos, promulgados previamente por los tribunales holandeses:

1. El médico tiene que haber llegado al convencimiento de que la solicitud del paciente es voluntaria y ha sido bien meditada.

2. El médico ha de constatar que el sufrimiento del paciente es insoportable y que no tiene perspectivas de mejora.

3. El médico deberá haber informado al paciente sobre la situación en que se encuentra.

4. El médico habrá llegado al convencimiento pleno, junto al paciente, de que no existe otra situación razonable.

5. El médico habrá consultado, por lo menos, con un médico independiente, que habrá estudiado al paciente y emitido su dictamen, por escrito, sobre el cumplimiento de los requisitos a los que se refieren los apartados precedentes.

6. El médico llevará a cabo la terminación de la vida o el auxilio al suicidio con el máximo cuidado y esmero profesional posible.

Unos meses más tarde se legalizó, claramente influenciado por las novedosas políticas holandesas, la práctica de la eutanasia en el país vecino de Bélgica (12); quedó regulada por Ley de 28 de mayo de 2002. Los requisitos para esta práctica son:

1. Persona mayor de edad o menor emancipado de, al menos, dieciséis años de edad.

2. Tener capacidad para obrar.

3. Pronóstico de enfermedad irreversible.

4. Padecer un sufrimiento físico o psíquico constante e insoportable o una enfermedad grave incurable.

5. La petición será voluntaria, meditada, reiterada y deberá haber sido escrita por el paciente una vez sea informado, por el médico, de su estado de salud, esperanza de vida y las posibilidades terapéuticas/cuidados paliativos existentes.

Es interesante y novedoso, desde una perspectiva social y jurídica, la modificación de esta norma, el 13 de febrero de 2014, para incluir la eutanasia infantil, sin límite de edad (13).

El tercer país que legalizó la eutanasia, tras Holanda y Bélgica, fue Luxemburgo. La norma tardó en ser efectiva dada a la negativa de Henri de Nassau-Weilburg et de Bourbon-Parme, el Gran Duque de Luxemburgo, en sancionarla, alegando motivos morales; para aprobarla, se modificó la constitución luxemburguesa limitando el poder del monarca. Los requisitos para la práctica de la eutanasia en Luxemburgo son:

1. El enfermo debe ser capaz y consciente en el momento de la elaboración de la solicitud, que obligatoriamente se registrará por escrito.

2. La solicitud debe haberse redactado, voluntariamente, por el paciente.

3. Debe de existir un sufrimiento en el paciente, físico o psicológico, constante o insoportable, originado por una patología o un accidente.

Además de estos tres casos, es necesario analizar otros ordenamientos jurídicos comunitarios sobre la eutanasia que consideramos relevantes para mostrar la realidad en la Unión Europea.

En Alemania, la eutanasia está penalizada, pero no el suicidio medicamente asistido, siendo el propio enfermo quien se administra el tóxico que pone fin a su vida, bajo supervisión de un facultativo (14). Existen asociaciones que prestan asistencia y ayudan

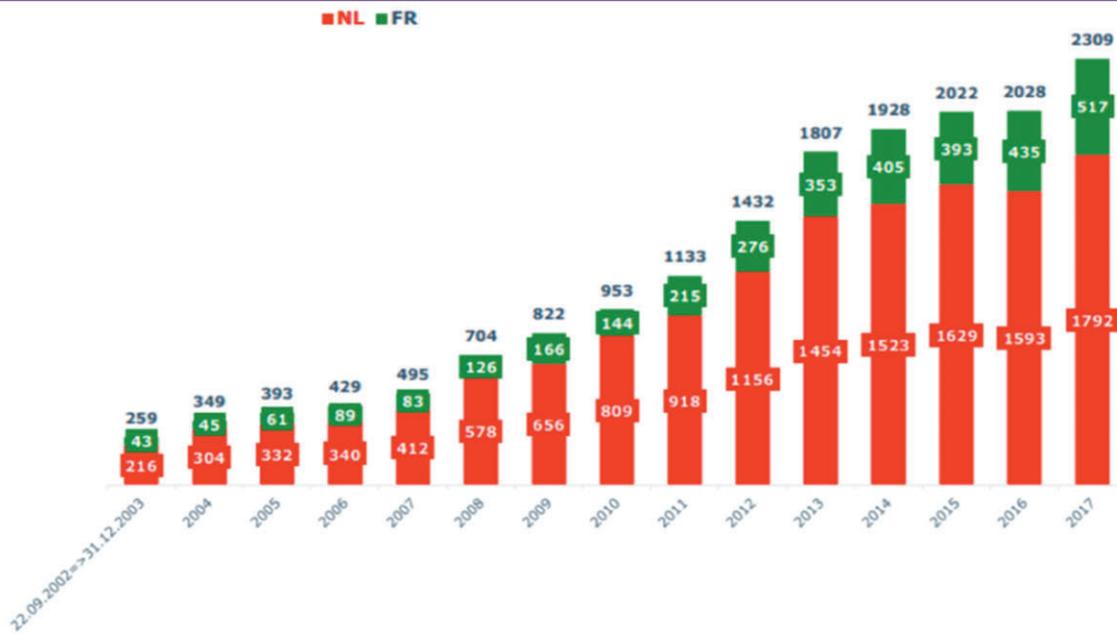


Figura. 2 Número de defunciones por eutanasia en Bélgica según la *Commission fédérale de Contrôle et d'Évaluation de l'Euthanasie* (CFCEE) de Bélgica (2002-2017). La separación de colores depende de la zona de procedencia de los datos: en rojo la zona de Flandes (columna inferior) y en verde la zona de Valonia (columna superior) (8).

a provocar la muerte en personas con enfermedades terminales o con graves padecimientos. En estos casos, estas asociaciones facilitan a los enfermos los medicamentos, pero son los propios afectados quienes deben decidir si tomarlos, en última instancia.

La situación en Francia es bien diferente; en este país la eutanasia y el suicidio asistido están penalizados (15). Sin embargo, en abril de 2005, se promulgó la denominada Ley Leonetti (16) que abarcaba el derecho al rechazo, por parte de los pacientes con enfermedades terminales, a los tratamientos que los facultativos considerasen inútiles o desproporcionados; esta norma posibilita la administración, por parte de médicos, de determinados tratamientos contra el dolor, con el fin de evitar el sufrimiento de un paciente con una enfermedad grave, incurable y en fase terminal, con el efecto secundario de acortar la vida.

En Italia la eutanasia está penalizada, aunque hay excepciones para su despenalización desde 2019 (17). En 2017 se promulgó la Ley 219/2017, sobre el consentimiento informado y las disposiciones anticipadas de tratamiento, la cual entró en vigor el 31 de enero de 2018. El concepto de disposición anticipada es definido en su articulado: "cualquier adulto, capaz de comprender y desear, en previsión de una posible incapacidad futura para la autodeterminación y, después de haber obtenido información médica adecuada sobre las consecuencias de sus elecciones, puede, a través de las disposiciones anticipadas, expresar sus voluntades con respecto a los tratamientos de salud, así como el consentimiento o rechazo con respecto a las pruebas de diagnóstico o las opciones terapéuticas y los tratamientos de salud individuales".

Como corolario, nos gustaría señalar la diversidad interpretativa en los ordenamientos jurídicos comunitarios. Como hemos puesto de manifiesto, no existe una uniformidad de criterios en lo que respecta a legislación sobre eutanasia; si bien es cierto que las decisiones de Holanda ha influenciado a sus países vecinos, Bélgica y Luxemburgo, en otros países tal práctica está penalizada, existiendo una división de opiniones entre quienes se manifiestan claramente a favor, los contrarios a ella y quienes defienden su aplicación sólo en casos excepcionales.

## 6. CONCLUSIONES

1.- En el entorno comunitario, la regulación del final de la vida se establece conforme a dos modelos diferentes: el que predomina en los países del Benelux, de despenalización de las conductas eutanásicas y regulación del procedimiento para llevarlas a cabo, y el modelo imperante en Francia, Alemania e Italia, donde la eutanasia está penada, pero con atenuación de las condenas impuestas en consideración a acciones compasivas y a la emisión de documentos de instrucciones previas, en cuanto expresión de la voluntad del paciente respecto a los tratamientos que admite le sean aplicados.

2.- Hasta la aprobación de la Ley Orgánica 3/2021 de 24 de marzo de regulación de la eutanasia, el modelo que seguía nuestro ordenamiento era similar al de Francia, Alemania o Italia; a partir de la entrada en vigor de la nueva norma se opta por un modelo diferente, coincidente con el de los ordenamientos jurídicos del Benelux.



3.- El modelo que se introduce en nuestro ordenamiento jurídico se fundamenta en la adopción de tres medidas: a) reconocimiento *ex novo* del derecho a recibir ayuda para morir cuando concurren determinadas condiciones; b) introducción de la ayuda a morir en la cartera común de prestaciones del Sistema Nacional de Salud, cuando se cumplan las condiciones requeridas, con la consiguiente financiación con cargo a fondos públicos, y c) la modificación del artículo 143 del Código Penal, dando nueva redacción al texto de su apartado 4 e introduciendo un nuevo apartado 5 que exime de responsabilidad a quienes causaren o cooperaren activamente en la muerte de otro, en el marco de lo dispuesto por la L.O. 3/2021 de 24 de marzo de regulación de la eutanasia.

4.- El procedimiento para acceder al ejercicio del este nuevo derecho de ayuda a morir se configura de manera garantista, estableciendo un control previo del cumplimiento de los requisitos necesarios por parte de un médico responsable, un médico consultor, y una comisión de garantías y control, órgano multidisciplinar en cuya composición deben participar, al menos, médicos, enfermeros y juristas. Las decisiones y resoluciones de estos agentes se someten a control administrativo y a la jurisdicción contencioso-administrativa.

5.- El texto de la norma contiene también los derechos y obligaciones de los profesionales sanitarios que intervienen en el proceso. En cuanto a derechos, se regula el de objeción de conciencia estableciendo, además, la creación de un registro de profesionales sanitarios objetores de conciencia para la ayuda a morir. Pero la Ley solo se refiere, de manera explícita, a médicos y enfermeros como profesionales sanitarios intervinientes en el proceso, y se olvida de mencionar a los profesionales de la farmacia hospitalaria, los cuales han de intervenir, inevitablemente, en la preparación y dispensación de las sustancias que el médico o el propio paciente van a emplear para producir la muerte. Debemos esperar a la entrada en vigor de la Ley para ver cómo se resuelve esta omisión, ya sea por desarrollo normativo o, en el peor de los casos, por decisiones de los tribunales de justicia.

## 6. REFERENCIAS

1. En la actualidad cuentan con normativa específica las siguientes comunidades autónomas: Andalucía: Ley 2/2010 de derechos y garantías de la dignidad de la persona en el proceso de la muerte; Aragón: Ley 10/2011 de derechos y garantías de la persona en el proceso de morir y de la muerte; Asturias: Ley 5/2018 sobre derechos y garantías de la dignidad de las personas en el proceso del final de la vida; Islas Baleares: Ley 4/2015 de derechos y garantías de la persona en el proceso de morir; Islas Canarias: Ley 1/2015 de derechos y garantías de la dignidad de la persona ante el proceso final de su vida; País Vasco: Ley 11/2016 de garantía de los derechos y de la dignidad de las personas en el proceso final de su vida; Galicia: Ley 5/2015 de derechos y garantías de las personas enfermas terminales; Comunidad de Madrid: Ley 4/2017 de derechos y garantías de la dignidad de la persona en el proceso de morir y de la muerte; Comunidad Foral de Navarra: Ley Foral 8/2011 de derechos y garantías de la dignidad de la persona en el proceso de la muerte; Comunidad Valenciana: Ley 16/2018 de derechos y garantías de la dignidad de la persona en el proceso de atención al final de la vida.
2. El artículo 3 de la Ley Orgánica 3/2021 recoge las definiciones, a efecto de esta ley, de los siguientes términos: consentimiento informado; padecimiento grave, crónico e imposibilitante; enfermedad grave e incurable; médico responsable; médico consultor; objeción de conciencia sanitaria; prestación de ayuda para morir y situación de incapacidad de hecho.
3. En especial las aplicables en los datos de carácter sanitario, según lo dispuesto por el artículo 9 del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y el Consejo de 27 de abril de 2016.
4. La eutanasia en Canadá, denominada "asistencia médica para morir", fue legalizada junto al suicidio asistido en junio de 2016. El país establece estrictos requisitos para su aplicación limitándose únicamente a enfermos terminales o de dolor insoportable, mayores de dieciocho años.
5. En 1997 la Corte Constitucional despenalizó el homicidio por piedad y fijó las reglas generales para la práctica de la eutanasia de manera legal en Colombia. Los cuatro requisitos para su práctica son: 1) enfermo terminal; 2) que el sujeto estuviera sometido a un intenso sufrimiento o dolor; 3) que el enfermo lo hubiera solicitado de forma libre y con pleno uso de sus facultades mentales y 4) que dicho procedimiento fuese realizado por un profesional médico. Si bien es cierto que dicho país es el único que reconoce la eutanasia como derecho fundamental (Martínez Navarro J.A. El derecho a la eutanasia. Revista Andaluza de Salud Pública, 2018; 102: 97-133).
6. La eutanasia en Uruguay es ilegal. Sin embargo, la Ley 18.473 del Código Penal, también conocida como la ley de "voluntad anticipada" o "ley del buen morir", regula la libertad de un paciente para rechazar un tratamiento, incluidos los cuidados paliativos en caso de enfermedad terminal, incurable e irreversible (Rodríguez Almada H.; González González D. La eutanasia en debate. Revista Médica del Uruguay, 2019; 35(3); 169-170. Rodríguez Almada H. La legislación uruguaya sobre las directivas de voluntad anticipada. In: Dadalto L. (coord.) Bioética e diretivas antecipadas de vontade. Curitiba: Prismas 2014; pp. 199-211.
7. Tras la promulgación de la *Death with Dignity Act* en 1997 se legalizó el suicidio medicamente asistido, tras la celebración de dos referéndums, en 1994 y en 1997, permitiéndose siempre que se cumplieran los siguientes requisitos: 1) mayor de dieciocho años; 2) personas en uso de sus plenas facultades mentales; 3) ciudadanos del estado de Oregón; 4) padecer un enfermedad terminal con pronóstico inferior a seis meses de vida; 5) formular la petición verbalmente al facultativo en dos ocasiones, con un intervalo de quince días; 6) formalizar la solicitud por escrito ante, al menos, dos testigos; 7) el enfermo debe ser informado de las diversas alternativas.



- Cumplidos tales requisitos el paciente recibirá una prescripción médica de un fármaco que le causará la muerte (Martínez Navarro J.A. El derecho a la eutanasia. *Revista Andaluza de Salud Pública*, 2018; 102: 97-133.
8. En octubre de 2017 se aprobó la Ley de muerte asistida voluntaria nº 61 (Estado de Victoria, Australia); en su artículo 9 establece los requisitos para el acceso a la muerte voluntaria asistida: 1) ser mayor de dieciocho años; 2) ser ciudadano australiano y residir en el Estado de Victoria; 3) tener capacidad para tomar decisiones, en relación con la muerte voluntaria asistida; 4) tener diagnosticada una enfermedad incurable, en estado avanzado, progresivo, que causará la muerte con una esperanza de vida inferior a los seis meses y que cause -o causare- un sufrimiento inaceptable.
  9. Para ser conscientes de la importancia y la repercusión de la eutanasia en Holanda, es imprescindible la lectura de Pinto Palacios F. La Eutanasia y el suicidio asistido en Holanda. In Marcos AM.; de la Torre J. (eds.) Y de nuevo, la eutanasia. Una mirada nacional e internacional. Madrid: Dykinson 2019; pp. 77-94.
  10. Sentencia emitida por el Tribunal del Distrito de Leeuwarden, 21/02/1973, NJ 1973, núm. 183, en la que enumera las condiciones para la práctica impune de la eutanasia; sentencia del Tribunal del Distrito de Rotterdam, 01/02/1981 y sentencia del Tribunal del Distrito de Alkmaar, 10/05/1983, en las que se añadían requisitos adicionales para la práctica impune de la eutanasia.
  11. Guevara Ballón A.M. Pendiente resbaladiza de la muerte asistida en los Países Bajos, Bélgica y Colombia. Santiago de Chile: Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, 2019.
  12. Pablo Simón Lorda e Inés Barrio Cantalejo establecen tres momentos cruciales previos a la legalización de la eutanasia en Bélgica: 1) La sentencia holandesa de 1973, que originó un debate en la sociedad belga; 2) Giro en el gobierno tradicionalmente cristiano-demócrata, crítico a la práctica de la eutanasia; 3) Publicación, en el año 2000, del estudio End of-Life Decisions in Medical Practice in Flanders, Belgium: a Nationwide Survey, en el que se afirmaba la práctica secreta de la eutanasia en Flandes (Simón P.; Barrio I.M. La eutanasia en Bélgica. *Revista Española de Salud Pública*, 2012; 86: 5-19).
  13. Esta práctica ocurre en el caso de pacientes menores, que padezcan enfermedades incurables; el médico es el encargado de evaluar al menor para comprobar que es capaz de adoptar esta decisión, previa consulta a un psiquiatra infantil, sin presiones de familiares y/o amigos, y con el consentimiento de los padres o representantes legales.
  14. Conviene recordar que el código penal alemán no castiga ni el suicidio, ni la tentativa y/o inducción de suicidio, ni la participación en suicidio ajeno.
  15. Loi 99-477 du 9 juin 1999 visant á garantir le droit á accès aux soins palliatifs y Loi nº 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et á la qualité du système santé.
  16. Loi 2005-370 du abril 2005 relative aux droits des malades et á la fin de vie.
  17. Para profundizar en el caso italiano recomendamos la lectura de Adamo, H. La regulación del Testamento Vital en Italia: estudio crítico de la Ley 219/2017. *Revista de Estudios Jurídicos*, 2018; 18: 1-41. También Mar-

tínez León M. et al. Análisis ético y médico-legal de la eutanasia en la Unión Europea, *Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid*, 2014; 51: 129-139.

Si desea citar nuestro artículo:

**La eutanasia en España. Análisis comparado con otros ordenamientos jurídicos del entorno comunitario**

María del Carmen González Leonor; Carlos del Castillo Rodríguez; Antonio González Bueno

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 87. nº 3 (2021) · pp. 265-274

DOI: 10.53519/analesranf.2021.87.03.05



# DERECHO FARMACÉUTICO Y LEGISLACIÓN FARMACÉUTICA EN ESPAÑA Y EN LA UNIÓN EUROPEA: CONCEPTO, EVOLUCIÓN Y FUENTES

## PHARMACEUTICAL LAW AND PHARMACEUTICAL LEGISLATION IN SPAIN AND IN THE EUROPEAN UNION: CONCEPT, EVOLUTION AND SOURCES

Alfonso Noguera Peña y Carlos del Castillo Rodríguez

corresponding author: [alfnogue@ucm.es](mailto:alfnogue@ucm.es)

DOI: 10.53519/analesranf.2021.87.03.06

### REVISIÓN

### RESUMEN

El medicamento y la actividad profesional del colectivo farmacéutico son objeto de estudio del Derecho Farmacéutico y de la Legislación Farmacéutica. En el presente trabajo, por una parte, se examina la definición de estas disciplinas, así como su ámbito de estudio, evolución y fuentes. Por otro lado, se analiza el desarrollo de la Legislación Farmacéutica en la Unión Europea en tres periodos claramente diferenciados y relacionados con diferentes promulgaciones de generaciones de normas jurídicas que afectan a los medicamentos. Especial atención se ha prestado a las denominadas normas de tercera generación, al profundizarse en la evolución normativa a nivel de la Unión Europea y nacional en las tres últimas décadas. Finalmente, se detallan aquellas áreas del sector farmacéutico que podrían tener un desarrollo reglamentario en los próximos años.

### ABSTRACT

*Medicines and the professional activity of the pharmacists are the subject of study of Pharmaceutical Law and Pharmaceutical Legislation. In this paper, on the one hand, the definition of these disciplines is examined, as well as their field of study, evolution and sources. On the other hand, the development of Pharmaceutical Legislation in the European Union is analysed in three clearly differentiated periods and related to different juridic enactments of generations of norms that affect medicines. Special attention has been paid to the so-called third generation standards, as the regulatory developments at European Union level and national level have been depened in the last three decades. Finally, those areas of the pharmaceutical sector that could have a regulatory development in the coming years are detailed.*

#### Palabras Clave:

Medicamentos  
Farmacia  
Marco regulatorio

#### Keywords:

Medicines  
Pharmacy  
Regulatory framework



## 1. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos no son meros productos de consumo, sino que realmente tienen como finalidad la protección de la salud. Por ello, resulta evidente que éstos han acompañado a los seres humanos desde tiempos pretéritos. Como bien indica Puerto Sarmiento: «*la enfermedad sería una de las características innatas de la vida humana*»(1) y, por tanto, parece claro que la búsqueda de los remedios terapéuticos para afrontar las dolencias se remonta a los inicios de la Humanidad. En palabras de SEGÚ: «*nada ha contribuido tanto al bienestar de la humanidad como los medicamentos*» (2).

Bien es conocido que el Derecho es anterior al hecho o, mejor dicho, *ex factis oritur ius*. En este orden de cosas, debemos indicar que, desde el empleo de remedios terapéuticos por los primeros habitantes de la Tierra hasta el establecimiento de un marco regulatorio específico para los medicamentos, así como para la actividad relacionada con el sector farmacéutico, han transcurrido varios siglos. Debido a que el objetivo principal del presente trabajo de investigación es explorar, a través de las fuentes bibliográficas, las raíces de dos materias complementarias y de innegable interés para la Farmacia: el Derecho Farmacéutico y la Legislación Farmacéutica, para realizar un análisis de las cuestiones relacionadas con la Historia de la Farmacia y de los medicamentos, debemos remitirnos a la frondosa literatura disponible (1, 3-13).

La historiografía de la Legislación Farmacéutica en el Estado español desde sus inicios, hasta la promulgación de la Ley del Medicamento (1990) ha sido recientemente, entre otros, trazada de forma exhaustiva por Cabezas López (14). Por otra parte, la cita autora, con la colaboración de Martín Martín y López Andújar han examinado la armonización de la Unión Europea de la Legislación Farmacéutica, desde la promulgación de la Directiva 65/65/CEE, del Consejo, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DOCEL 22, de 9 de febrero de 1965) hasta la publicación de la Directiva por la que se aprueba el Código comunitario de los medicamentos de uso humano (15). Asimismo, Martín Del Castillo también ha analizado excelsamente el proceso de armonización normativa en el sector farmacéutico a nivel de la Unión Europea (16).

Sin embargo, la Legislación Farmacéutica ha evolucionado desde una perspectiva jurídico-técnica considerablemente desde la promulgación de la primera norma jurídica española que reguló específicamente al medicamento, especialmente en los aspectos relacionados con el uso racional de estos bienes. Por este motivo, en el presente trabajo de investigación también abordamos la evolución de la normativa en el sector farmacéutico, valiéndonos de la

clasificación de éstas en tres generaciones. Para complementar la investigación previas, hemos considerado adecuado, analizar—desde un punto de vista histórico y legislativo— especialmente la normativa— tanto nacional como de la Unión Europea establecida a partir de 1990, debido a la incorporación al ordenamiento jurídico español de las diferentes exigencias promovidas por la Unión Europea tras la incorporación de España, en pleno derecho a la misma en 1986.

En definitiva, en la actualidad los medicamentos son sometidos a un régimen jurídico específico, debido a su propia complejidad y su relación con la protección de la salud pública (17, 18). Resulta evidente, pues, que los medicamentos son bienes de primera necesidad y de gran trascendencia no sólo sanitaria, sino también política, social y económica(15, 19) o, en otras palabras, una de las notas esenciales para la caracterización del medicamento es su «*pluridimensionalidad*» (18). Por todo lo expuesto, puede entenderse fácilmente que el sector farmacéutico es el segundo más regulado a nivel mundial, sólo detrás del sector de la aviación y, por tanto, nuestro interés en analizar el concepto, el origen y las fuentes propias de esta disciplina (20).

Siguiendo al profesor Corbella i Duch, al realizar un análisis sobre una materia jurídica concreta, el mismo especifica que, «*las primeras cuestiones que debemos resolver son las relativas a su naturaleza y autonomía*» (21), por ello, hemos decidido estudiar estos aspectos en el campo concreto del Derecho Farmacéutico. A continuación, tendremos ocasión de comprobar que ni el inicio ni el desarrollo de estas materias ha sido una cuestión pacífica.

En las Facultades de Farmacia españolas en las que emergieron las extinguidas cátedras de Historia de la Farmacia y Legislación farmacéutica, se han efectuado diversos trabajos en los que se trazan las diferencias entre estas dos disciplinas comentadas con anterioridad. Sin perjuicio de las referencias que expondremos a lo largo del presente trabajo de investigación, consideramos necesario anticipar una de las publicaciones pioneras en este campo, cuya autoría se atribuye a Valverde López, y tiene por título «*Introducción metodológica a la enseñanza del Derecho farmacéutico*», en el que se afirma que la distinción de la nomenclatura no es una cuestión baladí, más bien todo lo contrario, pues «*se trata en último término de dar un enfoque a la enseñanza de carácter práctico o científico*» (22).

## 2. DERECHO FARMACÉUTICO

### 2.1 Concepto

Aunque el término de «*Derecho Farmacéutico*» es relativamente moderno, algunos autores (López García) sólo se limitan a hacer una breve mención al mismo(23). Otros autores (Gómez



Caamaño, Pérez Fernández, Valverde López), en algunas de las obras inaugurales (24–26) sobre esta materia redactadas en español no incluyen una definición de este concepto, lo que pone de manifiesto las discrepancias sobre el alcance y la dimensión del Derecho Farmacéutico.

La primera definición sobre Derecho Farmacéutico en nuestro país fue promulgada por Gabriel Fuster Forteza, quien conceptualizó el Derecho Farmacéutico en los siguientes términos: «*ciencia de las leyes morales, fundadas en la naturaleza racional del hombre, que rigen su libre actividad, para la realización del fin individual y social (de la Farmacia) bajo un aspecto de condicionalidad recíproca exigible*» (27). También propone que el Derecho Farmacéutico es la «*ciencia dirigida al bien sanitario del hombre por medios propios*» (27).

Valverde López y Pérez Soler no llegaron a proporcionar una definición clara de Derecho Farmacéutico. Sin embargo, no es menos cierto que el mencionado autor anteriormente citado, en una de las pioneras publicaciones sobre esta materia, se preocupó de señalar una serie de notas definitorias del mismo para inspirar a futuros estudios. De este modo, Valverde López prefirió reservar el uso del término Derecho, en lugar de Legislación, para el estudio de las normas jurídicas desde una perspectiva científica (22), y definió al Derecho farmacéutico como el «*conjunto de normas legales que rigen al farmacéutico, al medicamento, la Farmacia y las actividades farmacéuticas, de un tipo o de otro, así como el conjunto de opiniones expresadas por los tribunales o expertos en la materia*» (22).

En palabras de Sánchez De Vinuesa, el *quid* de la cuestión radica en ubicar al Derecho Farmacéutico como «*ciencia de la naturaleza*» o «*humanística*», o «*jurídica*» (28). Es decir, se plantea si el Derecho Farmacéutico es objeto de estudio del Derecho o, bien, bajo el método científico propio de la Farmacia, según dicho autor, y concluye que el Derecho Farmacéutico «*es la respuesta jurídica a la pregunta ¿Farmacia? sin dejar de ser naturaleza por su fin a la Farmacia, y su metodología la de las ciencias jurídicas*» (28) o, en otras palabras, su objetivo «*no puede ser otro que la Farmacia, es el método científico. La técnica, es la técnica jurídica*» (28), e insiste en que el Derecho Farmacéutico «*es Farmacia en cuanto objetivo y es Derecho en cuanto técnica. El Derecho Farmacéutico es ciencia en cuanto a método si así se investiga y se enseña*» (28).

En definitiva, para este autor, el Derecho Farmacéutico es «*un todo inseparable cuya disección en Derecho y Farmacia es global verdadero de una rama del Ordenamiento Jurídico contemplado como un todo*» (28).

Amarilla Gundín declaró en varias ocasiones ser incapaz de dar una definición completa del Derecho Farmacéutico debido a que se trata de una sección multidisciplinar.

En palabras de este autor:

«*Definir el Derecho Farmacéutico es en la actualidad es una labor inacabada y extraordinariamente difícil y son muchos los profesionales que trabajan para implantar su plena madurez y autonomía, como ocurre con el Derecho Sanitario, Derecho Médico, Bioética y otras tantas materias relacionadas entre sí*» (29–31).

Sin embargo, en un estudio relativamente reciente, aun sin llegar a aportar una definición concreta sobre esta disciplina, dicho autor confesó que el «*Derecho Farmacéutico internacional está íntimamente ligado a la evolución y desarrollo legislativo del derecho a la IT [información terapéutica] de los ciudadanos y pacientes, y sus decisiones en salud en base al principio ético de autonomía de la voluntad*» (29, 30).

Por otra parte, el mismo autor, lamenta que en muchas de las definiciones de Derecho Farmacéutico recogidas en este epígrafe no se hayan tenido en cuenta los intereses del administrado, al que califica de «*verdadero protagonista*» (29, 30, 2). Para el citado autor, el Derecho farmacéutico es:

«*Un universo jurídico original y complejo, donde tienen cabida nuevas perspectivas y funciones de todos los agentes que intervienen, cuyo nexo de unión es el medicamento, pero también la información terapéutica, el derecho de los ciudadanos a ella y la responsabilidad contractual que se deriva*» (30).

Por otra parte, Vidal Casero considera que el Derecho Farmacéutico constituye un «*conjunto de normas jurídicas*» que son dictadas tanto por instituciones de la Unión Europea (Derecho de la Unión Europea; de carácter supraestatal), por el Poder Legislativo del Estado, y por las diecisiete Comunidades Autónomas que constituyen el Estado español (33, 34). En línea con otros autores precedentes —entre los que destaca a González Pérez—, destacaba la heterogeneidad de este corpus normativo (*vid. infra*).

Martínez Martín también se ocupó de definir el Derecho Farmacéutico, aunque sin aportar novedades dignas de reseñar. En palabras del citado autor, esta disciplina:

«*Constituye un conjunto normativo que responde a características específicas, está integrado, a su vez, por dos grandes conjuntos normativos: de un lado, el régimen de los medicamentos, y “productos farmacéuticos”, propiamente dicho, su puesta en el mercado, utilización y financiación, y, de otro, la ordenación de los servicios farmacéuticos, especialmente de las Oficinas de Farmacia*» (35).

Es relevante destacar que Faus Santasusana y Vida Fernández consideran que el término de «*Derecho Farmacéutico*» resulta insuficiente, y proponen su sustitución por Derecho Farmacéutico y de los medicamentos, al que definen como «*aquella parte del ordenamiento jurídico dedicado a una actividad profesional (la farmacéutica) y a un objeto (los medicamentos) que, por sus singulares características presentan una lógica propia y unitaria y que, como tal, merece un tratamiento diferenciado*» (36) y aprecian como un «*verdadero Derecho especial*» (36).



Recientemente, Amarilla Mateu ha afirmado que el ámbito de estudio del Derecho Farmacéutico no se limita al ciclo de vida del medicamento, sino que también se ocupa del estudio de los productos sanitarios, la industria farmacéutica —en sentido amplio— y las tecnologías sanitarias (37). Creemos que aunque estos últimos productos tienen una relación íntima con los medicamentos su inclusión en esta definición es errónea. El medicamento para la Farmacia es el todo y los productos sanitarios complementan, como otros productos, ese todo.

Hasta aquí se han expuesto una serie de definiciones de Derecho Farmacéutico recogidas por diferentes autores, en un orden cronológico. Conviene pues, realizar un análisis crítico de todas estas aportaciones, en búsqueda de las analogías y, además, analizar su ámbito de estudio —habida cuenta de las discrepancias observadas entre la doctrina, y también en el entorno académico—, así como sus relaciones con las diferentes ramas del Derecho positivo.

## 2.2. Ámbito de estudio

### 2.2.a. Actividad farmacéutica

González Pérez (1924-2019) enunció la siguiente definición de Derecho Farmacéutico:

*«es un conjunto heterogéneo de disposiciones que regulan directamente o indirectamente la actividad farmacéutica»* (38). Así pues, inicialmente consideró que se esta disciplina se ocupa del estudio de la actividad del farmacéutico *«en sus distintos aspectos»* (38). No obstante, con posterioridad rectificó su postura, indicando que el Derecho Farmacéutico se ocupa del estudio del ciclo de vida del medicamento (39).

### 2.2.b. Medicamento y actividad farmacéutica

Por otro lado, como hemos apuntado previamente, otros autores defienden que su ámbito de aplicación no se limita a la actividad farmacéutica (Martínez Martín), sino que el objeto de estudio quedaría ampliado al englobar además, el régimen jurídico del medicamento, de las oficinas de farmacia, etc.

Para Fuster, el Derecho Farmacéutico es un Derecho particular —de forma análoga al Derecho Fiscal, el Derecho Hipotecario, el Derecho Social, etc.—, pues su objeto es un bien particular —el medicamento— y relativo a una actividad limitada —la relacionada con la Farmacia— (27).

BEL formuló una de las notas definitorias de esta disciplina, la especificidad, en tanto que se ocupa del estudio tanto de la profesión farmacéutica, como de los productos farmacéuticos (39).

Valverde López y Pérez Soler apuntaron que en la nomenclatura tanto de Derecho como Legislación *«el término rector es el de Derecho y el término regido, el de Farmacia»* (25). Valverde López previamente había expresado la misma idea en términos muy semejantes, indicando que el término regido constituye

*«lo farmacéutico»* (22). Asimismo, la afirmación a la que aludimos en primer lugar fue compartida a posteriori en el ámbito universitario por Sánchez López de Vinuesa (40).

Por otra parte, Valverde López y Pérez Soler afirmaron que el corazón del Derecho Farmacéutico se encontraba en el medicamento (18,25), idea que también fue acogida posteriormente por Amarilla Gundín y Alba Romero (31), y también por nosotros (*vid. infra*). En cambio, para Martín Castilla el elemento fundamental o *«punto de partida»* del Derecho Farmacéutico quedaría constituido por la evaluación y la autorización de comercialización de los medicamentos (41).

Asimismo, Valverde López y Pérez Soler consideraron que el ámbito de aplicación del Derecho Farmacéutico englobaba a todos los profesionales farmacéuticos (31), con independencia del ámbito donde el profesional desarrollase sus funciones (31). En palabras de Valverde, *«el derecho farmacéutico rige la actividad de personas físicas, médicos, herbolarios, etc., que no tienen la calidad de farmacéuticos y, por otro lado, tiene por sujeto personas naturales, sociedades civiles, comerciales, personas públicas, etc.»* (25).

Para Sarrato, el Derecho Farmacéutico tiene como objeto de estudio al medicamento, bien como producto empleado con fines preventivos, terapéuticos, como herramienta diagnóstica; o bien, como un servicio —núcleo de la profesión farmacéutica—. Asimismo, esta disciplina también se ocupa de otros productos relacionados con éstos por su finalidad sanitaria, como son los productos sanitarios (42). Igualmente, manifiesta que la prestación farmacéutica es uno de los elementos del Derecho Farmacéutico (43).

Faus Santasusana y Vida Fernández también afirman que el Derecho Farmacéutico no puede equipararse al Derecho del farmacéutico —como profesional sanitario—, en todo caso, en línea con las opiniones vertidas por diferentes profesores y juristas —de los que nos hemos ocupado previamente en este epígrafe—, sería el Derecho de la actividad farmacéutica (36).

Una vez examinada la opinión de la doctrina, consideramos oportuno exponer nuestra opinión sobre el ámbito de estudio del Derecho Farmacéutico, así pues, el nexo central, y por tanto, el objeto real del que se ocupa esta disciplina del quedaría constituido por el medicamento, de tal suerte, que el resto de los elementos tendrían un carácter accesorio y complementario.

## 2.3. Relación con el Derecho positivo

### 2.3.a. Derecho Público y Derecho Privado

Una de las clasificaciones tradicionales de las ramas del Derecho se basa en la identificación de una que regula las relaciones entre los particulares —Derecho Privado—, y de otra, que regula la organización y la actividad de los Poderes públicos —el Derecho Público—.



El Derecho Farmacéutico estaría constituido por una serie de normas jurídicas muy dispersas entre sí que pertenecen no sólo a algunas clasificaciones funcionales del Derecho. Además, siguiendo a Brethe De La Gressaye, el Derecho Farmacéutico no puede encuadrarse dentro de las clasificaciones tradicionales, en tanto que el Derecho Farmacéutico sería una vertiente especializada del Derecho Profesional (44). Así las cosas, a nuestro juicio, el Derecho Farmacéutico forma parte del Derecho Público, y también del Derecho Privado, aunque esencialmente el corpus normativo se encuadra dentro del Derecho Administrativo. Como ya hemos anticipado, González Pérez aportó una definición muy escueta, pero al mismo tiempo, pero aclarativa, pues indicó que *«puede definirse el Derecho farmacéutico como aquel sector del Derecho administrativo que regula la actividad farmacéutica»* (38).

Por tanto, resulta evidente que el Derecho Farmacéutico no constituye una vertiente —o rama— independiente del Derecho (33, 34, 38). Nótese que Valverde López y Pérez Soler comparten esta misma idea, pero no con relación al Derecho Farmacéutico, sino que se refiere a la Legislación farmacéutica (25). En otras palabras, existen opiniones que apuntan que el Derecho Farmacéutico carece de autonomía de manera análoga a otras secciones de esta disciplina, como podrían ser el Derecho Aeronáutico, el Derecho Medioambiental, el Derecho Urbanístico, etc.

Siguiendo a González Pérez, el Derecho Farmacéutico se ocuparía de sistematizar las heterogéneas y versátiles normas jurídicas con objeto de ayudar a su comprensión y, *sensu stricto*, englobaría las disposiciones del Derecho Administrativo que regulan el sector farmacéutico.

González Pérez no deja lugar a dudas pues afirma que, debido a la fuerte intervención del Estado sobre la Farmacia, *«debe limitarse la expresión [de Derecho Farmacéutico] para designar aquella serie de normas que regulan la intervención administrativa en la farmacia»* (39). Sin embargo, el citado autor es consciente que el sector farmacéutico también está regulado por disposiciones que pertenecen a otras áreas del Derecho (*vid. infra*). Sin embargo, Sánchez De Vinuesa critica la visión estrictamente administrativista del citado autor, así como a la importancia que otorga a las autorizaciones administrativas, omnipresentes en toda su obra. Por ello, este último autor considera que el título correcto de la obra sería *«Derecho Administrativo sobre farmacia»* (40).

González Pérez afirmó que las normas que constituyen el Derecho Farmacéutico, en tanto que también forman parte del Derecho Administrativo no son accesorias, sino que resultan de obligado cumplimiento para los administrados (38); es decir, tienen el carácter de *ius cogens*. Este concepto nace con la evolución de los Tratados Internacionales. Este término hace referencia a aquellas disposiciones de carácter imperativo o normas perentorias del De-

recho Internacional (45-47). Una definición aceptada para este tipo de normas jurídicas internacionales es la siguiente: *«normas que no admiten acuerdo contrario, y que sólo pueden ser modificadas por una norma jurídica ulterior de Derecho Internacional General que tenga el mismo carácter»* (48).

Siguiendo a Toro, las disposiciones de *ius cogens* son normas imperativas que destacan por su *«alto grado de generalización de los preceptos expresados en ellos y son fundamentales y rectores para todas las demás normas jurídicas internacionales»* (49).

Para Casanovas y Rodrigo, de las normas imperativas se pueden desprender las siguientes notas esenciales: tienen como finalidad la protección de valores e intereses esenciales de la comunidad internacional; son de alcance general y de aplicación universal, resultan de obligado cumplimiento; generan efectos jurídicos de especial intensidad, debido a que son de rango superior con respecto a otras normas internacionales (47). Recapitulando, las normas de *ius cogens* imponen obligaciones a todos los Estados y, además, contraponen las normas de *ius dispositivum*, también designadas como normas de disposición o normas dispositivas.

Por otra parte, un sector doctrinal opina que el Derecho Farmacéutico se encuadra dentro del Derecho Administrativo (27,50,51), posición que nos parece coherente. A nuestro juicio, es momento de traer a colación las palabras vertidas por Gómez Caaño sobre este asunto:

*«la Ley [...] está comprendida con [...] lo que los administrativistas llaman el «bloque de la legalidad», que abarca [...] todas las normas que componen el Derecho Administrativo y que están relacionadas con el ejercicio farmacéutico y que no se opongan a la legislación general del Estado»* (24).

Poplawski, autor al que se atribuye la primera obra sobre esta materia en nuestro entorno —es decir, en la Unión Europea—, simplifica aún más las relaciones del Derecho Farmacéutico con las diferentes áreas que lo constituyen, y afirma que las disposiciones normativas que conforman el Derecho Farmacéutico forman parte del propio Derecho —en general— (52).

### 2.3.b. Derecho Sanitario

Numerosos autores, entre los que destacan, Blanque Rey y Valdés Burgui (53), Cabezas López (14, 39), del Castillo Rodríguez (50), Fuster Forteza (27) y González Pérez (39) opinan que el Derecho Farmacéutico se enmarca en el Derecho sanitario (50). Sin embargo, otro sector doctrinal (Faus y Vida) considera que el Derecho Farmacéutico podría englobarse dentro del Derecho Sanitario (36), pero no así el Derecho de los medicamentos, pues éstos últimos son *«unos bienes que se someten a un difícil equilibrio entre lo público y lo privado para garantizar que sean accesibles y asequibles para los ciudadanos»* (36).

La gran mayoría de autores, entre otros, González Pérez



y Escalante (38, 54), De Dios Viéitez y García De Enterría (55), FAUS y VIDA (36) atestiguan que la finalidad del Derecho Farmacéutico no es otra que la defensa de los intereses de la salud de la población o, en otras palabras, esta disciplina responde a la necesidad de proteger los intereses sanitarios de los administrados. Recordemos las palabras de Valverde López sobre este asunto:

«es, ante todo, para preservar la salud de los individuos por lo que la actividad Farmacéutica está sometida a reglas de derecho y si otras consideraciones, económicas, por ejemplo, se manifiestan, igualmente, en el derecho farmacéutico, es únicamente en segundo plano» (25).

Llegados a este punto, debemos recordar que nuestra Carta Magna contempla en el apartado 1 de su artículo 43 (BOE 311, de 29 de diciembre de 1978), el derecho a la protección de la salud como un principio rector de la política económica y social, ordenador del funcionamiento de los tres poderes del Estado. Además, el apartado 2 de dicho artículo otorga a los poderes públicos las competencias necesarias para adoptar las medidas preventivas que consideren oportunas para hacer efectiva la protección de la salud pública. A posteriori, el Tribunal Constitucional declaró que este derecho es de «importancia singular en el marco constitucional», lo que pone de manifiesto su especial relevancia en nuestro ordenamiento jurídico [véase el Auto del Tribunal Constitucional número 239/2012, de 12 de diciembre (Fundamento Jurídico 5)].

Sobre este asunto, afirma Vidal Casero que: «la preservación de la salud de los individuos es lo que motiva que la actividad Farmacéutica se encuentre sometida a reglas de derecho» y reitera que «el principio esencial que domina las reglas particulares de la legislación farmacéutica está regido por el interés supremo de la salud pública» (33, 34).

Finalmente, según del Castillo Rodríguez, el fin del Derecho Farmacéutico no es otro que la «conservación y la mejora de la salud pública» (50). En este sentido, Alba Romero ya postuló que el objetivo principal de la Farmacia es «la promoción, conservación y recuperación de la salud» (56).

## 2.4. Evolución en España

### 2.4.a. Evolución institucional

No es posible hablar de Derecho Farmacéutico ni tampoco de Legislación Farmacéutica sin reconocer el esfuerzo que se realizó desde las Facultades de Farmacia de las Universidades españolas, que se ocuparon del estudio del corpus normativo relativo al medicamento (19, 22, 24, 25, 39, 56–58, 58–77) y a la profesión farmacéutica en todas sus modalidades reglamentadas.

Efectivamente, en las Facultades de Farmacia españolas, desde finales del siglo XIX se imparten conocimientos de «Legislación Farmacéutica» en las enseñanzas universitarias de Farmacia. Inicialmente, estos conocimientos formaban parte de los programas

de las asignaturas de «Farmacia Práctica», «Farmacia Galénica». Sin embargo, en opinión de Del Pozo, el objeto de estudio de los aprendices de boticarios no es la Legislación Farmacéutica, sino que, en su lugar, se debería impartir docencia en materia de «Derecho Farmacéutico»; así lo puso de manifiesto en el Prólogo de la conocida obra de SUÑÉ (78), a la que nos referiremos más adelante. Sin embargo, es necesario recalcar que en el resto de los países de nuestro entorno también se ha optado por emplear el término de «Legislación Farmacéutica» para abordar el corpus normativo del sector relacionado únicamente con el medicamento.

Con independencia de la terminología utilizada, lo que resulta evidente es que la Legislación Farmacéutica no ha adquirido hasta la fecha un protagonismo claro en los Planes de Estudio de las Universidades españolas, como se pone de manifiesto en la legislación de la Unión Europea. Las enseñanzas universitarias de Farmacia deben incorporar una formación teórica y práctica en «legislación y, en su caso, deontología», a tenor del artículo 2.5 de la Directiva 85/432/CEE del Consejo, de 16 de septiembre de 1985, relativa a la coordinación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas para ciertas actividades farmacéuticas (DOCE L 253, de 24 de septiembre de 1985) —actualmente derogada—, así como del apartado 5.6.1 del Anexo 5 de la Directiva 2005/36/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 7 de septiembre de 2005, relativa esfuerzos condujeron a la publicación de la obra denominada «La redacción del prospecto: recomendaciones para mejorar su comprensión» (Madrid, 2007) (85).

En otro orden de cosas, fue en 2009 cuando Barranco Vela asumió la dirección de la Red internacional denominada *Pharmaceutical Law & Economics Network* (PHARMALEN), constituida por diversos especialistas en materia de Derecho Farmacéutico, tanto profesores de Universidad, como profesionales de la Administración pública y del sector privado. Los miembros de esta red dieron lugar a innumerables publicaciones, entre las que pueden destacarse dos Tesis Doctorales (83, 86), siete artículos de revistas académicas, diversos capítulos de libros (87–89), y contribuciones en congresos (90), etc.

Lamentablemente, la red internacional PHARMALEN han cesado su actividad, lo que pone de manifiesto la necesidad de impulsar tanto el Derecho Farmacéutico como la Legislación Farmacéutica desde otras instituciones. A nuestro juicio, sería interesante retomar las ideas formuladas a finales de los años ochenta del siglo anterior, de desarrollar una Sociedad Española de Derecho Farmacéutico (28). No obstante, debido a la dificultad para la consecución de tal fin, parece razonable la búsqueda de alternativas más simples. Es por ello, por lo que consideramos que la Asociación «Juristas de la Salud» juega un papel fundamental en la difusión del Derecho Farmacéutico en particular. Por una parte, por los propios motivos



que condujeron a la constitución de la citada organización en 1992, la promoción del Derecho Sanitario y de la salud. Y, por otra parte, por su imprescindible contribución a la generación y transmisión del conocimiento en relación con las áreas de su interés, el Derecho Sanitario y el Derecho Farmacéutico, a través de la celebración anual del Congreso «Derecho y Salud» —en 2021 se celebraría la XXIX edición—, la convocatoria —también con periodicidad anual— del Premio Derecho y Salud a los trabajos de investigación en materia de Derecho Sanitario y Derecho Farmacéutico y, muy especialmente, por la edición —desde el año 1993— de la revista DS: Derecho y Salud (76, 91–104), una fuente de información crítica y fidedigna imprescindible para juristas y profesionales sanitarios.

#### 2.4.b. Evolución bibliográfica

Como hemos anticipado, los medicamentos son uno de los compañeros más longevos del ser humano. No obstante, la regulación de su marco jurídico-administrativo es relativamente reciente, de hecho, la expresión de «*Derecho farmacéutico*» fue acuñada por POPLAWSKI en su obra titulada «*Traité de droit pharmaceutique*» (París, 1950) (52).

Bajo la misma rúbrica se publicó cinco años más tarde un suplemento a la citada obra pionera, con la colaboración de AUBY y COUSTOU (105). Sin embargo, debemos recordar que en territorio español, algún autor ya había empleado previamente la expresión de Derecho Farmacéutico (23).

Por citar una de las primeras publicaciones especializadas en Derecho Administrativo de las que tenemos constancia al término «*Derecho Farmacéutico*» se debe a Nieto García (106). El citado administrativista, al ocuparse de la normativa relacionada con las oficinas de farmacia en Alemania, hace mención hasta en tres ocasiones del citado término, no obstante, no llega a establecer una definición concreta.

En nuestro país, el primer trabajo del que tenemos constancia que fue publicado en 1956 bajo la rúbrica de «*Derecho Farmacéutico*» (27) se debe a Fuster Forteza. En la publicación citada, de fuerte carácter teórico, el autor establece unas definiciones sobre Derecho Farmacéutico, así como de sus objetos de estudio: medicamento y farmacia —como ciencia, arte y profesión—.

Otra de las publicaciones pioneras en esta materia tiene la autoría de Gómez Caamaño (24). Este autor realiza una revisión histórica y legal sobre la figura profesional del farmacéutico y su relación con la Administración del Estado. Sin embargo, como hemos indicado anteriormente, este autor no propone una definición de Derecho Farmacéutico, ni se ocupa del origen de esta disciplina.

Con lo cual, podemos afirmar que en nuestro país las obras pioneras sobre Derecho Farmacéutico se publicaron dos décadas después de la aparición de la obra de Poplawski. Pérez Fernández publicó la obra titulada «*Derecho farmacéutico español (legislación, doctrina y jurisprudencia)*» (Madrid, 1971), dividida en tres tomos

(26). El primer tomo versa principalmente sobre la ordenación farmacéutica, el régimen jurídico de las oficinas de farmacia, de los laboratorios farmacéuticos y de los almacenes distribuidores de medicamentos. Además, también incluye capítulos donde analiza los productos cosméticos, los medicamentos veterinarios, la publicidad de medicamentos, el comercio exterior, los colegios oficiales de farmacéuticos, etc. El segundo tomo examina las principales disposiciones del Derecho Administrativo Farmacéutico —tanto el aplicable en las oficinas de farmacia de titularidad privada, como en las instituciones estatales de interés en el sector— las disposiciones aplicables a las enseñanzas universitarias de Farmacia, la previsión farmacéutica, y finaliza con unos capítulos donde explora las disposiciones reguladoras de la «*óptica de anteojería*». El tomo final estudia el régimen jurídico de los medicamentos estupefacientes, la prestación farmacéutica de la Seguridad Social, las ordenaciones laborales farmacéuticas, y finalmente, los aspectos fiscales de interés en el sector farmacéutico.

En el Prólogo de la obra citada se justifica la necesidad de un texto específico de esta materia con las siguientes palabras:

«*Encontramos una legislación farmacéutica en constante y necesitada renovación, y es entonces cuando concebimos la idea de ampliar nuestras iniciales programaciones para llegar a este Derecho Farmacéutico. Consideramos que era preciso dar a vuestro Derecho, que había visto dilatadas desmesuradamente sus fronteras, una unidad, una conjunción y un sistema de que carecía. Era preciso poder ofrecer una visión panorámica de las diferentes ramas de una unidad jurídica y legal; de una unidad que había superado la infantil fase del repertorio legislativo*» (26).

Un año más tarde se publicó la obra «*Derecho farmacéutico*» (Madrid, 1972) de González Pérez, acompañada de una recopilación sistemática de la Legislación Farmacéutica efectuada por Escalante (38). La obra se divide básicamente en unos capítulos introductorios, seguidos de una serie de capítulos agrupados en cuatro libros que versan sobre: organización administrativa del sector farmacéutico, los laboratorios farmacéuticos, los almacenes de distribución, y las oficinas de farmacia. Y, finalmente, un repertorio legislativo del sector farmacéutico. Esta obra, aunque mucho menos extensa en contenidos que la anterior, resulta más práctica y aporta un análisis más profundo del corpus normativo. Es de justicia indicar que dos décadas después de la publicación de esta obra, su editor declaró que la denominación que debería haber otorgado a la misma no es «*Derecho Farmacéutico*», sino «*Derecho del medicamento*», pues argumenta lo siguiente:

«*Creo, en efecto, que el sintagma «Derecho Farmacéutico» proyecta sobre el público una idea —a todas luces errónea— de derecho corporativo, de derecho clasista, de derecho privilegiado [...] entiendo que es necesario objetivar este mal llamado Derecho Farmacéutico haciéndolo pivotar sobre una base objetiva, que es precisamente el medicamento*» (39).



En consonancia con lo expuesto en los párrafos precedentes, podemos afirmar que el primer Código de Derecho Farmacéutico es atribuido a De Dios Viéitez y García De Enterría (Madrid, 1991) (55), en cuya obra se agruparon las referencias normativas en cuatro bloques temáticos, relativos a la legislación farmacéutica fundamental, a la organización del Ministerio de Sanidad y Consumo (actualmente, Ministerio de Sanidad), a la prestación del servicio farmacéutico y, finalmente, al Código deontológico farmacéutico. Posteriormente, han sido frecuentes los códigos de Legislación Farmacéutica, a los que nos referiremos más adelante. Finalmente, el código de Derecho Farmacéutico más reciente ha sido publicado por la Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado (BOE) en colaboración con el despacho de abogados J&A Garrigues (1ª ed. Madrid, 2015; 2ª ed. Madrid, 2018 3ª ed. Madrid, 2019) (107–109).

En 1995 el Centro de Estudios de Derecho Europeo Farmacéutico y el Centro de Estudios para el Fomento de la Investigación (en adelante, Fundación CEFI) editaron la publicación titulada «Cuadernos de derecho europeo farmacéutico», todo un referente en el sector, que permitió la difusión del conocimiento de esta disciplina, definida por sus editores como «una publicación dedicada al estudio de los diferentes aspectos legales que conforman el estatuto jurídico de medicamento, enmarcado en todo momento en la órbita de Europa» (39). Esta publicación mantuvo una vigencia por un breve período —tres años— y contó con diez números, algunos de ellos monográficos (71, 73–75, 110), englobados en diez volúmenes. Hubo que esperar al ecuador del año 2002 para que la Fundación CEFI retomase la edición de la revista, desde entonces denominada «Cuadernos de derecho farmacéutico». Hasta la fecha, esta última publicación es de carácter trimestral y cuenta con más de setenta volúmenes publicados.

Desde el año 2004, desde la Asociación de Derecho Farmacéutico se organiza el curso online «Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales», que también ha sido publicado como obra colectiva y que cuenta, hasta la fecha con publicado tres ediciones (Madrid, 2005; Madrid, 2008; Madrid, 2014). En esta obra diferentes figuras relevantes del sector farmacéutico, entre los que se incluyen fundamentalmente funcionarios públicos, pero también profesionales del sector privado ofrecen respuestas a un centenar de cuestiones relacionadas con la legislación farmacéutica (20, 66, 67, 111–132). En cada reedición se han actualizado los distintos asuntos tratados, y se han introducido nuevos bloques temáticos, hasta el punto de que cada edición podría considerarse de una nueva obra, debido a las novedades en la legislación sectorial y la significativa extensión de su contenido. Sobre esta obra, afirma Valverde López «visualiza y concreta este extenso campo de la legislación farmacéutica, de forma ejemplar» (133).

En 2009 también se publica la obra «Derecho Farmacéutico Actual», coordinada por Sempere y Amarilla Gundín, en la que diferentes juristas realizan un estudio sobre aspectos tales como la distribución de medicamentos —incluyendo temas tan controvertidos como el derecho de los diferentes agentes implicados en el medicamento a suministrar estos productos (134), o la distribución paralela—, farmacovigilancia (135), la responsabilidad civil por la información sobre medicamentos, el concepto jurídico de medicamento y de productos afines (136), etc.

Ese mismo año SEUBA criticaba que, a pesar de los ya comentados esfuerzos realizados en el desarrollo de esta disciplina, «no existe un régimen legal homogéneo sobre los fármacos que responda a su rol esencialmente sanitario y que aglutine todas las normas que inciden sobre ellos» (137).

Como hemos comentado, desde el punto de vista académico algunos autores consideran al Derecho Farmacéutico como una rama dependiente del Derecho Sanitario (50). Por este motivo, no es extraño encontrar diversas obras sobre esta última temática que incluyan secciones o capítulos que tratan aspectos específicos de Derecho Farmacéutico. Por ejemplo, en «Manual de derecho sanitario» (1ª ed. 2006, 2ª ed. 2012) de Corbella i Duch (21,84), en el que realiza un análisis jurídico de la Ley del Medicamento de 1990 y de la Ley 29/2006, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios (en adelante, LGURMPS), respectivamente.

También deben destacarse, entre otras, algunas obras colectivas relacionadas con el Derecho Sanitario. La primera de ellas, denominada «Derecho y medicina: cuestiones jurídicas para profesionales de la salud» (Cizur Menor, 2009), contiene un capítulo cuya rúbrica responde a «Legislación Farmacéutica» (138), donde se describe de una forma detallada y con un orden admirable —en más de veinticinco epígrafes— el corpus normativo de la legislación que afecta a la actividad farmacéutica: la legislación farmacéutica estatal; el traspaso de funciones y servicios a las Comunidades Autónomas en materia de ejecución de productos farmacéuticos; las Leyes autonómicas de ordenación farmacéutica; la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios; la AEMPS; la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud; la normativa aplicable a los laboratorios farmacéuticos; el régimen de autorización de medicamentos —incluye un apartado específico para los procedimientos comunitarios—; el contenido de la ficha técnica o resumen de características del producto; la distribución de medicamentos; las oficinas de farmacia, la regulación de la prescripción, de la receta médica y del visado; la sustitución por el farmacéutico: las sustancias psicoactiva; las plantas medicinales; el control del dopaje en el deporte; la farmacovigilancia; los estudios posautorización; el uso compasivo de medicamentos, la publicidad de medicamentos —incluyendo la



regulación de la visita médica, las muestras gratuitas y la publicidad de medicamentos destinada al público en general—, y finalmente, la acción de cesación. Asimismo, en esta obra también se explora el régimen jurídico aplicable a la investigación clínica con medicamentos en seres humanos, en el capítulo titulado «*Los ensayos clínicos*» (139).

Más recientemente, se publicó el «*Tratado de Derecho Sanitario*» (Cizur Menor, 2013), dividida en dos volúmenes. Para nuestro interés, son especialmente relevantes los capítulos 53-59 del segundo volumen, donde se explora el concepto jurídico de los medicamentos (140), el tratamiento jurídico de la publicidad de los medicamentos de uso humano (141), el régimen jurídico de los ensayos clínicos (142) y de los medicamentos (143), la colaboración de las oficinas de farmacia con el Sistema Nacional de Salud (144), el régimen jurídico de la oficina de farmacia y de la farmacia hospitalaria (145), y la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud (146), respectivamente.

Finalmente, la obra más reciente sobre Derecho Farmacéutico fue coordinada por Faus y Vida (Madrid, 2017). Esta obra colectiva, en palabras de sus autores «*pretende cubrir una importante laguna existente en el estudio del régimen jurídico de los medicamentos de uso humano*», objetivo que consideramos más que cumplido, debido a la participación de numerosos expertos en la materia, así como a la variedad y profundidad de los temas tratados en el texto (36,147-162). La obra se divide en diez bloques temáticos. Los nueve primeros suponen de la actualización de una serie de cuestiones previamente estudiadas por el Derecho Farmacéutico. Sin embargo, el último nos resulta revolucionario, pues se ocupa de «*cuestiones transversales relacionadas en las actividades relacionadas con los medicamentos*», que previamente no habían tenido cabida en estos textos. Concretamente, se examina el Derecho de la competencia —*antitrust*— en Europa; la contratación y la protección de datos en el sector farmacéutico. Sin duda, consideramos que es una obra de referencia imprescindible para cualquier persona interesada en la materia que abordamos en este trabajo.

### 3. LEGISLACIÓN FARMACÉUTICA

#### 3.1. Concepto

Según Suñé el objeto de estudio de la Legislación Farmacéutica equivaldría al propuesto por un gran sector doctrinal para el Derecho Farmacéutico, es decir, la Legislación examina la normativa sectorial, así como de la doctrina y la jurisprudencia. En este orden de cosas define la Legislación Farmacéutica con las siguientes palabras:

«*Se ocupa del estudio de las normas legales que reglamentan el ejercicio de la profesión farmacéutica en todas sus modalidades.*

*También se ocupa, como preámbulo obligado, del conocimiento de los estudios farmacéuticos, y se complementa con el de las actividades parafarmacéuticas y con el de las normas deontológicas y prácticas del ejercicio profesional»* (78).

Esta definición de Legislación Farmacéutica es mantenida en las sucesivas reediciones de la obra citada (163).

Para Valverde López, la Legislación Farmacéutica es una disciplina que sistematiza las normas jurídicas que afectan a la actividad farmacéutica «*desde un punto de vista práctico*» (22), pues «*se limita a exponer simplemente el derecho positivo, sin más crítica ni consideraciones*» (22) o, en otras palabras: «*se limita a la recepción o al registro de datos, sin ejercicio de la crítica*» (22). Por tanto, para el citado autor, la enseñanza o docencia de esta disciplina, el docente adquiere un papel puramente pasivo. En esta línea también se han posicionado otros miembros destacados del ámbito universitario. Por ejemplo, Sánchez López de Vinuesa se refiere a la Legislación Farmacéutica como un concepto moderno que sirve para designar al «*Derecho como disciplina jurídica y ciencia Legislativa como fin e incluso como metodología investigadora*». Además, añade que tiene una función puramente descriptiva, y que «*constituiría un barniz informativo para las Facultades experimentales*» (40). Finalmente, el citado autor indica «*el "Derecho Ciencia" sería patrimonio de las Facultades de Derecho*» (40).

Por otra parte, siguiendo a Muñoz Calvo, para Folch Jou, la Legislación no es más que «*un conjunto de leyes*», mientras que el Derecho estudia el corpus legal, así como «*su aplicación de acuerdo con la facultad natural del hombre para hacer legítimamente lo que conduce a los fines de su vida*» (164).

González Navarro rechazó el uso del término «*Legislación Farmacéutica*» en favor del «*Derecho administrativo farmacéutico*», pues para este autor, «*la voz «legislación» tiene un sabor positivista que choca con mi íntima convicción*» (55) o, en otras palabras, la Legislación Farmacéutica, en sentido estricto, estudiaría exclusivamente las normas escritas, sin examinar otros aspectos de sumo interés para el Derecho Farmacéutico.

Vidal Casero expone que la Legislación Farmacéutica «*rige las instituciones administrativas de la Farmacia y que determina la competencia de las autoridades, en estas instituciones, así como los derechos y obligaciones de los particulares con ellas*» (33, 34).

Calvo Alonso y Sarrato definieron la Legislación Farmacéutica como una «*exposición sistemática y ordenada de las normas reguladoras de la actividad farmacéutica en todas sus facetas*» (165). En términos similares se postularon posteriormente otros miembros del sector académico, entre ellos, González Bueno, quien testifica que la Legislación Farmacéutica «*incorpora la exposición, sistemática y ordenada, de las normas reguladoras de la actividad farmacéutica en todas sus facetas*» (80).



En este orden de cosas, debe destacarse que Del Castillo Rodríguez define la Legislación Farmacéutica como «*el conjunto de las normas reguladoras de los medicamentos y de la actividad profesional farmacéutica en toda su extensión, expuesto de manera sistemática y ordenada*» (50).

González Bueno atestigua que la Legislación Farmacéutica es «*la reflexión documentada sobre los derechos y deberes de los farmacéuticos, esto es, como profesionales sujetos a derecho, no como creadores de él*» (166) y, explicita la complementariedad del Derecho Farmacéutico con esta disciplina. En palabras de este autor: «*Esta interpretación no obvia la visión jurisprudencial, en los casos en que sea oportuno, tampoco excluye la búsqueda de soluciones en el pasado, ni evita el estudio del Derecho comparado, sólo descarta el proceso técnico que explica las razones conducentes a la elaboración de la norma jurídica, los problemas lógicos (dinámicos y sistemáticos) del propio sistema jurídico*» (166).

Juberías Sánchez, indicó el 18 de enero de 2019 que la Legislación Farmacéutica es el «*marco en el que se van a desarrollar todos los aspectos relacionados con la producción, distribución y fabricación de los medicamentos*», durante el acto de inauguración del Ciclo de Conferencias del año 2019 del Centro Militar de Farmacia de la Defensa de Colmenar Viejo, organizadas por la Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia.

### 3.2. Evolución bibliográfica

#### 3.2.a. Obras destinadas a la exposición y análisis de textos normativos

Siguiendo a Muñoz (51), la historiografía legislativa farmacéutica tiene su origen *ab antiquo*, concretamente, en el siglo XIII, con una sucesión de dispensas, privilegios y pragmáticas que regulan tanto los derechos como las obligaciones de los boticarios, así como las obras de Antonio De Aguilera o Miguel Martínez De Leache. Sin embargo, atribuye a Eugenio MUÑOZ la primera obra de Legislación Farmacéutica, publicada bajo la denominación acertada de «*Recopilación de las Leyes, Pragmáticas Reales, Decretos y acuerdos del Real Protomedicato*» (Valencia, 1751) (167).

Unos años más tarde, Cuesta y Armiño edita una obra en cuatro volúmenes bajo el título «*Medicina, cirugía, farmacia*» (Madrid, 1892), en cuyo volumen uno, bajo la rúbrica de «*legislación sanitaria*» se limita a exponer el articulado de la Ley Orgánica de Sanidad de 28 de noviembre de 1855, sin incorporar algún comentario crítico a la citada norma jurídica (168).

La obra de Oyuelos y Pérez denominada «*Farmacia: derecho administrativo, civil, penal y procesal y jurisprudencia del Tribunal Supremo referentes a esta materia*» (Madrid, 1894) recoge una serie de disposiciones legales y jurisprudenciales en materia de Farmacia y beneficencia (169). Aunque gozó de una influencia

significativa en los medios legislativos sanitarios, según Muñoz la obra adolece de ser puramente descriptiva, así las cosas, no es de extrañar que la citada autora destaque su «*escaso sentido crítico al tocar la sanidad en general y la beneficencia en un contexto puramente formativo*» (51).

Cuesta y Ckerner y Cuesta y Armiño publicaron un interesante compendio normativos de disposiciones legales en materia de dos disciplinas sanitarias: Farmacia y Medicina, bajo el ostentoso título «*Código médico-farmacéutico español o Recopilación de leyes, reglamentos, reales órdenes y disposiciones vigentes, relativas al ejercicio de la medicina y de la farmacia acompañadas de los más precisos comentarios, aclaraciones, modelos e instrucciones para su más acertado cumplimiento*» (Madrid, 1879) (170). A nuestro juicio, fue una obra imprescindible por su eminente utilidad para el ejercicio profesional de médicos y boticarios. Los autores ya manifestaron en el capítulo introductorio la heterogeneidad de la Legislación Farmacéutica, en los siguientes términos:

«*Las numerosas piezas se hallan diseminadas y disgregadas unas de otras, ó bien monstruosamente agrupadas en diferentes, inconexas y exiguas agrupaciones, que hacen poco menos que imposible su acertada aplicación, aun suponiendo en todos el más sincero deseo de conocerlas y utilizarlas*» (170).

A nuestro juicio, lamentablemente estas opiniones todavía serían válidas hoy en día, aún con el transcurso de los siglos. En este orden de cosas, no cabe ninguna duda de la necesidad de disponer de códigos actualizados en numerosos sectores regulados por la Administración Pública, como es el farmacéutico. A lo largo de este trabajo de investigación, como no podría ser de otra manera, citaremos los compendios de legislación farmacéutica más actualizados para su consulta, en tanto que tienen una colosal utilidad práctica para los profesionales sanitarios y también para los juristas.

Debemos admitir que una de las publicaciones inaugurales de las que tenemos constancia en esta materia fue generada bajo la pluma de un jurista, y no por un farmacéutico. Nos referimos, efectivamente a la obra de Malato Yuste titulada «*Legislación Farmacéutica: el farmacéutico, la farmacia, los específicos y la venta al público*» (Madrid, 1917; reimpresso en Madrid, 1925) (171), en la que realiza un análisis de la legislación que afectaba a los farmacéuticos con vistas a facilitar el cumplimiento de la regulación vigente en aquel momento. Tan sólo por mencionar las principales disposiciones normativas del ordenamiento jurídico español relacionadas con el sector farmacéutico de principios del siglo XX, podemos citar, entre otras, la Ley Orgánica de Sanidad de 28 de noviembre de 1855, declarada como «*fundamental en la historia del derecho sanitario español*» por Suñé Arbussá (172); el Real Decreto de 18 de abril de 1860, por el que se aprueban las Ordenanzas



para el ejercicio de la profesión de farmacia, comercio de drogas y venta de plantas medicinales; y, finalmente, el Real Decreto, de 12 de enero de 1904, que aprueba la Instrucción General de Sanidad.

En el prólogo de la obra citada Rodríguez y González reconoce que la Legislación Farmacéutica es bastante antigua «*en sus partes esenciales*» (171). No es para menos, pues bien es sabido que en la Antigua Mesopotamia ya existía una regulación de las profesiones sanitarias en el Código de Hammurabi (f.l. 1700 a.C.). Y, sin necesidad de remontarse a los orígenes de la Humanidad, entre las disposiciones normativas relacionadas con el ámbito farmacéutico, también pueden mencionarse las Ordenanzas medicinales de Federico II de Hohenstaufen del siglo XIII, o acaso, las Farmacopeas surgidas en el Renacimiento.

Macario Blas y Manada editó dos ediciones de un amplio compendio legislativo que tituló «*Legislación de Farmacia vigente en España*» (Madrid, 1925; Madrid, 1935) (173, 174). Uno de sus sucesores, BLAS ÁLVAREZ, además de colaborar en la segunda edición de la obra citada, también se ocupó de editar la tercera y última edición (Madrid, 1949) (175). Asimismo, también se publicó un «*Apéndice, 1 de enero de 1949 a 31 de agosto de 1954 de Legislación de Farmacia vigente en España*» (Madrid, 1954) (176), donde además de recoger las normas del sector farmacéutico, también se incorporó jurisprudencia que podría ser de interés a los farmacéuticos tanto en su vertiente sanitaria como empresarial. La popularidad de esta obra puede justificarse por su oportuno orden interno, pues los textos legales se ordenan tanto por orden cronológico como por materias, por ejemplo, sustancias tóxicas, sueros y vacunas, especialidades farmacéuticas, productos opoterápicos droguería, etc.

Francisco Bustamante Romero editó un compendio de legislación bajo el título de «*Legislación Farmacéutica*» (Madrid, 1930) (177). En palabras del propio autor, su obra no era más que «*la reproducción textual de mis notas cuidadosamente ordenadas*» (177), y fue publicada con la finalidad de ofrecer al colectivo farmacéutico «*orientar y completar sus informaciones sobre las disposiciones vigentes*» (177), que comprendían desde el Reglamento para la Subdelegación de Sanidad interior de Reino (1848) hasta el Reglamento Provincial sobre la Restricción de Estupefacientes (1930).

Jesús Antich Gil, junto a Fuster Forteza, editó la obra «*Legislación Farmacéutica y relacionada con todos los aspectos del ejercicio profesional*», compuesta de dos volúmenes, publicados en Palma de Mallorca en los años 1944 y 1950, respectivamente (178, 179). En el primer tomo se incluyen las disposiciones vigentes hasta el 31 de diciembre de 1943. Por su parte, el segundo contiene la legislación y jurisprudencia desde el 1 de enero de 1944 hasta el 31 de diciembre de 1949 y, asimismo, también contiene unos utilísimos índices de materias y cronológico desde el año 1860, referentes a los dos tomos de la obra. Los autores citados se ocuparon de

recopilar un gran número de disposiciones normativas en materia de Farmacia, pues como se deduce del propio título de la obra, incluyeron las normas de carácter sanitario, profesional, laborales, financieras, etc.

Campins De Codina presentó una memoria para optar al título de doctor en Farmacia por la Universidad Central en 1946 bajo el título de «*Legislación farmacéutica del siglo XIX: estudio histórico-crítico de la misma, examinada desde los tiempos actuales y en relación con las características que presenta la Farmacia en España*» (Madrid, 1946) (180), donde examina las disposiciones normativas relacionadas con la Farmacia durante el citado período. Esta obra fue reeditada cuatro años después bajo una denominación simplificada: «*Legislación farmacéutica del siglo XIX: estudio histórico-crítico*» (Madrid, 1950) (181).

La obra de Vicario Peraita denominada «*Legislación sanitaria de Farmacia*» (1963) (182), completada con un apéndice con las actualizaciones emergidas entre 1965 y 1968 (Salas de los Infantes, 1968) (183), no es sino una ampliación de su obra «*Compendio de Legislación sanitaria*» (1.ª ed. 1961; 2.ª ed. 1965, reimpresa en 1968) (184, 185) aplicada al campo de interés para los farmacéuticos. Su obra se estructura en un total de ciento veinticinco epígrafes donde comenta las disposiciones normativas del sector farmacéutico, e incorpora un breve apartado sobre jurisprudencia. Su obra de legislación sanitaria fue actualizada en seis apéndices bajo la rúbrica «*Apéndice conjunto de Compendio de Legislación Sanitaria...*» (Salas de los Infantes, 1969; Salas de los Infantes, 1970; Salas de los Infantes, 1972; Salas de los Infantes, 1973; Salas de los Infantes, 1974; Salas de los Infantes, 1975) (186–191) en el que incluía las actualizaciones periódicas de la legislación aplicable a los veterinarios, ayudantes técnicos sanitarios y, como no podía ser de otra manera, también al ámbito farmacéutico.

Salazar Culi también editó una obra sobre esta materia, «*Compendio de Legislación Farmacéutica*» (Barcelona, 1962) (192), donde se ocupó de la normativa sectorial, entre ellas, la regulación laboral del farmacéutico, la normativa del seguro de enfermedad, la aplicación del código penal en el sector farmacéutico —la responsabilidad criminal—, el régimen jurídico de los colegios profesionales de farmacéuticos, la reglamentación de las enseñanzas universitarias de farmacia, y también dedicó algunas páginas a la regulación de las antiguamente denominadas «*especialidades farmacéuticas*» y las peculiaridades de la normativa en materia de estupefacientes.

Asimismo, Trullenque Puga publicó una recopilación «*parcial y limitada*» (193) y cronológica de «*lo más importante y de uso cotidiano*» (193) de la Legislación Farmacéutica bajo el título de «*Legislación farmacéutica española...*» (Madrid, 1968), destinada, como no podía ser de otra manera, a todo el colectivo farmacéutico,



pues cita como destinatarios de esta obra explícitamente tanto a los farmacéuticos titulares, a los farmacéuticos que ejercen por cuenta ajena, como a los universitarios. Esta obra se divide en dos partes bien diferenciadas, la primera destinada a las normas de carácter sanitario; seguida de otra de recopilación de la normativa en materia de Derecho Laboral, de interés en la oficina de farmacia.

Bonal De Falgàs (1933-2005) y Sánchez Sobrino en su obra «*Legislación y farmacia*» (Madrid, 1997) (194) exponen la regulación del ámbito farmacéutico en torno a la Ley del Medicamento de 1990. Uno de los aspectos más significativos de este texto es la inclusión de un capítulo dedicado a la calidad en los servicios de inspección farmacéutica, pues ha sido un aspecto ignorado en las obras precedentes.

### 3.2.b. Manuales docentes/didácticos

López García elaboró dos ediciones de una obra bajo la rúbrica «*Legislación Farmacéutica*» (Madrid, 1935; Madrid, 1942) (23,195) con el objetivo principal de constituir una guía que facilitase el estudio de los farmacéuticos que ansiaban ingresar en el Cuerpo de Inspectores farmacéuticos municipales a través de un sistema de oposiciones. Aunque este farmacéutico reconoce que su obra también sería de utilidad para todo profesional farmacéutico en diversos ámbitos de la profesión, acaso por incorporar un suplemento de normativa adicional de interés para el mismo. En vista de que apenas se localizan críticas a la legislación, sino puntuales y breves comentarios a la misma, consideramos que este autor adolece de exageración en el prólogo, donde manifiesta lo siguiente:

«*No hemos querido reducir nuestra labor a la escueta y árida relación de las disposiciones legislativas comprendidas por cada tema; en varios casos, nos permitimos interpretarlas, aleccionados por nuestra larga experiencia interpretativa; en otros, las comentamos, para evidenciar su improcedencia, su incumplimiento o su ineficacia*» (195).

José María Suñé Arbussá (1928-2017) realizó un interesante análisis historiográfico de la evolución de la legislación farmacéutica durante los siglos XVII–XX (172). Sin embargo, su mayor contribución a la Legislación Farmacéutica ha consistido en la publicación de un total de once ediciones de su obra «*Legislación farmacéutica española*» (1ª ed., 1966, 2ª ed. 1969, 3ª ed. 1971, 4ª ed. 1976, 5ª ed. 1978, 6ª ed. 1981, 7ª ed. 1984, 8ª ed. 1987, 9ª ed. 1990, 10ª ed. 1994, 11ª ed. 1997) (78, 163), que se complementó con dos suplementos publicados en los años 2000 y 2001.

Desde la novena edición de la obra de Suñé, figuraría como coautora Bel Prieto. Ciertamente, faltan las palabras para hacer una descripción justa de esta obra, pues durante varias décadas ha cubierto un vacío bibliográfico en distintas generaciones de farmacéuticos, no sólo aprendices de Farmacia, sino también de profesionales y facultativos, pues de una manera asequible para

personas con formación eminentemente científica, en esta obra se aúnan correctamente el análisis de las disposiciones normativas junto con opiniones doctrinales y breves apuntes jurisprudenciales. No en vano afirmó Del Pozo Carrascosa precisamente en esta obra que el Derecho Farmacéutico, y no la Legislación Farmacéutica debe ser el objeto de estudio de los estudiantes de Farmacia (78).

González Bueno publicó su «*Manual de legislación farmacéutica*» (1ª ed. 1994; 2ª ed. 1999, 3ª ed. 2004) (80,196,197) con objeto de acercar a los estudiantes universitarios de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid sobre esta disciplina, así como la actualización de los profesionales. Sobre este asunto, Puerto Sarmiento explicó, en la presentación de la primera edición de este Manual, que «*El del Dr. Suñé es un tratado imprescindible para alumnos y profesionales, pero su distribución comercial en Madrid no ha sido nunca la adecuada*» (1).

González Bueno, en colaboración con Puerto Sarmiento adaptó los contenidos en la obra titulada «*Compendio de historia de la farmacia y legislación farmacéutica*» (Madrid, 2011) (166). Actualmente, el «*Manual de legislación farmacéutica*», en colaboración con del Castillo Rodríguez sigue actualizado (4.ª ed. 2017; 5.ª ed. 2019, 6.ª ed. 2020) (198–200), eso sí, con un menor número de unidades didácticas. En la cuarta edición del Manual se han omitido los temas referentes a productos que sin ser medicamentos gozan de un régimen jurídico especial por sus implicaciones en la salud de las personas y están sometidos a ciertos controles por las autoridades sanitarias, como son los productos cosméticos. Sin embargo, en la quinta edición de Manual se dedica un capítulo a los productos sanitarios. En la sexta edición de la obra se incorpora como autora González Leonor, y se incluiría un capítulo destinado al estudio de la distribución de medicamentos de uso humano de fabricación industrial. Nótese que la reducción del contenido del citado texto de naturaleza didáctica responde a las exigencias curriculares establecidas para los estudios del Grado en Farmacia, establecidos en la Directiva 2005/36/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 7 de septiembre de 2005 (*vid. supra*).

### 3.2.c. Códigos

Con independencia de los Códigos de Derecho Farmacéutico, de los que nos hemos ocupado anteriormente, también se han publicado códigos en cuya rúbrica figura «*Legislación Farmacéutica*». Nos ocuparemos, pues, a continuación, de estos últimos.

La patronal de la industria farmacéutica innovadora de nuestro territorio, Farmaindustria, en el marco de su programa de actuaciones, con el fin de «*facilitar el conocimiento y correcta práctica de la normativa jurídica que condiciona la actividad del Sector industria*» (201) se ocupó de refundir y ordenar la denominada *Legislación Farmacéutica* en un total de ocho capítulos en función de la materia a tratar (v. gr., oficinas de farmacia, almacenes de medicamentos, prescripción y dispensación, etc.) en las dos ediciones de



la obra «*Legislación Española del Medicamento*» (Madrid, 1991; Madrid, 1994) (201, 202). Posteriormente, un «*Suplemento...*» (Madrid, 1996) ofrecía una actualización de la normativa sectorial aparecida entre los años 1994 y 1995 (203). Desde entonces, Farmaindustria no ha vuelto a participar en la elaboración de una obra o suplemento de este calibre.

Tras la publicación del primer «*Código de Derecho Farmacéutico*» en 1991 han sido frecuentes los compendios de normas de Legislación farmacéutica, debido principalmente al amplio número de disposiciones normativas y a su prácticamente constante actualización en este sector. Este hecho ha sido tachado como un «*vaivén legislativo inaceptable*» por Gillard López (204). En esta línea, en el primer cuarto de siglo, Blas y Manada argumentaba que: «*Exponer la legislación vigente del ejercicio de la Farmacia, es tarea que requiere un plan profundamente meditado, porque existen tantas y tantas disposiciones que se hace difícil la consulta en un momento dado sobre un punto concreto y es preciso que el Profesor pueda darse cuenta de sus deberes y derechos para cumplir su difícil cometido en cuestiones de tanto interés, por estar relacionadas con la salud pública*» (173).

Más recientemente, Suñé Arbussá opinó que, debido al volumen y continua actualización de la legislación sectorial, resulta utópico que el farmacéutico esté continuamente actualizado en esta materia (165).

En otro orden de cosas, a nuestro juicio, una de las principales novedades de las obras «*Legislación farmacéutica: estatal, de las Comunidades Autónomas y de la Unión Europea*» (205) (Sevilla, 2001) y «*Legislación farmacéutica actualizada: año 1995*» (Madrid, 1995) (206) es la inclusión de disposiciones normativas relativas al «*Derecho alimentario*» dentro de una obra de legislación farmacéutica.

Asimismo, también es imprescindible citar la obra editada por Calvo Alonso y Sarrato Martínez, «*Código de legislación farmacéutica española*» (165), así como el código de Legislación Farmacéutica más reciente hasta la fecha, editado por Alonso Ureba (207).

Por otra parte, algunos autores se han ocupado de recopilar las normas de áreas muy concretas del sector farmacéutico, entre las que destacamos el ámbito de la farmacia hospitalaria, la oficina de farmacia, industria farmacéutica, como examinaremos a continuación. Además, la propia Comisión de las Comunidades Europeas ha publicado en diversos volúmenes las normas sobre medicamentos de la Unión Europea (208,209). En el ámbito de la farmacia hospitalaria, señalamos como un trabajo introductorio — a fin de obtener una visión general— el capítulo relacionado con la «*Legislación*» en la obra monográfica «*Farmacia Hospitalaria*» editada por Bonal De Falgàs y Domínguez-Gil Hurlé (210). Sin embargo, para profundizar en estos aspectos, destacamos la obra

«*Compilación de legislación en farmacia hospitalaria*» (Madrid, 1993; Madrid, 1994) (211, 212), editada por Suñé Arbussá y Bel Prieto, en colaboración con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, destinada a acercar la regulación de la farmacia de las instituciones hospitalarias a los farmacéuticos en siete apartados muy prácticos. Además, en la primera edición, dividida en dos tomos, optaron por la publicación de la obra en formato de hojas intercambiables con el fin de facilitar la actualización de la normativa. Sin embargo, esta iniciativa apenas tuvo éxito, pues en la siguiente edición, en vista de la significativa reforma del corpus legal, se decidió optar por la edición de esta obra en un solo tomo y en otro tipo de soporte. Más recientemente Ramón Albert publicó una obra completísima ordenada en tres volúmenes para facilitar su manejo, titulada «*Gestión y legislación en farmacia hospitalaria*» (Madrid, 2011) (213).

En el ámbito de la oficina de farmacia encontramos un gran número de obras dedicadas a la legislación que afecta a estas empresas de capital privado, pero de interés público. Algunas de las obras que examinan el régimen jurídico de las oficinas de farmacia han sido citadas previamente, entre ellas, destacamos las relacionadas con el Derecho Farmacéutico publicadas por Pérez Fernández (26), González Pérez y Escalante (38), o Vidal Casero (33, 34). Asimismo, deben destacarse dos obras publicadas por sendos administrativistas, Villalba Pérez (81) y Pérez Gálvez (82), así como la obra denominada «*La oficina de farmacia: legislación estatal y autonómica*» (Barcelona, 2007) de Carmona i Cornet (214). Finalmente, se han publicado otras obras de reducido valor que, en nuestra opinión, no merecen mayor extensión en sus comentarios (215, 216).

En relación con las obras de Legislación Farmacéutica aplicable a la industria farmacéutica, sin perjuicio de la información facilitada por las autoridades competentes (AEMPS), también son de utilidad las obras editadas por la patronal nacional de la industria farmacéutica, Farmaindustria (217, 218).

Por otra parte, debemos destacar que con independencia de los Códigos de Legislación Farmacéutica y de las obras dedicadas a esta disciplina, debido a la relación entre el Derecho Farmacéutico y el Derecho Sanitario —que hemos examinado previamente—, no resulta extraño que en algunos códigos de Derecho Sanitario han incluido secciones donde han recopilado la legislación farmacéutica. Por ejemplo, en aquellos editados por Sarrato Martínez (219) y Martínez-Pereda Rodríguez (220).

Es más, el Código coordinado por Sánchez Fierro, titulado «*Regulación sobre farmacia y otros establecimientos sanitarios...*» (Madrid, 2007) (221), constituye un volumen de un amplio *Código de Derecho Sanitario*. De esta última obra, debemos destacar la presencia apartados dedicados a la jurisprudencia, así como a la regulación de la inspección farmacéutica, y de la farmacia militar.



### 3.2.d. Otras obras

Nazario Díaz López presentó en su acto recepción como académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia un discurso denominado «*Análisis elemental y comparado de legislación farmacéutica nacional y extranjera*» (Madrid, 1949), en el que realizó un interesante análisis de la normativa reguladora de la profesión farmacéutica y de los medicamentos en diferentes Estados de todo el globo terráqueo (222).

Además de las obras citadas a lo largo de los párrafos precedentes, en las que se examina de forma general la Legislación Farmacéutica, también existen textos en los que se analizan aspectos específicos de la legislación farmacéutica. Por ejemplo, la normativa de la Unión Europea sectorial ha sido tratada extensamente por algunos autores dedicados al sector farmacéutico, entre ellos, Alba Romero (56) y Valverde López (19, 68, 70-72, 74).

Por otro lado, como hemos comentado previamente, Villalba Pérez (81) y Pérez Gálvez (82) se han ocupado del estudio del régimen jurídico de las oficinas de farmacia y de la ordenación farmacéutica.

Además, por su indudable utilidad práctica para los juristas, también consideramos oportuno citar la obra «*Formularios de Derecho sanitario y farmacéutico*» (Madrid, 2008) (223) de Sarrato Martínez, en la que se ofrece una relación ordenada de formularios relacionados con el Derecho procesal, los procedimientos administrativos de responsabilidad patrimonial, así como el ejercicio de los derechos de los pacientes en el sector sanitario.

Por otra parte, numerosos juristas han profundizado en las diversas facetas del Derecho Farmacéutico, contribuyendo indudablemente a su desarrollo. Veamos más concretamente algunos ejemplos. Ballesteros Pomar se ha ocupado de la aplicación de la contratación pública de los medicamentos (224, 225); Bombillar (83) y Sarrato (42) han analizado pormenorizadamente el régimen jurídico-administrativo de los medicamentos; De La Quadra Salcedo (226), García Vidal (227), e Iráculis Arregui (228, 229) han estudiado el régimen de la publicidad de los medicamentos de uso humano de fabricación industrial; Doménech publicó una excelente obra monográfica sobre la vigilancia posautorización (farmacovigilancia) de los medicamentos (230); Dorrego De Carlos se ha ocupado especialmente de los conflictos relacionados con la dispensación —y concretamente, de la sustitución— de medicamentos de uso humano (231-233); Fatás Monforte ha explorado la legitimidad de las medidas relacionadas con la racionalización del gasto público farmacéutico (234-236); Faus Santasusana se ha ocupado, entre otros asuntos, del concepto jurídico del medicamento (237, 238) y de los conflictos relacionados con la sustitución de medicamentos (239-244); Jausás Farré ha explorado especialmente la fijación del precio de los medicamentos (245-247); Lobato

García-Miján (110, 248-250) y Montañá Mora (251-255) han estudiado con profundidad las patentes en el sector farmacéutico; Moliner Bernades ha analizado el empleo de los medicamentos en condiciones no autorizadas en la ficha técnica —o resumen de las características del producto— (256, 257); Otero García (258) y Antón Juárez (147) han explorado el comercio exterior de medicamentos; Sánchez Fierro se ha ocupado del régimen jurídico de los medicamentos biosimilares (259-261); Vida Fernández se ha ocupado especialmente del estudio de la financiación pública de los medicamentos, la fijación del precio industrial, así como del régimen jurídico de la prestación farmacéutica (119, 127, 151, 262-265).

## 4. GENERACIONES DE NORMAS QUE AFECTAN AL MEDICAMENTO

Siguiendo a Dukes, en el desarrollo de la legislación farmacéutica de la Unión Europea podemos distinguir dos períodos bien diferenciados (266). Una primera etapa que denominó «*pre-histórica*», que se desarrolló hasta mediados del siglo XIX (1850-1890), en la que se aprobaron normas que regulaban aspectos muy concretos sobre el ámbito de actuación profesional del farmacéutico. Por otra parte, una segunda etapa o «*histórica*», a su vez, admite distintas subdivisiones. Una primera etapa, desde mediados del siglo XIX hasta la mitad del siglo XX, donde se aprobaron determinadas normas que regulaban aspectos generales del sector farmacéutico, pero que fueron totalmente ineficaces para el desarrollo de la industria farmacéutica —tal y como la conocemos hoy el día—, llegando a poner trabas difíciles para la industrialización del medicamento. Y una etapa posterior, iniciada durante las primeras décadas del siglo anterior, por ejemplo, en los Estados Unidos de América en 1908, que surgió como consecuencia de la industrialización y el desplazamiento de las funciones de fabricación y abastecimiento de los medicamentos desde las boticas hasta los laboratorios farmacéuticos de titularidad privada. En esta última etapa, tanto el legislador nacional, como la doctrina y el sector académico han acordado distinguir tres «*generaciones*» de leyes del medicamento en los países desarrollados.

### 4.1. Primera generación

La primera generación de estas normas jurídicas obligaría a los administrados a exponer las garantías de calidad y de seguridad de los medicamentos, sin necesidad de demostrar la eficacia de éstos. En otras palabras, las autoridades regulatorias permitían comercializar medicamentos siempre que se demostrase que estos no resultasen perniciosos para la salud.

Siguiendo a Cabezas López, la Legislación Farmacéutica surgió en Europa en el siglo XIX, considerándose las Ordenanzas de Farmacia de Carlos IV en el año 1800, la primera norma jurídica



española reguladora de la actividad farmacéutica (14). Esta autora considera que las normas relacionadas con la Farmacia promulgadas con anterioridad no regulan propiamente la profesión farmacéutica, sino que constituyen un régimen sancionador de las infracciones que los farmacéuticos pudiesen cometer durante su ejercicio y, además, se encuentran dispersas a lo largo de diferentes Códigos (14).

Afirma Angell que, en el año 1906, en Estados Unidos de América., a pesar de la promulgación de la *Pure Food and Drug Act*, norma jurídica que impuso, entre otras obligaciones, la indicación de la presencia y cantidad de ciertas sustancias peligrosas —por ejemplo, alcohol y sustancias fiscalizadas como opiáceas— en los medicamentos, así como la prohibición de declaración de afirmaciones falsas en el etiquetado de los mismos, «*podía venderse cualquier cosa como cura milagrosa y la consigna era caveat emptor*» (267).

Los protagonistas de esta regulación eran el farmacéutico, que preparaba los medicamentos de forma artesanal en su botica. Según los expertos, a esta primitiva generación pertenecerían todas las disposiciones normativas publicadas hasta 1960, es decir, las normas autorizadas antes del estallido de la «*Catástrofe de la Talidomida*».

La talidomida fue comercializada y prescrita desde los años cincuenta hasta aproximadamente quince años después como un hipnótico seguro, y como el mejor remedio para tratar los mareos y las náuseas en las mujeres embarazadas. Nada más lejos de la realidad. Se trata de una sustancia con propiedades teratogénicas, es decir, produce efectos adversos en la descendencia. Concretamente, la talidomida fue responsable del nacimiento de ocho mil niños sin extremidades, superiores e inferiores, en Europa, y ocasionó malformaciones en aproximadamente veinte mil niños en todo el mundo. A este terrible efecto se le conoce con el nombre de focomelia. Es por este motivo, que Jara califique a este fármaco con el adjetivo de «*Holocausto*» (268).

Debe destacarse que, aunque en 1961, Widuking Lenz apuntó, en una reunión de pediatras, la relación de asociación entre las malformaciones congénitas en neonatos y el consumo de talidomida por parte de sus progenitoras, y que este autor volvió a insistir en esta asociación en un escrito publicado en la revista *Lancet* un año más tarde, en España la talidomida no fue retirada en 1963. En otros entornos regulatorios, por ejemplo, el estadounidense, podría destacarse la *Food, Drug and Cosmetic Act* (Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos) aprobada en 1938 tras la catástrofe generada por el elixir de sulfanilamida que incluyó dietilenglicol como excipiente. Por citar otros ejemplos, puede indicarse que en Túnez la regulación de los medicamentos se inició en 1942 (269), en Uganda en 1952, cuatro años más tarde en los Países Bajos, y en Chipre en 1959.

En septiembre de 1937 se inició la comercialización de dicho medicamento, y varias semanas después se habían notificado más de cien muertes de pacientes a los que se había administrado ese medicamento, que se administraba fundamentalmente en la población pediátrica, debido a las propias características de la formulación —presentado en forma líquida con sabor a frambuesa—. Debido a la relevancia de estos acontecimientos, Harold Cole Watkins, quien lideró el proceso de desarrollo del citado medicamento, se suicidó unos meses más tarde (270). Sobre esta masacre apunta Goozner:

«*A nadie se le ocurrió someter el brebaje a pruebas de seguridad antes de sacarlo al mercado*», lo que ocasionó que «*a las pocas semanas de la comercialización inicial del medicamento ya habían muerto más de cien personas, la mayoría niños*» (271).

Nótese que los elixires son formas farmacéuticas líquidas, de carácter hidroalcohólico, destinadas a ser ingeridas, en cuya composición pueden incluir edulcorantes, colorantes y aromatizantes (272). No obstante, no pueden contener dietilenglicol. Por tanto, desde el punto de vista de la formulación, dicho medicamento no era un elixir, hecho que motivó que la *Food and Drug Administration* realizase una retirada parcial de algunos lotes de dicho medicamento. En nuestra opinión, podría ser clasificado como un jarabe sin azúcar, en el que se ha empleado un polialcohol como vehículo.

#### 4.2. Segunda generación

La segunda generación de normas del medicamento se iniciaría tras la catástrofe provocada por la talidomida, de ahí, que esta generación de normas también reciba la denominación de leyes post-talidomida (42,83). La relevancia de la catástrofe ocasionada por la talidomida se pone de manifiesto, además, por el elevado número de litigios relacionados con la responsabilidad del laboratorio Grünenthal, titular de la autorización de comercialización se ha mantenido activos hasta fechas muy recientes (77, 273). En palabras de Shah:

«*La catástrofe de la talidomida supuso un punto de inflexión en la expansión de la industria farmacéutica. Aunque el escándalo reveló a las claras lo absurdo que era confiar a unas empresas farmacéuticas lucrativas y sujetas a una normativa muy laxa la tarea de preservar la salud pública, la legislación a que dio lugar no exigió que la industria se reorientara en aras de la buena salud de la sociedad*» (274).

Nótese que, en la actualidad la talidomida es un fármaco de uso hospitalario empleado en condiciones de uso compasivo para el tratamiento de cierto tipo de mielomas (mieloma múltiple) y de la lepra (275). Si bien en España no hay ningún medicamento autorizado con este principio activo —destacar que sigue comercializándose como una mezcla racémica—, sí que está disponible como



medicamento extranjero.

Sin embargo, otros autores confirman que la denominación de leyes post-talidomida no es exacta (266). Efectivamente es así, puesto que diferentes Estados del norte de Europa ya habían modificado previamente la normativa sectorial. Por ejemplo, en Noruega y Suecia se exigió la demostración de la eficacia, calidad y seguridad de los medicamentos en 1928 y 1935, respectivamente.

Estas normas jurídicas, ya enfocadas en el producto objeto del Derecho Farmacéutico —este es, el medicamento— exigían la demostración no sólo de la calidad y seguridad del medicamento, sino también la eficacia a través de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (274). De acuerdo con Angell, los ensayos clínicos constituyen «*la única manera de demostrar seguridad y eficiencia [de los medicamentos] de modo inequívoco*» (267).

Esta segunda generación de normas surgió en los años sesenta, si bien es cierto que otros territorios regulatorios tomaron la iniciativa. En este sentido, Japón modificó su legislación en 1961, seguido por los Estados Unidos iniciaron en 1962 con la promulgación de las enmiendas de Kefauver-Harris a la *Food, Drugs and Cosmetics Act*. La nueva normativa estadounidense del año 1962 exigía la obligación de demostrar la eficacia clínica de los nuevos medicamentos a través de ensayos clínicos «*adecuados*» o «*bien controlados*».

En Europa, se promulgó la Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DOCEL 22, de 9 de febrero de 1965), lo que constituye un auténtico hito en el Derecho Farmacéutico de la Unión. Como Cabezas López y colaboradores han puesto de manifiesto, con esta norma jurídica se iniciaría así la armonización de la reglamentación de la Unión Europea de los medicamento (15). Así las cosas, el legislador estableció numerosas obligaciones en el sector farmacéutico. Entre ellas, debemos destacar la regulación de las garantías de información, así como el seguimiento permanente del medicamento una vez comercializado —farmacovigilancia—, o la obligación de no dar información engañosa sobre el medicamento —principio de veracidad—.

Siguiendo a un colectivo de profesionales sanitarios, se produjeron tres hitos (276): los gobiernos exigieron la realización de una mayor cantidad de ensayos preclínicos; se iniciaron las actividades de farmacovigilancia y, en definitiva, los ensayos clínicos se convirtieron en la herramienta para la demostración de las garantías de seguridad y eficacia de los nuevos medicamentos.

Por otra parte, algunos Estados miembros, al tiempo que adoptaron en su ordenamiento jurídico interno las previsiones recogidas a través de diferentes Directivas, también se preocuparon de regular aspectos sobre los que tenían una competencia exclusiva,

como es el precio de los medicamentos. Noruega y Suecia fueron los primeros países en incorporar este tipo de normas en 1964 —efectivamente fue así, incluso en 1988 la única autoridad sanitaria que evaluaba la eficacia relativa de los medicamentos en aras a su registro y autorización se encontraba ubicada en el primer país nórdico citado (277)—, seguidos de Reino Unido en 1968 con la «*Medicines Act*», Suiza en 1971, Alemania en 1976, y finalmente, Austria, Bélgica y Grecia en 1983.

En este orden de cosas, también es preciso destacar que los esfuerzos realizados a nivel de la Unión Europea tenían como objetivo la consecución de un mercado único en la Unión Europea. No obstante lo anterior, parece evidente que el margen de maniobra otorgado a los diferentes Estados miembros, y la divergencia existente entre las normas a nivel nacional han limitado la consecución de un mercado único —a nivel de la Unión Europea— para los medicamentos (15).

No cabe ninguna duda que la nueva legislación que afectó al sector farmacéutico reforzó considerablemente las garantías de seguridad a los usuarios, y que modificó significativamente la filosofía en materia de prevención de riesgos, pues, en palabras de DUKES, esta segunda generación de normas del medicamento «*constituyó la base para las primeras ordenanzas de la Comunidad Europea y todavía es la esencia de gran parte de la legislación sobre medicamentos que tenemos y que seguimos necesitando*» (266). En este sentido, el citado autor vuelve a reafirmarse en los siguientes términos:

«*En la elaboración actual de cualquier ley es necesario tomar como punto de partida los sólidos fundamentos de las leyes de segunda generación, realizando un progreso similar al que se advierte de una manera clara aunque no suficiente entre las directivas originales y las nuevas directivas de la CEE*» (266).

Por todo lo expuesto, de forma paralela al surgimiento de las normas de segunda generación, también se produjo el florecimiento de la farmacovigilancia. No obstante, algunos autores (266) critican que las normas de segunda generación tienen una serie de restricciones, por lo que fue necesario la promulgación de normas que regulasen aspectos adicionales, lo que daría lugar a una tercera generación de normas, como veremos a continuación. Afirma Dukes: «*las normas con las que contamos hasta ahora no nos protegen adecuadamente contra los peligros a los que hemos hecho referencia*» (266), refiriéndose a los casos del elixir de sulfanilamida y de la talidomida, comentados también por nosotros previamente.

No obstante lo anterior, en los Estados Unidos de América no se otorgó la autorización de comercialización a ningún medicamento que contuviese talidomida en la década de los sesenta. Esto fue así, sin duda, gracias a las reticencias protagonizadas por la far-



macóloga Frances Kathleen Oldham Kelsey, quien manifestó serias dudas en torno a la seguridad de dicho fármaco. Gracias a su perseverancia y su labor, en 1962 fue premiada con el máximo honorífico concedido por el gobierno estadounidense a un empleado civil por John F. Kennedy, presidente de los Estados Unidos de América durante el período 1961-1963.

También Shah critica que ningún ensayo clínico tiene un tamaño muestral que permita descartar que el medicamento pueda producir reacciones adversas graves cuya incidencia sea baja. Asimismo, la duración de dichos ensayos es breve y éstos tienen una ínfima duración temporal, por ello, no pueden descartarse los efectos derivados del consumo de los medicamentos a largo plazo. Además, teniendo en cuenta una serie de criterios éticos y morales, no resulta ético reclutar mujeres —y mucho menos, si éstas se encuentran en un estado de gestación—, con lo cual, con los ensayos clínicos no se disponen datos de teratogenia en el ser humano antes de la comercialización de los medicamentos. En este sentido, Dukes también ha criticado el déficit de información derivado de la realización de estudios *in vivo* con animales de experimentación y no con seres humanos, pues, por muy exhaustivos que hubieran sido, nunca hubiesen permitido predecir la catástrofe que ocasionó la talidomida. Por ello, a modo de conclusión, llega a afirmar que «*no hay nada como un ser humano*» (266).

Por lo tanto, a modo de conclusión, podemos afirmar que, desde el conocimiento de los efectos dramáticos de la talidomida, se incrementó significativamente la regulación del sector farmacéutico (278), adquiriendo pues, gran complejidad, en tanto que a los medicamentos se les exigían juiciosos criterios de calidad, seguridad y eficacia previa a su comercialización en el mercado. No obstante, en un breve espacio de tiempo se observó que aún incluso esta normativa resultaría insuficiente, pues el marco normativo del sector farmacéutico español fue descrito como un «*laberinto legislativo confuso, disperso, contradictorio y vetusto*» (279), por Pedro Capilla Martínez. Con lo cual, los legisladores tuvieron que dar una «*respuesta moderna a una necesidad antigua e imperiosa*» (279), que consistió en ampliar la intervención en el sector farmacéutico y en último término, dar inicio a la tercera y última generación de disposiciones normativas que afectan al medicamento y al sector farmacéutico.

### 4.3. Tercera generación

La tercera generación de normas del medicamento englobaría a todas las normas que además de exigir la demostración de la calidad, eficacia y la seguridad de los medicamentos, requisitos ya exigidos por las normas promulgadas entre los años sesenta y ochenta, de la segunda generación, ahora enfocarán su atención al uso racional de los mismos. Sin embargo, para ERILL, sería más

adecuado sustituir la expresión de «*uso racional*» por «*uso razonado*» (280).

Si bien, desde nuestro punto de vista, los términos empleados por el legislador para referirse a las garantías sanitarias exigibles para cualquier medicamento (eficacia, calidad, seguridad, identificación, información) resultan adecuados, según Goldacre, la Legislación Farmacéutica no exige la demostración de la eficacia de los nuevos medicamentos, pues afirma que éstos «*se autorizan con escasas pruebas de que sean más beneficiosos que otros tratamientos ya existentes, y en ocasiones ni siquiera de que tengan realmente beneficios*» (281).

Siguiendo a Alba Romero, el uso racional de los medicamentos se relaciona con los siguientes factores (35): la selección apropiada de estos recursos; la correcta información de los medicamentos; la instauración del tratamiento con la dosis adecuada, y durante el tiempo preciso; la ejecución de actividades de educación sanitaria entre los ciudadanos; el control de los efectos adversos; la adecuada normación en el sector farmacéutico, especialmente en lo relativo a la publicidad y automedicación; y, la adecuada financiación pública de los medicamentos.

Atendiendo a lo señalado en los párrafos precedentes, no cabe ninguna duda en el papel protagonista de los farmacéuticos en la promoción del uso racional de los medicamentos (282, 283), así como su implicación en la protección de la salud humana y animal, debido a su intervención en todos los escenarios en los que el medicamento está presente.

En octubre de 1995, en la Conferencia Internacional sobre Políticas farmacéuticas Nacionales se subrayó que «*el objetivo de una política nacional de medicamentos es asegurar el acceso equitativo y el uso racional de medicamentos seguros y efectivos*» (284). En palabras de Lobo, «*la preocupación [del legislador] se ha desplazado desde las condiciones o requisitos que ha de cumplir el producto hasta las condiciones de utilización de productos*» (285), lo que trae a colación la opinión aportada por Bonal y Sánchez Sobrino: «*se ha dicho que la Ley del Medicamento española es una ley de tercera generación porque trata no solamente de los requisitos de seguridad y eficacia de los medicamentos, sino además de las condiciones para su uso racional*» (194).

Además, para Bonal, el término de «*uso racional*» no se limita a los aspectos económicos (280).

Para Sánchez-Caro y Abellán, el uso racional de los medicamentos consiste en el «*empleo eficiente de fármacos por profesionales bien informados, con respeto a la autonomía del paciente hasta donde sea posible*» (286) o, en palabras de Villalba Pérez, este concepto está relacionado con los aspectos sanitarios y no tanto los económicos (81). Gastelurrutia también ha vertido unos comentarios optimistas en cuanto al contenido de las primeras normas de



tercera generación que se han incorporado en nuestro Derecho positivo, en tanto que incorporaron la necesidad de realizar un seguimiento de los pacientes, la evaluación de los resultados en salud, entre otras tendencias relacionadas con el uso racional de estos recursos sanitarios (287). Siguiendo a Palop Baixaulí, tras la aprobación de la Ley del Medicamento en 1990, la política sanitaria cambia no sólo de objetivos y herramientas, sino que también la prioridad de ésta migra de los aspectos económicos a los aspectos sanitarios (284). Sin embargo, en un tono crítico, apunta Esteve Sala que:

«La Ley del Medicamento es una ley tardía, por ello no ha podido recoger algunas materias tratadas en la Comunidad que no solamente dan un carácter actual a la ley, sino que permiten un desarrollo totalmente acorde con lo previsto en la normativa europea en materia de medicamentos» (288).

La incorporación de las normas de tercera generación, como acabamos de indicar, tuvo lugar en el Estado español en la última década del siglo XX, a través de la Ley 25/1990, del Medicamento. En otros países de la Unión Europea este tipo de normas serían promulgadas con posterioridad, por ejemplo, en Portugal en 1991, y en Estonia en 1996 (269) Management Sciences For Health. Además, en otros territorios regulatorios, su publicación tendría lugar, al menos, una década más tarde, por ejemplo, en Venezuela en el año 2000.

A nuestro juicio, esta tercera generación de normas y, más concretamente, los aspectos relacionados con el uso racional de los medicamentos —promovido por diferentes instituciones internacionales, tales como la Organización Mundial de la Salud o la Federación Internacional Farmacéutica—, se ha visto fuertemente influenciada por la vertiente relacionada con la «economía del decrecimiento», esto es, una corriente que se opone a la concepción capitalista del medio, así como al reduccionismo económico —en virtud del cual, los derechos se traducen en términos puramente económicos (289)—. Así las cosas, existen numerosos autores, entre los que se incluyen Acosta (290), Adanero (289), D'Alisa (291), Latouche (292–295), Lluch (296), Parramón (297), Taibo (298–301), etc., quienes proponen, en el marco del decrecimiento económico y paliar determinados problemas actuales —*v. gr.*, el cambio climático, la extinción de determinadas especies animales, el encarecimiento y el agotamiento de las materias primas energéticas—, frenar, tanto la actividad de los diferentes sectores productivos, así como de los hábitos de consumo. En el caso concreto del sector farmacéutico, existen numerosos autores que han criticado el fenómeno que se ha venido a denominar «*medicalización de la sociedad*», debido —en buena parte— a la enorme influencia de la industria farmacéutica sobre la sociedad, que patrocina nuevos medicamentos destinados no sólo al tratamiento de enfermedades, sino a la mejora de la calidad de

vida (268, 302). Asimismo, también existen voces que critican que la industria farmacéutica también tiene un importante poder de decisión en los criterios diagnósticos de enfermedades, y también en la definición de las mismas. Así las cosas, puede constatar que en las guías clínicas, los criterios para iniciar las estrategias terapéuticas que implican el uso de medicamentos son cada vez más flexibles y laxos (268, 303).

Los defensores de la perspectiva del decrecimiento también proponen el fomento del empleo relacionados con una economía de subsistencia —es decir, un retorno a los sistemas productivos tradicionales—. Además, los autores citados también sugieren poner mayor énfasis en los problemas que plantean numerosos Organismos Internacionales en el marco de un Estado democráticos, por ejemplo, los relacionados con la protección medioambiental.

Además, los textos legales pertenecientes a esta última generación normativa también persiguen una mayor protección de los derechos de los ciudadanos (por ejemplo, salud pública), y controlar el presupuesto público afecto a prestación farmacéutica (304). Bien es sabido por todos que uno de los objetivos prioritarios en los sistemas de salud de los Gobiernos de los países desarrollados: la reducción del gasto público afecto a Sanidad, como puede observarse en la tendencia del legislador de establecer una serie de medidas para contener el gasto farmacéutico vía Real Decreto-Ley. A este respecto, deben destacarse dos normas con rango de Real Decreto-Ley, a saber, el Real Decreto-Ley 4/2010, de 26 de marzo, de racionalización del gasto farmacéutico con cargo al Sistema Nacional de Salud (BOE 75, de 27 de marzo de 2010; rect. BOE 90, de 14 de abril de 2010), convalidado por Resolución de 17/05/2012 del Congreso de los Diputados, de 14 de abril (BOE 96, de 21 de abril de 2010); y el Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones (BOE 98, de 24 de abril de 2012; rect. BOE 116, de 15 de mayo de 2012). De acuerdo con la Exposición de Motivos y el Título Sexto de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento (BOE 306, de 22 de diciembre de 1990), en el ordenamiento jurídico español, se incluirían las normas promulgadas a partir de la ya citada Ley del medicamento de 1990. La LGURMPS, derogó a la norma jurídica anteriormente citada. La denominación otorgada a esta disposición legal no ha estado exenta de críticas. Corbella i Duch, antes de su promulgación, ya expuso que sería «*quizá demasiado largo*» (21) y, unos años más tarde declaró que su designación «*resulta poco coloquial*», lo que permite explicar que muchos autores siguen empleando la denominación de la normativa a la que deroga, por ser ésta más asequible (84).

La LGURMPS reguló diversos aspectos con el fin de mejorar el uso racional de los medicamentos. Entre otras medidas, se



prohíbe la venta de medicamento sujetos a prescripción médica por medios telemáticos (artículo 2.5 LGURMPS); se fomenta el uso de medicamentos genéricos (véase la Exposición de Motivos de la norma jurídica citada); se concreta la regulación de las obligaciones de trazabilidad de los medicamentos (Capítulo V), etc., sin olvidar los aspectos económicos y de sostenibilidad del sistema sanitario público, aunque sobre estos aspectos se han ocupado otras disposiciones normativas promulgadas a posteriori. Como correctamente ha postulado Valverde López, «a los criterios científicos de calidad, seguridad y eficacia, consagrados en el estatuto jurídico del medicamento de la Comunidad Europea, se quiere añadir el criterio económico» (19).

No obstante, en los países en vías de desarrollo, lamentablemente no pueden garantizarse si quiera las garantías sanitarias básicas para los medicamentos disponibles para el tratamiento de su población (17).

Siguiendo a Larios Risco, las Administraciones sanitarias inicialmente se ocuparon de regular las garantías sanitarias mínimas que deben cumplir los medicamentos con objeto de tener un efecto beneficioso sobre la salud de los ciudadanos. No obstante, las técnicas de intervención administrativa han evolucionado como respuesta a la situación de déficit económico a nivel mundial, «adquiriendo especial protagonismo aquellas que inciden sobre la financiación pública de los medicamentos incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud» (146).

A pesar de las normas de tercera generación, en los últimos años se ha apodado a un medicamento que contiene ácido valproico como principio activo, Depakine®, como «nueva talidomida». La trascendencia de este asunto ha trascendido del ámbito periodístico (305), y ha llegado incluso a la esfera política, habiendo sido protagonista de no pocas preguntas parlamentarias. Asimismo, la AEMPS ha publicado dos notas informativas sobre este medicamento, en trece de octubre de 2014 y trece de febrero de 2018. A nuestro juicio, la denominación que se le ha otorgado al citado medicamento resulta injusta, en tanto que no es el único medicamento con riesgo de teratogenia disponible comercialmente —de hecho, actualmente se sigue comercializando talidomida—. Entendemos que las autoridades regulatorias mantienen vigente la autorización de comercialización del citado medicamento porque la relación beneficio/riesgo es favorable en aquellos pacientes afectados por la epilepsia que se benefician de este tratamiento. No obstante, en vista de la regulación vigente, se debe asegurar un uso racional de este medicamento —como de cualquier otro—, y posicionar adecuadamente cada uno de los medicamentos, con vistas a evitar riesgos innecesarios.

## 5. EVOLUCIÓN DEL MARCO JURÍDICO DEL MEDICAMENTO, DESDE LA PROMULGACIÓN DE LA LEY 25/1990, DEL MEDICAMENTO, HASTA LA ACTUALIDAD

### 5.1. 1991

En el año 1991 se inició la regulación específica de los medicamentos inmunológicos de uso humano, a través del Real Decreto 288/1991, de 8 de marzo (BOE 61, de 12 de marzo de 1991) —actualmente derogado—, habida cuenta de la trascendencia sanitaria de este tipo de elaborados.

Asimismo, también se inició la regulación de las Normas de Correcta Fabricación de los medicamentos de uso humano, a través de la Directiva 91/356/CEE de la Comisión, de 13 de junio (DOCE L 193, de 17 de julio de 1991). Además, mediante la Directiva 91/412/CEE de la Comisión, de 23 de julio, se acordó una regulación específica de estos aspectos para los medicamentos veterinarios (DOCE L 228, de 17 de agosto de 1991).

### 5.2. 1992

En 1992, la Unión Europea estableció numerosas disposiciones normativas con rango de Directiva —todas ellas están derogadas actualmente— para la regulación de los medicamentos de uso humano. Así pues, la distribución mayorista se regularía a través de la Directiva 92/25/CEE del Consejo, de 31 de marzo (DOCE L 113, de 30 de abril de 1992). La clasificación de los medicamentos a efectos de su dispensación se reguló a través de la Directiva 92/26/CEE del Consejo, de 31 de marzo (DOCE L 113 de 30 de abril de 1992), transpuesta en nuestro ordenamiento jurídico a través del Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo (BOE 157, de 2 de julio de 1993), modificado por el Real Decreto 2000/1995 (BOE 11, de 2 de enero de 1996). Las garantías de información —concretamente, etiquetado y prospecto— quedaron reguladas a través de la Directiva 92/27/CEE del Consejo, de 31 de marzo (DOCE L 113, de 30 de abril de 1992). En relación con los medicamentos homeopáticos, que constituyen un grupo particular de medicamentos especiales, se establecieron disposiciones complementarias, tanto para los medicamentos de uso humano, a través de la Directiva 92/73/CEE del Consejo, de 22 de septiembre (DOCE L 297, de 13 de octubre de 1992), como para los medicamentos veterinarios, mediante la Directiva 92/74/CEE del Consejo, de 22 de septiembre (DOCE L 297, de 13 de octubre de 1992).

Con relación al Derecho mercantil, y más propiamente el Derecho de patentes, debe destacarse la implantación del certificado complementario de protección de la patente para los medicamentos, regulado inicialmente por el Reglamento (CEE) n.º 1768/1992 del Consejo, de 18 de junio (DOCE L 214, de 24 de agosto de 1992), actualmente derogado, por ello, para su análisis, nos remitimos a la bibliografía (306).



En cuanto a la normativa nacional, hay que destacar principalmente la transposición de la citada Directiva 91/356/CEE, a través del Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad en su fabricación industrial (*BOE* 28, de 22 de febrero de 1993; rect. *BOE* 60, de 11 de marzo de 1993).

Asimismo, se publicó el Real Decreto 1274/1992, de 23 de octubre, por el que se crea —o mejor, dicho, se establecen la composición y funciones— de la Comisión Nacional para el Uso Racional de los Medicamentos, constituido como un órgano consultivo y de asesoramiento con relación al uso racional de los medicamentos (*BOE* 269, de 9 de noviembre de 1992). La citada Comisión fue suprimida finalmente a través del Real Decreto 776/2011, de 3 de junio, por el que se suprimen determinados órganos colegiados y se establecen criterios para la normalización en la creación de órganos colegiados en la Administración General del Estado y sus Organismos Públicos (*BOE* 133, de 4 de junio de 2011).

### 5.3. 1993

En 1993 continúan publicándose diversos textos normativos —con rango de Directiva— con la finalidad de armonizar la legislación entre los diferentes Estados miembros de la Unión, y lograr así un mercado único en lo relativo a los medicamentos. Se establecieron disposiciones específicas para la regulación de los medicamentos veterinarios y biotecnológicos, todas ellas derogadas actualmente. Nos referimos a la Directiva 93/39/CEE del Consejo, de 14 de junio, por la que se modifican las Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE y 75/319/CEE sobre medicamentos (*DOCE* L 214, de 24 de octubre de 1993); la Directiva 93/40/CEE del Consejo, de 14 de junio, por la que se modifican las Directiva 81/851/CEE y 81/852/CEE relativas a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios (*DOCE* L 214, de 24 de octubre de 1993); la Directiva 93/41/CEE del Consejo, de 14 de junio, por la que se deroga la Directiva 87/22/CEE del Consejo, por la que se aproximan las medidas nacionales relativas a la comercialización de medicamentos de alta tecnología, en particular los obtenidos por biotecnología (*DOCE* L 214, de 24 de octubre de 1993).

Asimismo, este año se creó la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, así como el establecimiento del procedimiento centralizado de registro para los medicamentos, a través del Reglamento (CEE) n.º 2309/1993, del Consejo de 22 de julio (*DOCE* L 214, de 24 de agosto de 1993). Esta institución sería renombrada como Agencia Europea de Medicamentos nueve años después (*vid. infra*). Sobre la relevancia de esta disposición normativa, recordemos las palabras vertidas por Martín Del Castillo:

«constituye el primer paso definitivo hacia la construcción de un verdadero mercado interior para el medicamento» (16).

En relación con la normativa nacional, a través del Real Decreto 83/1993, de 22 de enero, se regularía la selección de los medicamentos a efectos de su financiación por el Sistema Nacional de Salud (*BOE* 43, de 19 de febrero de 1993), disposición a la que se le otorgaría un desarrollo reglamentario a través de la Orden Ministerial de 6 de abril de 1993 (*BOE* 88, de 13 de abril de 1993).

Por otro lado, también se profundizó en la reglamentación de los ensayos clínicos, lo que culminó con la promulgación del Real Decreto 561/1993, de 16 de abril (*BOE* 114, de 13 de mayo de 1993). Entre la principal aportación de la citada disposición normativa —actualmente derogada— se establecieron tanto las funciones, como las responsabilidades concretas de los diferentes *stakeholders*, así como los requisitos necesarios para la autorización de inicio de los ensayos clínicos con los medicamentos de uso humano.

También se transpuso a nuestro ordenamiento jurídico la Directiva del Consejo, de 18 de diciembre de 1986, sobre la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas relativas a la aplicación de los principios de prácticas correctas de laboratorio y al control de su aplicación para las pruebas sobre las sustancias químicas (*DOCE* L 15, de 17 de enero de 1987), a través del Real Decreto 822/1993, de 28 de mayo, por el que se establecen los principios de buenas prácticas de laboratorio y su aplicación en la realización de estudios no clínicos sobre sustancias y productos químicos (*BOE* 128, de 29 de mayo de 1993), modificado por el Real Decreto 1369/2000, de 19 de julio (*BOE* 173, de 20 de julio de 2000; rect. *BOE* 225, de 19 de septiembre de 2000). La relevancia de estas disposiciones normativas radica en que supusieron un inicio la armonización en los estudios no clínicos de los medicamentos.

Asimismo, durante el citado año, se profundizó en la regulación de determinados medicamentos especiales, a saber, los medicamentos derivados de la sangre y plasma humano, los radiofármacos, a través de disposiciones de rango reglamentario —es decir, de Real Decreto—, derogados actualmente. Así pues, se publicaron los Reales Decretos 478/1993, de 2 de abril (*BOE* 109, de 7 de mayo de 1993) y 479/1993, de 2 de abril (*BOE* 109, de 7 de mayo de 1993) para la regulación de estos dos grupos de medicamentos, respectivamente.

Asimismo, para la regulación de los medicamentos psicotrópicos y estupefacientes, se dictó el través del Real Decreto 1573/1993, de 10 de septiembre (*BOE* 235, de 1 de octubre de 1993), cuya vigencia perdura en la actualidad.

### 5.4. 1994

En el año 1994, debe destacarse la labor del legislador nacional en la regulación de las Buenas Prácticas de Laboratorio.



Se establecerían normas específicas para la inspección y la verificación de su cumplimiento, a través del Real Decreto 2043/1994, de 14 de octubre (*BOE* 281, de 24 de noviembre de 1994).

Además, también se dictó el Real Decreto 2208/1994, de 16 de noviembre (*BOE* 284, de 28 de noviembre de 1994), para la regulación de un grupo determinado de medicamentos especiales, que no habían tenido un desarrollo reglamentario previamente —nos referimos a los medicamentos homeopáticos—.

Finalmente, destacamos la promulgación del Real Decreto 1416/1994, por el que se regula la publicidad de los medicamentos de uso humano (*BOE* 180, de 29 de julio de 1994), vigente en la actualidad, que establece un marco normativo para la publicidad de medicamentos destinada al público; la publicidad de medicamentos destinada a personas facultadas para prescribirlos o dispensarlos; la visita médica efectuada por los visitadores médicos o agentes informadores de los laboratorios a personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos; el suministro de muestras gratuitas de medicamentos, el patrocinio de reuniones promocionales a las que asistan personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos; el patrocinio de congresos científicos en los que participen personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos y, en particular, el hecho de correr a cargo con los gastos de desplazamiento y estancia con motivo de dichos congresos; así como la incitación a prescribir o dispensar medicamentos mediante concesión, oferta o promesa de ventajas, pecuniarias o en especie, excepto cuando su valor intrínseco resulte mínimo. Sobre esta norma jurídica, existen abundantes análisis en la literatura (58, 226).

### 5.5. 1995

Con relación a la normativa de la Unión Europea de 1995, debe destacarse, por una parte, las medidas en materia de farmacovigilancia a través del Reglamento (CE) n.º 540/1995 de la Comisión, de 10 de marzo, (*DOCE* L 55, de 11 de marzo de 1995), que establecen un sistema de comunicación de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos.

Por otra parte, también se modificó el *corpus* normativo relativo a la modificación de las autorizaciones de comercialización de medicamentos, a través de dos normas con rango de Reglamento —derogados actualmente—. Además, en relación con las autorizaciones de comercialización, se promulgó el Reglamento (CE) n.º 1662/1995 de la Comisión, de 7 de julio, por el que se establecen determinadas disposiciones de aplicación de los procedimientos de decisión comunitarios para la autorización de la comercialización de medicamentos de uso humano o veterinario (*DOCE* L 158, de 8 de julio de 1995).

En relación con la normativa nacional, destacamos que se inició la regulación específica de los medicamentos veterinarios, a

través del Real Decreto 109/1995, de 27 de enero (*BOE* 53, de 3 de marzo de 1995), modificado posteriormente por el Real Decreto 1470/2001, de 27 de diciembre (*BOE* 311, de 28 de diciembre de 2001); y por el Real Decreto 1132/2010, de 10 de septiembre (*BOE* 233, de 25 de septiembre de 2010).

En otro orden de cosas, a través del Real Decreto 294/1995, de 24 de febrero, por el que se regula la Real Farmacopea Española, el Formulario Nacional y los órganos consultivos del Ministerio de Sanidad y Consumo —actualmente, Ministerio de Sanidad— en esta materia (*BOE* 87, de 12 de abril de 1995), modificado posteriormente por el Real Decreto 249/2001, de 9 de marzo (*BOE* 60, de 10 de marzo de 2001).

### 5.6. 1996

En 1996, debe destacarse, por una parte, el Reglamento (CE) n.º 2141/1996 de la Comisión, de 7 de noviembre, relativo al examen de petición de transferencia de la autorización de comercialización de un medicamento perteneciente al ámbito de aplicación del Reglamento (CEE) n.º 2309/1993 del Consejo (*DOCE* L 286, de 8 de noviembre de 1996).

Por otro lado, se dictó una norma jurídica esencial para la protección de consumidores y usuarios en un ámbito especialmente protegido —como es el de la salud— (307, 308), concretamente, el Real Decreto 1907/1996, de 2 de agosto, sobre publicidad y promoción comercial de productos, actividades o servicios con pretendida finalidad sanitaria (*BOE* 189, de 6 de agosto de 1996).

### 5.7. 1997

Con relación a la normativa nacional publicada en 1997, se actualizaron los márgenes de beneficio de los diferentes agentes implicados en la cadena de distribución y dispensación de los medicamentos de uso humano, a través de dos disposiciones con rango de Real Decreto, concretamente, el Real Decreto 164/1997, de 7 de febrero, (*BOE* 34, de 8 de febrero de 1997), con relación a los almacenes mayoristas, y el Real Decreto 165/1997, de 7 de febrero, (*BOE* 34, de 8 de febrero de 1997), en relación con las oficinas de farmacia.

Por otra parte, debe destacarse que a través de la Orden Ministerial de 14 de febrero de 1997, establecieron determinados requisitos en la prescripción y dispensación de fórmulas magistrales y preparados oficinales para tratamientos peculiares (*BOE* 49, de 26 de febrero de 1997), concretamente, para aquellos preparados que contengan sustancias con acciones anorexígenas, psicotrópicas, hormonales, laxantes y diuréticas solas o asociadas, debido fundamentalmente a los riesgos que su uso irracional puede suponer para la salud.



### 5.8. 1998

En el año 1998 se reguló a nivel de la Unión Europea los requisitos relacionados con el examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización, a través de dos disposiciones con rango de Reglamento, que carecen de vigencia en el momento actual, a saber, Reglamento (CE) n.º 1069/98 de la Comisión, de 26 de mayo (*DOCE* L 300, de 14 de noviembre de 1998) y Reglamento (CE) n.º 1146/98 de la Comisión, de 2 de junio (*DOCE* L 159, de 3 de junio de 1998).

A nivel nacional, a nuestro juicio, la disposición normativa de interés es el Real Decreto 1663/1998 de 24 de julio, por el que se amplía la relación de medicamentos a efectos de su financiación con cargo a fondos de la Seguridad Social o a fondos estatales afectos a la sanidad (*BOE* 177, de 25 de julio de 1998). A través de esta norma jurídica se amplía la relación efectuada cinco años antes, teniendo en cuenta la evolución de los criterios de uso racional de los medicamentos —característico de las normas de tercera generación—, los avances científico-técnicos, y la necesidad del control del gasto público sanitario.

### 5.9. 1999

En el último año del siglo XX, se inició la regulación de un grupo de medicamentos que, sin tener la consideración de especial, tienen unas características muy particulares que les distinguen del resto, pues carecen de interés comercial para la industria farmacéutica privada. Nos referimos a los medicamentos huérfanos, cuya regulación se inició a través del Reglamento (CE) n.º 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre (*DOCE* L 18, de 22 de enero de 2000).

A nivel nacional, se promulgó el Real Decreto 1035/1999, de 18 de junio, por el que se regula el sistema de precios de referencia en la financiación de medicamentos con cargo a fondos de la Seguridad Social o a fondos estatales afectos a la sanidad (*BOE* 154, de 29 de junio de 1999). De esta manera, se da un desarrollo reglamentario a los preceptos contenidos con relación a la financiación pública de los medicamentos previstos en la Ley 25/1990, del Medicamento (*BOE* 306, de 22 de diciembre de 1990). Nótese que el sistema de precios de referencia, así como el citado precepto normativo, sigue vigente en la actualidad, produciéndose una actualización con carácter anual de los precios de referencia de los medicamentos, a través de las pertinentes Órdenes Ministeriales dictadas por el Ministerio con competencias en Sanidad.

La preocupación por la racionalización de gasto público afecto a Sanidad se mantiene como una de las principales preocupaciones de Gobierno de la Nación, promulgándose pues, una norma jurídica de rango reglamentario de carácter provisional, que

debería adoptarse sólo «*en caso de extraordinaria y urgente necesidad*», según dispone el apartado 1 del artículo 86 de la Constitución Española (*BOE* 311, de 29 de diciembre de 1978). Nos referimos, por tanto, al Real Decreto—Ley 12/1999, de 31 de julio, de medidas urgentes para la contención del gasto farmacéutico en el Sistema Nacional de Salud (*BOE* 195, de 16 de agosto de 1999), convalidado por la Resolución de 16 de septiembre de 1999, del Congreso de los Diputados (*BOE* 228, de 23 de septiembre de 1999). La norma jurídica anteriormente citada no resulta de aplicación en la actualidad.

### 5.10. 2000

Durante el inicio del nuevo milenio, la normativa de la Unión Europea continuó con la regulación de los medicamentos huérfanos surgida en el año anterior. Concretamente, se establecieron los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos, y la definición de los conceptos de medicamento similar y de superioridad clínica, a través del Reglamento (CE) n.º 847/2000 de la Comisión, de 27 de abril (*DOCE* L 103, de 28 de abril de 2000).

Asimismo, se introdujeron nuevas medidas en materia de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, y de medicamentos veterinarios, habida cuenta de su trascendencia en la monitorización continua del balance beneficio/riesgo de los medicamentos en el período posautorización. Esta regulación se incorporó, pues, a través de la Directiva 2000/38/CE de la Comisión, de 5 de junio (*DOCE* L 139, de 10 de junio de 2000), y de la Directiva 2000/37/CE de la Comisión, de 5 de junio, respectivamente (*DOCE* L 139, de 10 de junio de 2000).

Por otro lado, en relación con la normativa nacional, parece claro que las últimas medidas adoptadas en materia de racionalización del gasto público afecto a sanidad resultaron desmesuradamente insuficientes, en vista de la promulgación del Real Decreto—Ley 5/2000, de 23 de junio, de medidas urgentes de contención del gasto farmacéutico público y de racionalización del uso de los medicamentos (*BOE* 151, de 24 de junio de 2000; *rect. BOE* 154, de 28 de junio de 2000); convalidado por la Resolución de 29 de junio de 2000 (*BOE* 162, de 7 de julio de 2000). Además, también se introdujeron modificaciones a las condiciones de financiación pública de los medicamentos establecidas en los artículos 94 y 104 de la Ley del Medicamento, a través de la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y del orden social (*BOE* 313, de 30 de diciembre de 2000) (59).

La trascendencia económica de la importación o del comercio paralelo en el sector farmacéutico puede entenderse fácilmente debido no solo a los diferentes modelos de financiación pública y de sistemas de salud entre los diferentes Estados miembros



de la Unión Europea, sino especialmente, por las diferencias de precios de una misma presentación comercial en función del país donde se comercializan. Así las cosas, la regulación específica de la circulación intracomunitaria de los medicamentos de uso humano se ejecutó a través del Real Decreto 1785/2000, de 27 de octubre (*BOE* 259, de 28 de octubre de 2000).

### 5.11. 2001

En el año 2001 se aprueban textos normativos de extraordinaria relevancia con relación al régimen jurídico-administrativo del medicamento, en tanto que se produce una armonización efectiva de la normativa de la Unión Europea establecida en las últimas décadas, tanto para los medicamentos de uso humano, como para los medicamentos veterinarios. Para este primer grupo de medicamentos, la Directiva 2001/83/CE del Parlamento y del Consejo, de 6 de noviembre, establece un código comunitario para éstos (*DOCE* L 311, de 28 de noviembre de 2001), modificada profundamente en los últimos años (*vid. infra*).

Por otra parte, el Código comunitario sobre medicamentos veterinarios, promulgado a través de la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre (*DOCE* L 311, de 28 de noviembre de 2001), constituyó durante su período de vigencia —durante un período aproximado de ocho años— la principal norma jurídica regulatoria de este tipo de medicamentos. Como consecuencia de los avances científico-técnicos, ha sido sometida a no pocas modificaciones a lo largo de los años.

Asimismo, se avanzó en la armonización en materia de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, a través de las medidas incorporadas en la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril (*DOCE* L 121 de 1 de mayo de 2001).

A nivel nacional, se produjo un desarrollo reglamentario de los preceptos establecidos en los artículos 35 y 36 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, referente a la fabricación de fórmulas magistrales y de preparados oficinales en las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos. Concretamente, a través del Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y de los preparados oficinales (*BOE* 65, de 16 de marzo de 2001).

Por otra parte, a través del Real Decreto 286/2001, de 16 de marzo, por el que se regula la doble exposición del precio de especialidades farmacéuticas y de efectos y accesorios en pesetas (*BOE* 66, de 17 de marzo de 2001). Nótese que la moneda oficial de las instituciones de la Unión Europea desde 1999 es el euro, aunque su introducción efectiva en España se retrasó hasta el 1 de enero de 2002.

### 5.12. 2002

Tras las reformas ejecutadas en 2001 en cuanto al corpus normativo del medicamento, apenas podemos reseñar normas de interés en el año siguiente. Baste citar el ya derogado Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (*BOE* 173, de 20 de julio de 2002), que otorgó un desarrollo reglamentario del Capítulo VI del Título II de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre.

### 5.13. 2003

En el año 2003 se incorporan novedades normativas con relación a la evaluación de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos a través de los Reglamentos (CE) n.º 1084/2003 de la Comisión, de 3 de junio (*DOUE* L 159, de 27 de junio de 2003) y n.º 1085/2003 de la Comisión, de 3 de junio (*DOUE* L 159, de 27 de junio de 2003). A través de las citadas disposiciones normativas se establece un procedimiento simplificado basado en notificación de determinadas modificaciones de importancia menor por parte de los laboratorios farmacéuticos, que no requieran la evaluación por parte de las autoridades competentes, al no comprometerse las garantías sanitarias de eficacia, seguridad y/o calidad. Además, también se evitan duplicidades en el procedimiento de evaluación de las modificaciones de importancia menor y de importancia mayor pertinentes, estableciéndose un Estado miembro de referencia. Nótese que estos Reglamentos tuvieron una vigencia de aproximadamente cinco años (*vid. infra*).

Asimismo, también se establecieron medidas para evitar el desvío comercial hacia la Unión Europea de determinados medicamentos esenciales, a través del Reglamento (CE) n.º 953/2003 del Consejo, de 26 de mayo (*DOUE* L 267, de 12 de octubre de 2003), habida cuenta de la trascendencia sanitaria de estos medicamentos, cuyo listado es actualizado periódicamente por la Organización Mundial de la Salud; así como las abismales diferencias de precio de los medicamentos en distintos mercados. El citado Reglamento ha sido objeto de numerosas modificaciones, y finalmente fue derogado trece años más tarde (*vid. infra*).

Este mismo año se establecieron los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano, a través de la Directiva 2003/94/CE de la Comisión, de 8 de octubre (*DOUE* L 262, de 14 de octubre de 2003).

Con respecto a la normativa nacional, destacaremos dos normas jurídicas de carácter reglamentario pues su vigencia es mantenida en el momento actual. Por un lado, el Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC (*BOE* 264, de 4 de noviembre de 2003; *rect. BOE* 21, de 24 de enero 2004), en virtud del cual, se adopta el sistema de clasificación —en



cinco niveles— de los medicamentos determinada por la Organización Mundial de la Salud, de tal suerte que la definición de un principio activo en el Estado español vendrá determinada por el código ATC5.

Por otra parte, a través del Real Decreto 1800/2003, de 26 de diciembre, se establecen disposiciones específicas para la regulación de los gases medicinales (*BOE* 11, de 13 de enero de 2004), que constituyen otro grupo de medicamentos especiales, y que no habían sido regulados en nuestro ordenamiento interno previamente.

#### 5.14. 2004

Debe destacarse el Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos (*DOUE* L 136, 30 de abril de 2004). Nótese que tras la modificación de esta última disposición normativa en el año 2019 su título se abrevió, pues ya no resulta de aplicación para los medicamentos veterinarios.

El Código comunitario de los medicamentos de uso humano sería modificado, entre otras normas que citaremos posteriormente, a través de la Directiva 2004/24/CE del Parlamento y del Consejo, de 31 de marzo (*DOUE* L 136, de 30 de abril de 2004), que establece disposiciones específicas con relación a los medicamentos tradicionales a base de plantas; por la Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo (*DOUE* L 136, 30 de abril de 2004), que introduce el concepto de medicamento biosimilar, entre otras novedades.

Con relación a la normativa promulgada en España, debemos destacar, por una parte, la Directiva 2003/94/CE de la Comisión, de 8 de octubre sería transpuesta al ordenamiento jurídico español a través del Real Decreto 2183/2004, de 12 de noviembre (*BOE* 274, de 13 de noviembre de 2004).

En otro orden de cosas, se actualiza la normativa en materia de ensayos clínicos, derogándose la norma jurídica promulgada en 1993, a través del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (*BOE* 33, de 7 de febrero de 2004). Entre las principales novedades introducidas en nuestro ordenamiento jurídico relacionado con la investigación clínica con medicamentos, pueden citarse la incorporación del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas, así como la simplificación de los trámites administrativos para la concesión de la autorización para la realización de ensayos clínicos. A través de la norma jurídica citada se regularían los ensayos clínicos con medicamentos en España por un período de once años (*vid. infra*).

Finalmente, en relación con los medicamentos veterina-

rios, se publicó el Real Decreto 2098/2004, de 22 de octubre, por el que se establecen las condiciones de preparación, de puesta en el mercado y de utilización de los piensos medicamentosos (*BOE* 266, de 4 noviembre de 2004), que modifica la redacción otorga al párrafo c) del apartado 2 del artículo 16 del Real Decreto 157/1995, de 3 de febrero, con vistas a reforzar las garantías sanitarias de estos medicamentos.

#### 5.15. 2005

En el año 2005, el legislador de la Unión Europea se ocupó de la regulación de las directrices de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos. Es por ello por lo que se publicó la Directiva 2005/28/CE de la Comisión, de 8 de abril (*DOUE* L 91, de 9 de abril de 2005). Estas directrices (*soft law*) adquieren, por tanto, carácter imperativo (*hard law*), debido no sólo a su imprescindible trascendencia para garantizar la adecuación de los ensayos clínicos con medicamentos, la protección de la salud de los pacientes, sino, además, por su incorporación a una norma jurídica con rango de Directiva.

A nivel nacional, en materia de comercio paralelo de medicamentos, se introdujo una excepción al principio de libre circulación de mercancías en el mercado interior, a través del Real Decreto 11/2005, de 14 de enero, por el que se modifica el Real Decreto 1785/2000, de 27 de octubre, sobre la circulación intracomunitaria de medicamentos de uso humano (*BOE* 24, de 28 enero de 2005).

#### 5.16. 2006

En el año 2006 se reguló la autorización de comercialización «condicional» para los medicamentos de uso humano autorizados a través del procedimiento centralizado —es decir, aquellos que se incorporan dentro del ámbito de aplicación del Reglamento (CE) n.º 726/2004—, a través del Reglamento (CE) n.º 507/2006 de la Comisión, de 29 de marzo (*DOUE* L 92, de 30 de marzo de 2006). De esta manera, se establece un mecanismo que permite poner a disposición de nuevos medicamentos a los pacientes en un entorno más amplio con respecto a los ensayos clínicos, sin menoscabo de las garantías sanitarias.

Asimismo, también se promulgaron dos normas jurídicas con rango de Reglamento, para la regulación de los medicamentos de uso pediátrico, concretamente, el Reglamento (CE) n.º 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre, por el que se modifican el Reglamento (CEE) n.º 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83 y el Reglamento (CE) n.º 726/2004 (*DOUE* L 378, de 27 de diciembre de 2006). Para profun-



dizar en el análisis de esta norma jurídica, nos remitimos a la bibliografía correspondiente (309). Posteriormente, esta disposición fue modificada por el Reglamento (CE) n.º 1902/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo (*DOUE* L 378, de 27 de diciembre de 2006).

También debemos destacar la relevancia de la Directiva 2006/130/CE de la Comisión, de 11 de diciembre, por la que se aplica la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en cuanto al establecimiento de criterios de excepción respecto al requisito de prescripción veterinaria para determinados medicamentos veterinarios destinados a animales productores de alimentos (*DOUE* L 349, de 12 de diciembre de 2006). Así las cosas, se habilita un mecanismo para la dispensación de determinados medicamentos veterinarios, sin necesidad de presentar prescripción del facultativo pertinente, habida cuenta de su despreciable riesgo para la salud humana y animal, así como para el medio ambiente.

Con respecto a la normativa nacional, la Ley del Medicamento promulgada en 1990, sería derogada por otra norma jurídica de tercera generación, concretamente la LGURMPS. Esta norma jurídica ha sido modificada en numerosas ocasiones (*vid. infra*), por lo que, nueve años más tarde, se publicaría el texto refundido de esta norma jurídica, a través de una norma jurídica con carácter de Ley—Real Decreto Legislativo—.

Por otra parte, también se publicaría el Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización (*BOE* 222, de 16 de septiembre de 2006).

### 5.17. 2007

A nivel de la Unión Europea, se promulgó el Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre, sobre medicamentos de terapia avanzada (*DOUE* L 324, de 10 de diciembre de 2007; *rect. DOUE* L 87, de 31 de marzo de 2009), introduce importantísimas novedades para la regulación de estos medicamentos, contenida previamente en el Código comunitario de medicamentos de uso humano, y en el Reglamento (CE) n.º 726/2004.

Además, a nivel nacional, también se produjo un abundante desarrollo reglamentario de la LGURMPS. Así las cosas, el Real Decreto 618/2007, de 11 de mayo, inició la regulación del procedimiento para el establecimiento, mediante visado, de reservas singulares a las condiciones de prescripción y dispensación de los medicamentos (*BOE* 114, de 12 de mayo de 2007), reforzando de esta manera el uso racional de los medicamentos (264,310-312), al favorecer tanto la eficiencia en el uso de los medicamentos —al racionalizar el gasto público—, así como la supervisión de la prescripción de determinados medicamentos por razones de seguridad.

Con respecto a las excepciones de la sustitución de medicamentos en el acto de dispensación por parte del farmacéutico previstas en el artículo 86.4 LGURMPS, se publicó la Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre (*BOE* 239, de 5 de octubre de 2007). En el caso concreto de nuestro país, el debate suscitado en torno a la sustitución de los medicamentos biológicos ha sido bastante intenso, en buena parte, por la diferente interpretación del ámbito de aplicación de esta disposición normativa por parte de las autoridades regulatorias competentes —es decir, Ministerio de Sanidad y Consumo, y AEMPS— en el año 2007 (97, 313, 314).

También se publicó el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (*BOE* 262, de 1 de noviembre de 2007), que fue derogado cinco años más tarde. Del citado texto normativo, caben citar

tres novedades: la obligación de notificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos por medios electrónicos; la introducción de la gestión de riesgos en el seguimiento de la seguridad de los medicamentos de uso humano durante el periodo posautorización y, también la determinación de las obligaciones de los diferentes agentes implicados en el Sistema Español de Farmacovigilancia.

Asimismo, se promulgó el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (*BOE* 267, de 7 de noviembre de 2007). Esta norma jurídica constituye la principal disposición reguladora del registro de medicamentos de uso humano en el territorio español (procedimiento nacional), de ahí su imprescindible trascendencia para la industria farmacéutica.

### 5.18. 2008

El Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre (*DOUE* L 334, de 12 de diciembre de 2008), iniciaría la regulación actual relativa al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano y medicamentos veterinarios. *Grosso modo*, se establecen tres tipos de modificaciones, en función de su criticidad (importancia menor de tipo I, importancia mayor tipo IIa, importancia mayor tipo IIb), además de las extensiones de la autorización de comercialización. A nivel nacional, se establecerían nuevos márgenes, deducciones y descuentos correspondientes a la distribución y dispensación de medicamentos de uso humano, a través del Real Decreto 823/2008, de 16 de mayo (*BOE* 131, de 30 de mayo de 2008).

Si bien en el año 2007 se publicaría una norma jurídica de rango reglamentario en torno al registro de medicamentos de uso humano, la norma jurídica equivalente para los medicamentos



veterinarios vería la luz un año más tarde. Nos referimos al Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente (*BOE* 193, de 11 de agosto de 2008).

### 5.19. 2009

Se iniciaría la regulación actual del certificado complementario de protección de la patente para los medicamentos, a través del Reglamento (CE) n.º 469/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de mayo (*DOUE* L 152, de 16 de junio de 2009), recientemente modificado por el Reglamento (UE) 2019/933 del Parlamento Europeo y del Consejo (*DOUE* L 153, de 11 de junio de 2019).

La Directiva 2009/120/CE de la Comisión, de 14 de septiembre de 2009 (*DOUE* L 242, de 15 de septiembre de 2009), que modifica al Código comunitario de medicamentos de uso humano, introduce disposiciones concretas para los medicamentos de terapia avanzada —es decir, medicamentos de terapia génica, terapia celular, o ingeniería tisular—.

Asimismo, tanto el Código comunitario de medicamentos de uso humano, como el Código comunitario de medicamentos veterinarios, sería modificado por la Directiva 2009/53/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de junio, en lo relativo a las variaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos (*DOUE* L 168, de 30 de junio de 2009).

También debemos destacar, dentro de la legislación de la Unión Europea, la Directiva 2009/35/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de abril, relativa a las materias que pueden añadirse a los medicamentos para su coloración (*DOUE* L 109, 30 de abril de 2009).

Con respecto a la normativa nacional, consideramos especialmente significativo la promulgación del Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (*BOE* 174 de 20 de julio de 2009). Esta norma jurídica tiene como objetivo facilitar la accesibilidad de los medicamentos a los pacientes en el territorio nacional, proporciona un cauce legal al acceso a medicamentos no autorizados en España —medicamentos extranjeros—; al uso compasivo de medicamentos —que consiste en el uso de medicamentos en fase de investigación en unas condiciones no definidas en un protocolo de investigación clínica—; y, asimismo, al uso de medicamentos en unas condiciones diferentes a las autorizadas por las autoridades regulatorias —es decir, en indicaciones que no constan en la ficha técnica o resumen de características del producto—.

Asimismo, también se publicó el Real Decreto 1409/2009, de 4 de septiembre, por el que se regula la elaboración, comercialización, uso y control de los piensos medicamentosos (*BOE* 226, de

18 de septiembre de 2009), lo que constituye un significativo refuerzo en la regulación específica de este tipo de medicamentos veterinarios.

### 5.20. 2010

La farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano se vería reforzada por la publicación del Reglamento (UE) n.º 1235/2010 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre, que modifica, el Reglamento (CE) n.º 726/2004, y el Reglamento (CE) n.º 1394/2007 sobre medicamentos de terapia avanzada (*DOUE* L 348, de 31 de diciembre de 2010; rect. *DOUE* L 201, de 27 de julio de 2012); y por la a Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de diciembre de 2010 (*DOUE* L 348, de 31 de diciembre de 2010; rect. *DOUE* L 21, de 25 de enero de 2011 y *DOUE* L 276, de 21 de octubre de 2011), que modifica a la Directiva 2001/83/CE. Esta última Directiva sería transpuesta en el ordenamiento jurídico español a través del Real Decreto 1091/2010, de 3 de septiembre, por el que se modifica el Real Decreto 1345/2007, y el Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente (*BOE* 247, de 12 de octubre de 2010).

Además, con relación a la normativa nacional, las medidas de control del gasto público afecto a sanidad se verían intensificadas a tenor del Real Decreto-Ley 4/2010, de 26 de marzo, de racionalización del gasto farmacéutico con cargo al Sistema Nacional de Salud (*BOE* 75, de 27 de marzo de 2010; rect. *BOE* 90, de 14 de abril de 2010), convalidado por la Resolución de 14 de abril de 2010, del Congreso de los Diputados (*BOE* 96, de 21 de abril de 2010).

Asimismo, se promulgaron dos normas de rango reglamentario de indudable importancia para el sector farmacéutico. Por una parte, el Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación (*BOE* 165, de 8 de julio de 2010). Por otro lado, se regularía la receta médica y las órdenes de dispensación a través del Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre (*BOE* 17, de 20 de enero de 2011).

### 5.21. 2011

La Directiva 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio, —que introduce medidas para prevenir la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal— (*DOUE* 174, de 1 de julio de 2011), lo que pone de manifiesto el compromiso del legislador de la Unión Europea en la protección de la salud pública por el refuerzo de las garantías sanitarias en los diferentes agentes implicados en la distribución de los medicamentos.



## 5.22. 2012

En relación con la normativa de la Unión Europea, se desarrollan dos normas jurídicas en materia de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. En primer lugar, se publicaría el Reglamento de ejecución (UE) n.º 520/2012 de la Comisión, de 19 de junio, sobre la realización de actividades de farmacovigilancia previstas en el Reglamento (CE) n.º 726/2004 y en la Directiva 2001/83. (DOUE L 159, de 20 de junio de 2012).

Posteriormente, se promulgarían la Directiva 2012/26/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de octubre (DOUE L 299, de 27 de octubre de 2012), que modifica al Código comunitario de medicamentos de uso humano, y el Reglamento (UE) n.º 1027/2012 del Parlamento Europeo y del Consejo de 25 de octubre, por el que se modifica el Reglamento (CE) n.º 726/2004 (DOUE L, 316, de 14 de noviembre de 2012). A tenor de lo establecido en las normas citadas, se refuerzan las obligaciones de los laboratorios farmacéuticos en cuanto a la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, y se establecen mecanismos adicionales en materia de cooperación entre los Estados miembros de la Unión Europea.

Por otro lado, se publicó el Reglamento (UE) n.º 488/2012 de la Comisión, de 8 de junio, que modifica el Reglamento (CE) n.º 658/2007 de la Comisión, relativo a las sanciones financieras en caso de incumplimiento de determinadas obligaciones fijadas en el marco de las autorizaciones de comercialización concedidas en el marco del procedimiento centralizado de registro de medicamentos (DOUE L 150, de 9 de junio de 2012; rect. DOUE L 338, de 12 de diciembre de 2012).

Respecto a la normativa nacional, a nuestro juicio, es especialmente significativo el Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones (BOE 98, de 24 de abril de 2012; rect. BOE 116, de 15 de mayo de 2012), convalidado por Resolución de 17 de mayo de 2012, del Congreso de los Diputados (BOE 125, de 25 de mayo de 2012), por la relevancia de sus numerosas reformas, entre las que destacamos las siguientes: la regulación de la condición de asegurado —en el contexto de la asistencia sanitaria del Sistema Nacional de Salud—, la actualización de la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud, la creación de un fondo de garantía asistencial, la modificación de régimen de aportación de los usuarios en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, la reforma del sistema de precios de referencia, la introducción de sistema de precios seleccionados, la actualización de los márgenes de deducciones aplicables a las oficinas de farmacia, la modificación de la aportación de ventas de los laboratorios farmacéuticos en función del volumen de ventas al Sistema Nacional de Salud.

Por otra parte, también destacamos dos normas de rango reglamentario. En primer lugar, el Real Decreto 1002/2012, de 29 de junio, se establecieron medidas de aplicación de la normativa de la Unión Europea en materia de comercialización y utilización de piensos, modificándose el Real Decreto 1409/2009, de 4 de septiembre (BOE 167, de 13 de julio de 2012). Y, además, el Real Decreto 1675/2012, de 14 de diciembre, por el que se regulan las recetas oficiales y los requisitos especiales de prescripción y dispensación de estupefacientes para uso humano y veterinario (BOE 313, de 29 de diciembre de 2012), habida cuenta de la necesidad de un desarrollo reglamentario específico para este grupo de medicamentos especiales.

## 5.23. 2013

A nivel de la Unión Europea, se promulgó el Reglamento de Ejecución (UE) n.º 198/2013 de la Comisión, de 7 de marzo, relativo a la selección de un símbolo de identificación de los medicamentos de uso humano sujetos a un seguimiento adicional (DOUE L 65, de 8 de marzo de 2013). Así las cosas, se estableció la necesidad de incorporar un símbolo concreto —triángulo negro invertido— en el prospecto y en la ficha técnica de los medicamentos sometidos a un seguimiento adicional, reforzándose de esta manera la farmacovigilancia de este grupo de medicamentos.

A nivel nacional, la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano también sería sometida a una reforma significativa, derogándose el Real Decreto publicado en 2007, a través del Real Decreto 577/2013, de 26 de julio (BOE 179, de 27 de julio de 2013), cuya vigencia perdura en la actualidad. Además, también se vería modificado el Real Decreto 1345/2007, a través del Real Decreto 686/2013, de 16 de septiembre (BOE 223, de 17 de septiembre de 2013), por el cual se transponen parcialmente diferentes Directivas reguladoras de la farmacovigilancia, concretamente, la Directiva 2011/62/UE, de 8 de junio; la Directiva 2010/84/UE, de 15 de diciembre, y la Directiva 2001/83/CE, de 6 de noviembre. Asimismo, también sería modificada la LGURMPS a través de la Ley 10/2013, de 24 de julio (BOE 177, de 25 de julio de 2013), completándose la transposición de la Directiva 2010/84/UE de 15 de diciembre de 2010, y la 2011/62/UE.

Por otra parte, también se establecen novedades relacionadas con la distribución de medicamentos de uso humano. Así las cosas, el Real Decreto 782/2013, de 11 de octubre, sobre distribución de medicamentos de uso humano (BOE 251, de 19 de octubre de 2013), incorporó la obligación en nuestro ordenamiento jurídico del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Distribución por determinados agentes implicados en el sector farmacéutico (315), introduciendo, además, modificaciones relevantes al Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, con relación al almacenamiento de



medicamentos. En otro orden de cosas, debe destacarse que se regularía por primera vez, en España, la venta a distancia al público, a través de sitios *web*, de medicamentos de uso humano no sujetos a prescripción médica, a través del Real Decreto 870/2013, de 8 de noviembre (*BOE* 269, de 9 de noviembre de 2013).

#### 5.24. 2014

La regulación de los ensayos clínicos con medicamentos sería profundamente reformada, puesto que la Directiva 2001/20/CE se derogaría por el Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano (*DOUE* L 158, de 27 de mayo de 2014; rect. *DOUE* L 311, de 17 de noviembre de 2014; *DOUE* L 53, de 25 de febrero de 2015; *DOUE* L 193, de 19 de julio de 2019). De esta manera, se pretende, por una parte, fomentar la realización de los ensayos clínicos en la Unión Europea, simplificándose los trámites necesarios para su ejecución. Por otra parte, se consigue una mayor armonización en esta materia, en tanto que los Reglamentos no requieren su transposición por los Estados miembros —a diferencia de lo que sucede con las Directivas—.

También debemos destacar el refuerzo de las garantías en la venta a distancia de medicamentos de uso humano, por el establecimiento de un diseño de un logotipo común para identificar a las personas que ofrecen al público de estos productos por venta a distancia, a través del Reglamento de Ejecución (UE) n.º 699/2014 de la Comisión, de 24 de junio (*DOUE* L 184, de 25 de junio de 2014; rect. *DOUE* L 297, de 15 de octubre de 2014). Asimismo, en esta norma jurídica se regulan los criterios técnicos, electrónicos y criptográficos a efectos de la verificación de la autenticidad de dicho logotipo.

Por otra parte, a nivel nacional, se establecieron normas específicas para garantizar la asistencia sanitaria transfronteriza, a través del Real Decreto 81/2014, de 7 de febrero. Para asegurar la eficacia de las medidas previstas en la citada norma jurídica, fue necesario, además, modificar el Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación (*BOE* 34, de 8 de febrero de 2014; rect. *BOE* 93, de 17 de abril de 2014). Así las cosas, esta norma jurídica constituye un avance significativo para garantizar la protección de la salud de los ciudadanos en todo el territorio de la Unión Europea.

Asimismo, las reformas acontecidas en los últimos años con relación al sistema de precios de referencia, culminó con la promulgación del Real Decreto 177/2014, de 21 de marzo, por el que se regula el sistema de precios de referencia y de agrupaciones homogéneas de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud, y determinados sistemas de información en materia de financiación y precios de los medicamentos y productos sanitarios (*BOE* 73, de 25 de marzo de 2014).

Finalmente, debemos destacar la regulación de un determinado grupo de medicamentos especiales —medicamentos de terapia avanzada—, de fabricación no industrial, a través del Real Decreto 477/2014, de 13 de junio (*BOE* 144, de 14 de junio de 2014). Por lo general, estos medicamentos son fabricados en instituciones hospitalarias, quienes serán las responsables de la autorización del uso del medicamento. Para estos medicamentos se impide la exportación del territorio nacional, así como su uso fuera del marco de la institución hospitalaria que haya obtenido la autorización de uso del medicamento.

#### 5.25. 2015

En el año 2015 se introdujeron novedades relevantes en la normativa nacional. En primer lugar, debemos destacar la promulgación del texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (TRLGURMP), a través del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio (*BOE* 177, de 25 de julio de 2015).

A través de la Orden SSI/23/2015, de 15 de enero, se aprobó la quinta edición de la Real Farmacopea Española —disponible únicamente en edición digital— y la segunda edición del Formulario Nacional (*BOE* 18, de 21 de enero de 2015). Si bien es cierto que estos textos siguen vigentes en el territorio nacional, no es menos cierto que numerosas monografías de la Real Farmacopea Española requieren una actualización, habida cuenta de las novedades introducidas en las sucesivas ediciones de la Farmacopea Europea —actualmente está en vigor la edición 10.7.

Este año también se publicó el Real Decreto 954/2015, de 23 de octubre, por el que se regula la indicación, uso y autorización de dispensación de medicamentos y productos sanitarios de uso humano por parte de los enfermeros (*BOE* 306, de 23 de diciembre de 2015). A nuestro juicio, es necesario respetar los términos establecidos en la norma jurídica, y no emplear el término prescripción enfermera, al que consideramos erróneo, con vistas a conseguir una indiscutible diferenciación con el concepto de prescripción, en tanto que este último se asocia al colectivo de profesionales de la medicina, odontología y podología, como bien ha confirmado la jurisprudencia; véanse, por ejemplo, las Sentencias del Tribunal Supremo de 4 de abril de 2001, recurso 913/1996, FJ 4.º, § 2; y, de 8 de febrero de 2006, recurso 2297/1999. Esta norma jurídica ha sido objeto de un buen número de estudios doctrinales (94, 316, 317). Consideramos especialmente relevante el análisis de LOMAS, quien ha señalado las dificultades de cara a la dispensación en territorio nacional de medicamentos prescritos en otros países de la Unión Europea cuando hayan sido prescritos por profesionales del colectivo de enfermería que en España requerirían no una de orden de dispensación, sino de una receta médica (318).



Finalmente, destacaremos el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos (*BOE* 307, de 24 de diciembre de 2015), que establece una serie de medidas en nuestro ordenamiento interno con el fin de garantizar el cumplimiento de los preceptos establecidos en el Reglamento (UE) n.º 536/2014, de 16 de abril (319).

### 5.26. 2016

La regulación de los medicamentos esenciales quedaría regulada desde este año, a través del Reglamento (UE) 2016/793 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de mayo, destinado a evitar el desvío comercial hacia la Unión Europea de determinados medicamentos esenciales (*DOUE* L 135, de 24 de mayo de 2016), derogando esta norma jurídica, aquélla promulgada en esta materia, desde el año 2003.

En materia de serialización de medicamentos, se dictó el Reglamento Delegado (UE) 2016/161 de la Comisión, de 2 de octubre, que completa la Directiva 2001/83 estableciendo disposiciones detalladas relativas a los dispositivos de seguridad que figuran en el envase de los medicamentos de uso humano (*DOUE* L 32, de 9 de febrero de 2016; rect. *DOUE* L 133, de 24 de mayo de 2016). En esta disposición normativa se establece, entre otros aspectos, el contenido, el soporte y la calidad mínima de impresión del identificador único.

Además, también debemos indicar que, si dos años antes se había regulado la venta a distancia al público de medicamentos de uso humano no sujetos a prescripción médica, el legislador establecería un marco específico para los medicamentos veterinarios no sujetos a prescripción veterinaria, a través del Real Decreto 544/2016, de 25 de noviembre (*BOE* 300, 13 de diciembre de 2016).

### 5.27. 2017

En el año 2017 se introdujeron novedades en materia de Normas de Correcta Fabricación para los medicamentos de uso humano. En el caso concreto de los medicamentos en investigación, se dictó el Reglamento Delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión, de 23 de mayo, por el que se completa el Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo (*DOUE* L 238, de 16 de septiembre de 2017; rect. *DOUE* L 285, de 6 de noviembre de 2019). Por otra parte, también se publicó la Directiva (UE) 2017/1572 de la Comisión, de 15 de septiembre, por la que se complementa la Directiva 2001/83 en lo que respecta a los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano (*DOUE* L 238, de 16 de septiembre de 2017).

### 5.28. 2018

Con relación a la legislación de la Unión Europea, la definición del concepto de medicamento similar —en el ámbito de los

medicamentos huérfanos— será modificada por el Reglamento (UE) 2018/781 de la Comisión, de 29 de mayo (*DOUE* L 132, de 30 de mayo de 2018).

Por su parte, a nivel interno, se promulgó el Real Decreto 191/2018, de 6 de abril, por el que se establece la transmisión electrónica de datos de las prescripciones veterinarias de antibióticos destinados a animales productores de alimentos para consumo humano, y se modifican diversos reales decretos en materia de ganadería (*BOE* 93, de 17 de abril de 2018). A través de esta norma jurídica se establecen una serie de medidas que tienen por objeto la contención de la resistencia a los antibióticos, a través del control de los medicamentos suministrados a determinadas especies animales y, en definitiva, se busca garantizar la protección de la salud de los animales, así como la salud humana.

Asimismo, este año se modificó el Real Decreto 954/2015, a través del Real Decreto 1302/2018, de 22 de octubre (*BOE* 256, de 23 de octubre de 2018). Concretamente, se modifican las exigencias para la acreditación del colectivo de enfermería para la indicación de medicamentos y productos sanitarios sujetos a prescripción médica.

### 5.29. 2019

En el año 2019 se deroga el Código comunitario para los medicamentos veterinarios, establecido a través de la 2001/82/CE. En su lugar, se promulgó el Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre, sobre medicamentos veterinarios (*DOUE* L 4, de 7 de enero de 2019; rect. *DOUE* L 199, de 26 de julio de 2019), consiguiendo así un mayor grado de armonización para este grupo de medicamentos a nivel de la Unión Europea (320).

Con respecto a la normativa nacional, mencionaremos, por una parte, el Real Decreto 258/2019, de 12 de abril, por el que se modifica el Real Decreto 824/2010 (*BOE* 89 de 13 de abril de 2019). Para el análisis de las sustanciales novedades introducidas por esta última norma jurídica, debemos remitirnos a la bibliografía disponible (321). Por otro lado, a través del Real Decreto 717/2019, de 5 de diciembre (*BOE* 293, de 6 de diciembre de 2019), se modifica el Real Decreto regulador del registro de los medicamentos de uso humano, en lo relativo a la necesidad de la serialización de estos medicamentos, con vistas a reforzar los controles en la cadena legal de suministro.

### 5.30. 2020

La crisis sanitaria ocasionada como consecuencia del SARS-Cov-2 o, en otras palabras, la pandemia COVID-19, forzó al Gobierno español a adoptar diversas medidas urgentes en relación con la protección de la salud pública. Así las cosas, se acordó la publicación de Real Decreto-Ley 6/2020, de 10 de marzo, por el que se adoptan determinadas medidas urgentes en el ámbito económico



y para la protección de la salud pública (BOE 62, de 11 de marzo de 2020), cuyo artículo 4 modificó la redacción del artículo 4 de la Ley Orgánica 3/1986, de 14 de abril, de Medidas Especiales en Materia de Salud Pública (BOE 102, de 29 de abril de 1986), para ampliar el ámbito de aplicación de las medidas que podrían ser adoptadas por las Administraciones competentes para la regulación del precio de determinados productos de interés sanitarios, de tal suerte que englobarían a los medicamentos y productos sanitarios no sometidos a prescripción médica, así como a «cualquier producto necesario para la protección de la salud». El legislador ha recurrido en este caso, acertadamente—según nuestro criterio— al empleo de un concepto jurídico indeterminado—de los que nos hemos ocupado previamente— para modificar este precepto normativo, habida cuenta de la imposibilidad de trazar los diferentes escenarios futuros en lo que se refiere a las amenazas contra la salud pública (322-324). En el caso de la pandemia objeto de comentario, dentro de este heterogéneo grupo de productos de interés sanitario, pueden citarse, entre otros las soluciones—o geles— hidroalcohólicos—así como sus materias primas—, determinados equipos de protección individual (mascarillas quirúrgicas, mascarillas de protección FFP2 y FFP3, guantes de nitrilo—con o sin polvo—, batas desechables e impermeables, etc.).

En el apartado 3 de la Orden SND/233/2020, de 15 de marzo, por la que se establecen determinadas obligaciones de información de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo (BOE 68, de 15 de marzo de 2020), modificado por el Real Decreto 465/2020, de 17 de marzo (BOE 73, de 18 de marzo de 2020), se establece una relación de productos con interés sanitario para la contención de la citada pandemia en el Estado español. Así las cosas, de acuerdo con el apartado 2 de la citada Orden Ministerial, todas las personas jurídicas fabricantes y/o importadores, o bien, con capacidad de desarrollo de cualesquiera de los citados productos, deberían haber comunicado estos hechos ante las autoridades sanitarias competentes previamente al 18 de marzo de 2020.

Por otra parte, a través del artículo 7 del Real Decreto-Ley 7/2020, de 12 de marzo, por el que se adoptan medidas urgentes para responder al impacto económico del COVID-19 (BOE 65, de 13 de marzo de 2020; rect. BOE 82 de 25 de marzo de 2020), convalidado por Resolución de 25 de marzo de 2020, del Congreso de los Diputados (BOE 88, de 30 de marzo de 2020), se modificó el artículo 94.3 del TRLGURMPS para ampliar las medidas indicadas en el párrafo anterior a todo producto que resulte esencial para la protección de la salud de los administrados. El párrafo 2.º de este artículo volvería a modificarse por la disposición final 3 del RD-L21/2020, de 9 de junio, de medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19 (BOE 163, de 10 de junio de 2020), para incorporar, in fine, que el procedimiento de fijación del importe

máximo de venta al público de los medicamentos y productos sanitarios no sujetos a prescripción médica será ejecutado por la CIPM.

Retomando las medidas acordadas en relación con el régimen de fijación de los precios de los medicamentos por parte de la Administración Pública del Estado, debemos destacar la redacción otorgada al párrafo 2.º del citado apartado 3 del artículo 94 del TRLGURMPS, de 24 de julio, que habilita a la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos a fijar el importe máximo de venta al público tanto de medicamentos, como de los otros dos grupos de productos citados anteriormente. En vista que esta medida supone una excepción a la norma jurídica general, e implicaría una intervención más exhaustiva en la fijación del precio de estos productos, se establecen dos límites fundamentales para su aplicación—y evitar así su uso indebido—: que tenga por objeto la protección de la salud pública—es decir, dar cumplimiento al precepto constitucional recogido en el artículo 43.1 de la Constitución Española—; y, además, en cumplimiento con el principio de proporcionalidad, la duración de la medida citada no deberá exceder más del necesario—es decir, se deberá limitar su aplicación durante el tiempo en el que tengan lugar estas situaciones excepcionales—.

Por otra parte, en relación con las garantías de abastecimiento de determinados medicamentos en la citada pandemia internacional, el Gobierno adoptó a través de la Orden SND/276/2020, de 23 de marzo, medidas especiales en relación la información, abastecimiento y fabricación de determinadas presentaciones comerciales—relacionadas en el anexo I— (BOE 81, de 24 de marzo de 2020). Esta medida tiene amparo en nuestro ordenamiento jurídico en el apartado 3 del artículo 3 TRLGURMPS, que reza: «el Gobierno, para asegurar el abastecimiento de medicamentos, podrá adoptar medidas especiales en relación con su fabricación, importación, distribución y dispensación».

En cuanto a las medidas en materia de información, el apartado tercero de la citada Orden establece que los titulares de autorizaciones de comercialización de los medicamentos incluidos en el anexo I (dentro de este grupo, se encuentran principios activos con actividad antibiótica: amikacina, ceftriaxona, fenoximetilpenicilina, vancomicina, antipiréticos: paracetamol, así como algunos fármacos útiles en el tratamiento de patologías del aparato respiratorio: salbutamol, bromuro de ipratropio, etc.) deben notificar diariamente a la AEMPS, la siguiente información en relación con cada presentación comercial: stock disponible; cantidad suministrada en las últimas veinticuatro horas; y previsión de liberación y recepción de lotes (fechas y cantidades).

En relación con las medidas de abastecimiento, consideramos que la redacción otorgada al apartado cuarto de la citada Orden resultaba innecesaria, o bien, insuficiente, en tanto que no establece ninguna novedad con respecto a la normativa establecida previamente. Nótese que el artículo 3 TRLGURMPS dispone, en su



apartado 1 que los laboratorios farmacéuticos deben suministrar los medicamentos que se les soliciten «en las condiciones legal y reglamentariamente establecidas», y en el apartado 2 se establece la exigencia del respeto del «principio de continuidad» en la prestación de sus servicios. Sin embargo, el apartado quinto de la citada Orden incluye una medida de gran envergadura, que tiene por objeto —a nuestro entender— garantizar un correcto abastecimiento de los medicamentos requeridos por los profesionales sanitarios, puesto que determina que desde el Ministerio de Sanidad se podrán establecer las prioridades de fabricación de los laboratorios farmacéuticos, dando prioridad a los medicamentos incluidos en el ya citado anexo I.

En otro orden de cosas, deben mostrarse las medidas adoptadas a través de la Orden SND/293/2020, de 25 de marzo, por la que se establecen condiciones a la dispensación y administración de medicamentos en el ámbito del Sistema Nacional de Salud, ante la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19 (BOE 81, de 24 de marzo de 2020).

De acuerdo con el artículo 5.5 del Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, en las recetas médicas oficiales del Sistema Nacional de Salud —en formato papel— los facultativos no podrán prescribir medicamentos por períodos superiores a los tres meses. Sin embargo, a través de la Orden SND/293/2020, de 25 de marzo, se establecieron restricciones para la dispensación de los medicamentos por parte de los servicios de farmacia hospitalaria que no sean empleados en ensayos clínicos (apartado segundo). La cantidad dispensada a los pacientes no podría exceder del necesario para dos meses de tratamiento, salvo para determinados medicamentos —no determinados en la citada Orden—, para los que se establecería un máximo de un mes con vistas a asegurar su adecuada disponibilidad.

Además, a través de la citada Orden, se habilita —eso sí, de forma excepcional— a los órganos competentes en materia de prestación farmacéutica en cada una de las Comunidades Autónomas para: a) establecer cuantas medidas considere necesarias para garantizar la dispensación de los medicamentos de dispensación hospitalaria fuera del ámbito hospitalario (apartado tercero); b) que los sujetos de los ensayos clínicos reciban los medicamentos investigados en el ensayo en sus domicilios (apartado cuarto); y, c) que determinados medicamentos de uso hospitalario puedan administrarse en entornos no hospitalarios.

Posteriormente, a través de la Resolución de 19 de junio de 2020, de la AEMPS, se establecería el listado de los medicamentos considerados esenciales en la gestión de la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19, en virtud de lo dispuesto en el artículo 19.1 del Real Decreto-ley 21/2020, de 9 de junio, de medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19 (BOE 172 de 20 de junio 2020).

Por otra parte, en relación con los medicamentos huérfanos, a través de la Resolución de 2 de junio de 2020, de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS, por la que se publica el Acuerdo del Consejo de Ministros de 3 de marzo de 2020, por el que se establece el régimen económico de los medicamentos huérfanos, al amparo de la previsión del artículo 3.3 del TRLGURMPS (BOE 165, de 12 de junio de 2020), se han adoptado unas medidas de gran relevancia de carácter económico, como es su exclusión del sistema de precios de referencia en los dos supuestos siguientes: i) que en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud no exista una alternativa terapéutica; o bien, ii) en el caso de que ésta exista, que la Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial del SNS y la CIPM determinen que el medicamento presente un beneficio clínico relevante con respecto al arsenal terapéutico disponible. No obstante lo anterior, cualquier medicamento huérfano podrá someterse al sistema de precios de referencia, en aquellos casos en los que el Ministerio de Sanidad determine que sea económicamente viable; o bien, que exista una alternativa terapéutica, y que el medicamento no otorgue un beneficio clínico relevante.

En otro orden de cosas, a través del Reglamento (UE) 2020/1043 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de julio de 2020 (DOUE L 231, de 217 de julio de 2020), se han acordado unas excepciones transitorias al cumplimiento de la normativa reguladora de los ensayos clínicos con medicamentos que contienen organismos modificados genéticamente con objeto de incentivar el desarrollo de medicamentos destinados al tratamiento o prevención de la enfermedad coronavírica, como una herramienta para mermar las consecuencias derivadas de la pandemia ocasionada por el COVID-19. Así las cosas, podrá autorizarse el empleo con fines de investigación en los seres humanos estos medicamentos, sin necesidad de una evaluación previa del riesgo medioambiental derivado de la liberación de los mismos. No obstante, las autoridades regulatorias seguirán requiriendo la observación de la autorización de fabricación por parte de los laboratorios solicitantes.

## 6. PERSPECTIVAS FUTURAS DEL RÉGIMEN JURÍDICO-ADMINISTRATIVO DEL MEDICAMENTO EN EL ESTADO ESPAÑOL

En las páginas previas del presente trabajo de investigación hemos explorado la evolución del régimen jurídico-administrativo del medicamento en la Unión Europea —en general—, y en nuestro ordenamiento interno —en particular—. Se ha evidenciado la promulgación de normas jurídicas de «tercera generación», es decir, se establecen unas estrictas garantías sanitarias —particularmente, de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información— para la otorgación de una autorización de comercialización para



un medicamento. Por tanto, el marco regulatorio establecido en el sector del medicamento es robusto, de tal suerte, que el medicamento está ampliamente regulado en todas las fases de su ciclo de vida y, asimismo, los diferentes agentes implicados en su desarrollo, comercialización, distribución, dispensación, etc. son sometidos a una regulación específica.

No obstante, a partir del análisis de este marco normativo, y en vista de la evolución de los conocimientos científicos, a nuestro juicio, quedan aspectos pendientes de un desarrollo reglamentario, que citaremos —y agruparemos en dos bloques— a continuación, a modo de propuesta de reforma de la normativa vigente (*de lege ferenda*).

## 6.1. Armonización en la Unión Europea

### 6.1.a. Receta médica

Por una parte, como acertadamente apuntaron Cabezas López y colaboradores, una de las limitaciones de la Legislación Farmacéutica de la Unión Europea radica en la ausencia de un modelo armonizado de receta médica para la Unión Europea (15). En nuestra opinión, su generación redundaría en beneficios para todos los agentes en el sector farmacéutico, pues constituiría una garantía adicional de seguridad en la asistencia sanitaria transfronteriza, es por ello, que reiteramos esta propuesta.

### 6.1.b. Sistemas de fijación de precios

Otra de las lagunas apuntadas por las autoras anteriores con respecto a la normativa de la Unión Europea en materia de medicamentos, es la armonización de los sistemas de fijación de precios para los medicamentos (15). Resulta evidente que el coste de los medicamentos es uno de los factores limitantes del acceso a los tratamientos farmacológicos por parte de los pacientes, especialmente en aquellos casos en los que no existen mecanismos de reembolso del importe por parte de los sistemas públicos de salud, o bien, cuando éstos no están sujetos a financiación pública. Si bien es cierto que en Europa los problemas de accesibilidad a los medicamentos no son comparables con respecto a los existentes en los países en vías de desarrollo (325-327) —que constituyen un problema de salud pública de gran calibre—, no es menos cierto, que la divergencia en cuanto a los sistemas de salud entre los diferentes Estados miembros dificulta enormemente esta tarea de armonización.

### 6.1.c. Sustitución e intercambio de los medicamentos especiales. El caso de los medicamentos biosimilares

Por otra parte, por su íntima relación con la accesibilidad a los medicamentos por parte de los pacientes, también debemos poner de manifiesto la situación regulatoria de los medicamentos biosimilares. Aunque el concepto de «*medicamento biológico similar a otro de referencia*», fue adoptado en la normativa de la Unión Europea en el año 2004, y que la Unión Europea es pionera en el establecimiento de un marco regulatorio de este tipo de medica-

mentos especiales, su grado de penetración todavía es discreto en numerosos Estados miembros (328). Por este motivo, en el Estado español, el Ministerio con competencias en sanidad, adoptó en abril de 2019, un «*Plan de acción para fomentar la utilización de los medicamentos reguladores del mercado en el sistema nacional de salud: medicamentos biosimilares y medicamentos genéricos*».

No obstante, hay que tener en cuenta que, la mayoría de los medicamentos biosimilares comercializados actualmente en la Unión Europea son obtenidos a partir de procesos biotecnológicos y, por tanto, se autorizan a través de un procedimiento centralizado. En este tipo de procedimientos, la evaluación científica del expediente facilitado por los laboratorios farmacéuticos corresponde a la Agencia Europea de Medicamentos, y la autorización de la comercialización a la Comisión Europea. Sin embargo, la Agencia Europea de Medicamentos no incorpora en su evaluación aspectos relacionados con la intercambiabilidad y la sustitución de estos medicamentos, lo que ha provocado discrepancias sustanciales en los diferentes Estados miembros.

Con el fin de garantizar la seguridad de los pacientes, así como una adecuada trazabilidad de los medicamentos, formulamos dos propuestas en torno al intercambio y a la sustitución de los medicamentos biosimilares. Por un lado, atendiendo a la experiencia de uso con los medicamentos biosimilares autorizados en los últimos años, la Agencia Europea de Medicamentos podría realizar una evaluación en cuanto al intercambio de los medicamentos biosimilares. Parece una opción razonable, pues así se contempla en la normativa de los Estados Unidos de América. Asimismo, esta institución de la Unión Europea podría adoptar una decisión centralizada en cuanto a la sustitución de los medicamentos biológicos —sean biosimilares, o no—.

Por otro lado, debido a los debates generados en España en torno a la sustitución de los medicamentos biológicos por el farmacéutico en los diferentes entornos asistenciales (*vid. supra*), consideramos palmario que las decisiones de intercambio y de sustitución de medicamentos —sean biológicos o no—, sean adoptadas de forma consensuada entre las diferentes Administraciones competentes ubicadas en territorio nacional, y a través de instrumentos normativos habilitados a tal fin; es decir, proponemos el establecimiento de una norma jurídica que regule específicamente la sustitución de los medicamentos biosimilares.

## 6.2. Distribución de medicamentos

### 6.2.a. Refuerzo de la cadena de suministro

En otro orden de cosas, también se ha evidenciado la complejidad de la cadena de suministro de los medicamentos, la existencia de un número considerable de agentes implicados en el sector. Además, lamentablemente, en la Unión Europea se han registrado casos de introducción de medicamentos falsificados en la



cadena legal de suministro —aunque no así en el Estado español—. Atendiendo a estos motivos, consideramos necesario seguir aunando esfuerzos en el refuerzo de las garantías de la cadena de distribución de los medicamentos. Por tanto, consideramos conveniente una adecuada monitorización de la serialización de los medicamentos en todos los agentes implicados en la cadena de distribución de los medicamentos y que tienen contacto físico con éstos, a través de las inspecciones pertinentes por parte de las autoridades competentes.

### 6.2.b. Regulación de la distribución de medicamentos veterinarios

Las Buenas Prácticas de Distribución de medicamentos de uso humano se regulan en la Unión Europea por las directrices de 5 de noviembre de 2013 sobre prácticas correctas de distribución de medicamentos para uso humano (*DOUEC 343*, 23 de noviembre de 2013). Como puede observarse en el título de la citada disposición de *soft law*, no resulta de aplicación a los medicamentos veterinarios. Habida cuenta de la trascendencia del almacenamiento y del transporte de los medicamentos en la calidad de los mismos —y, en definitiva, en el mantenimiento de sus garantías sanitarias—, parece evidente que debe establecerse una regulación análoga, pero específica para este tipo de medicamentos.

### 6.2.c. Refuerzo de las garantías de abastecimiento

Asimismo, en relación con la cadena de distribución, debe destacarse la magnitud del problema ocasionado con el abastecimiento de los medicamentos en el Estado español. A pesar de que en el *TRLGURMPS* se establecen unas exigencias a los laboratorios farmacéuticos para garantizar el adecuado abastecimiento de los medicamentos, los datos arrojados en los informes periódicos publicados por la *AEMPS* publica periódicamente en materia de desabastecimiento de las diferentes presentaciones comerciales autorizadas en el España, ponen de manifiesto que el desabastecimiento es un problema emergente en nuestro país. Si bien es cierto que, en numerosos casos, el desabastecimiento de una presentación comercial puede ser subsanado fácilmente en los distintos entornos asistenciales por la sustitución de otro medicamento con la misma dosis, forma farmacéutica, y vía de administración, en otros casos, se requiere la importación de medicamentos no autorizados en España. Una de las medidas que consideramos que podrían ser adecuadas para este fin, sería la reforma del sistema de precios de referencia. De esta manera, podría mermarse el desvío de medicamentos a otros países en los que la industria farmacéutica obtendría un mayor beneficio por la comercialización de los medicamentos.

Aun con todo, en el caso de determinadas presentaciones comerciales, se ha constatado un desabastecimiento a nivel mundial. Evidentemente, en este escenario las opciones de mantener el tratamiento inicial seguido por los pacientes quedan mermadas drásticamente. No obstante, hay que tener en cuenta que el Estado español

dispone de un laboratorio farmacéutico de titularidad pública, el Centro Militar de Farmacia de la Defensa, constituido formalmente como el órgano encargado de la producción, abastecimiento y mantenimiento de los recursos sanitarios de las Fuerzas Armadas (329).

Si bien es cierto que, a tenor de la Instrucción 49/2016, de 28 de julio, de la Subsecretaría de Defensa, por la que se describe la estructura orgánica básica y funciones de los hospitales, centros e institutos de la Red Sanitaria Militar (*BOD 149*, de 1 de agosto de 2016), las funciones generales del Centro Militar de Farmacia de la Defensa consisten en el desarrollo de las funciones de producción, abastecimiento y mantenimiento de los recursos sanitarios a la Red Sanitaria Militar y a las organizaciones correspondientes de las Fuerzas Armadas, también lo es que es el «*centro de referencia para la fabricación de medicamentos por causas excepcionales relacionadas con la salud pública y la elaboración de antídotos ante agresiones nucleares y químicas*», de acuerdo con el párrafo 2.º de la Exposición de Motivos de la Orden Ministerial 8/2014, de 30 de enero, por la que se establece el petitorio de farmacia del Ministerio de Defensa (*BOD 25*, de 6 de febrero de 2014). Es por ello, por lo que, el Centro Militar de Farmacia de la Defensa podría jugar un papel imprescindible en la elaboración de determinados medicamentos con el fin de garantizar el abastecimiento del mercado, y en definitiva, la continuidad asistencial de los pacientes en el territorio nacional.

### 6.2.d. Venta por correspondencia y por procedimientos telemáticos de los medicamentos de uso humano y medicamentos veterinarios sujetos a prescripción

Otra de las cuestiones que consideramos que requieren una reforma de nuestro ordenamiento jurídico guarda estrecha relación con la distribución de medicamentos sujetos a prescripción —médica o veterinaria, según corresponda— a través de medios telemáticos. Si bien es cierto que el *TRLGURMPS* limita la venta por correspondencia y por procedimientos telemáticos a los medicamentos no sujetos a prescripción (artículo 5.3, párrafo 1.º), en los años 2013 y 2015 tuvo lugar el desarrollo reglamentario para la venta a distancia de medicamentos de uso humano, y medicamentos veterinarios no sujetos a prescripción, respectivamente, también parece probable que en un futuro se modifique este texto normativo para habilitar la venta de medicamentos sujetos a prescripción médica y veterinaria. Parece claro que, en un primer lugar, se regulase la venta a distancia de los medicamentos no sujetos a prescripción médica, debido a su menor criticidad con respecto a los medicamentos que requieren una receta médica para su dispensación. Así pues, una vez adquirida una experiencia de uso suficiente con relación a la venta por correspondencia y por procedimientos telemáticos de medicamentos de uso humano y medicamentos veterinarios no sujetos a prescripción, podría establecerse un marco normativo adecuado que habilite estas transacciones comerciales para otro tipo de medicamentos.



### 6.2.e. Suministro de medicamentos con plazo de validez reducido desde los laboratorios titulares de la autorización de comercialización y/o almacenes mayoristas a las oficinas de farmacia

El apartado dos del artículo 7 del Real Decreto 726/1982, de 17 de marzo, por el que se regula la caducidad y devoluciones de las especialidades farmacéuticas a los laboratorios farmacéuticos (BOE 92, de 17 de abril de 1982; rect. BOE 126, de 27 de mayo de 1982) dispone que los laboratorios farmacéuticos no podrán suministrar a los almacenes mayoristas de distribución ningún medicamento con un plazo de validez inferior a seis meses. En el citado precepto legal se añade, in fine, que sólo podrá omitirse el cumplimiento de este requisito aquellas transacciones comerciales que cuenten con la autorización pertinente, expedida por la autoridad competente —actualmente, AEMPS—.

No obstante, en la norma jurídica citada no se encuentra referencia alguna respecto al plazo de validez mínimo para el suministro de medicamentos a las oficinas de farmacia legalmente establecidas, ni por parte de los almacenes mayoristas de distribución, ni por los laboratorios titulares de la autorización de comercialización. Nos encontramos pues, ante un vacío normativo que compromete determinadas relaciones comerciales. Parece claro que el plazo de validez mínimo que debería respetarse para el suministro de las oficinas de farmacia no debe ser a los seis meses, en tanto que con carácter ordinario se permite el suministro a los almacenes mayoristas de medicamentos con tales características, y éstos posteriormente distribuirían a las oficinas de farmacia del territorio nacional. En nuestra opinión, el quid de la cuestión no radica en el establecimiento de un límite estático respecto al período de validez, en tanto que existen presentaciones comerciales con una fecha de caducidad del orden de pocos meses tras su fabricación industrial. En aras a garantizar un adecuado abastecimiento, y por tanto, para asegurar la continuidad asistencial a los pacientes, con independencia del territorio donde residan, proponemos que la distribución de medicamentos a las oficinas de farmacia se realice en unas condiciones que permitan asegurar que la dispensación se realiza con todas las garantías previstas en nuestro ordenamiento jurídico. Así las cosas, consideramos favorable la distribución de medicamentos con un plazo de validez reducido a las oficinas de farmacia siempre que exista conformidad por las dos partes implicadas en la transacción, y que se permita que el medicamento sea dispensado y posteriormente administrado al paciente dentro del plazo de validez.

### 6.3. Garantías de calidad de medicamentos de uso humano

Para finalizar con la exposición de nuestras propuestas, debemos hacer mención a la incertidumbre generada por la presencia de nitrosaminas como impurezas en medicamentos a unas

concentraciones superiores a las esperadas —o bien, como impurezas no previsibles— (330-332). Debido a estos motivos, las autoridades regulatorias, entre otras medidas, han adoptado la retirada de numerosas presentaciones comerciales de medicamentos, y han exigido a los laboratorios farmacéuticos titulares de la autorización de medicamentos de uso humano, la realización de análisis de riesgos para detectar la posible presencia de nitrosaminas en los medicamentos que comercializan. Por lo tanto, una vez finalizada la evaluación por parte de la industria farmacéutica y de las autoridades regulatorias, entendemos que se establecerán especificaciones para la concentración de N-nitrosaminas en materias primas, productos intermedios y/o productos terminados —según proceda— en las futuras ediciones de la Farmacopea Europea, y en su caso, de la Real Farmacopea Española.

## 7. CONCLUSIONES

La singularidad que poseen los medicamentos, en todos sus ámbitos de estudio, ha ocasionado que esta misma característica sea extensible a diferentes disciplinas del Derecho.

En el presente trabajo hemos expuesto de manera sistematizada, desde una perspectiva nacional e internacional, como el medicamento y la actividad profesional del colectivo farmacéutico son objeto de estudio del Derecho Farmacéutico y de la Legislación Farmacéutica. Para ello hemos examinado de manera minuciosa la definición, evolución y conceptualización de estas disciplinas, así como su ámbito de estudio, referencias y fuentes de información, directas e indirectas, relacionadas con las mismas.

Por otro lado, hemos analizado exhaustivamente como el desarrollo normativo a nivel de la Unión Europea y nacional en las tres últimas décadas de la Legislación Farmacéutica y el Derecho Farmacéutico en la Unión Europea ha estado influenciado por diferentes hechos situados cronológicamente en tres periodos claramente diferenciados y relacionados con diferentes promulgaciones de generaciones de normas que afectan a los medicamentos. Especial atención se ha prestado a las denominadas normas de tercera generación, al profundizarse en la evolución normativa de las mismas en España.

Es por ello y dada la extraordinaria y necesaria regulación del medicamento, dado que se trata de bien de consumo intervenido jurídicamente, creemos que su conceptualización debe estar englobada, sin excepción, con la figura del farmacéutico que es un profesional de carácter sanitario que conoce a la perfección el medicamento desde una perspectiva científico-sanitaria debido a la promoción del mismo sobre el uso racional del medicamento que tendrá como principal objetivo combatir y prevenir las enfermedades que sufre el ser humano y los animales. Es por ello, que el papel del farmacéutico, en todas sus vertientes relacionadas con el medicamento, es imprescindible y fundamental para que se valore y promueva, de forma racional, los medicamentos y la protección de la salud humana y animal.



Sin embargo, el medicamento tiene otras dimensiones no sanitarias que no se deben obviar y que son el núcleo principal de este trabajo. Su vinculación con el Derecho es necesaria y obligatoria como garante de las exigencias que ha de poseer para salvaguardar a la sociedad de las enfermedades y prevenir actos indeseables que la propia experiencia, a largo de los siglos y en especial en los últimos decenios, ha demostrado. Como consecuencia se ha originado una normativa meticulosa y exhaustiva que incluye desde recomendaciones promulgadas por instituciones, tanto públicas como privadas, de índole internacional como normativa nacional —la mayor parte proveniente de las instituciones europeas— que ha posibilitado la evolución de los conceptos de Derecho Farmacéutico y de Legislación Farmacéutica y todo lo que ello abarca en la sociedad de riesgo en la que nos encontramos en la actualidad.

Finalmente, en nuestro trabajo, se detallan aquellas áreas del sector farmacéutico que podrían tener un desarrollo reglamentario en los próximos años (relativos, entre otros, a las garantías de calidad y abastecimiento de los mismos), formulando así una serie de propuestas de *lege ferenda*, dadas las situaciones tan excepcionales en las que se encuentra ubicado, desde un punto de vista jurídico, el medicamento y los productos de interés sanitario relacionados con el mismo. Somos conscientes que las perspectivas futuras del régimen jurídico-administrativo del medicamento en el Estado español y en la Unión Europea están sometidas a cambios de origen no científico-sanitario (económicos y políticos principalmente) que ha provocado una desvirtualización del medicamento (y todo lo que ello abarca) tal y como hemos expuesto en este trabajo es un gran error.

## 8. Lista de abreviaturas

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

BOD: Boletín Oficial del Ministerio de Defensa.

BOE: Boletín Oficial del Estado.

DOCE: Diario Oficial de las Comunidades Europeas.

DOUE: Diario Oficial de la Unión Europea.

LGURMPS: Ley 29/2006, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios.

rect.: Corrección de errores.

TRLGURMPS: 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 Medicamentos y Productos Sanitarios.

## 9. Conflicto de intereses

Ninguno.

## 10. REFERENCIAS

1. Puerto Sarmiento FJ. El Mito de Panacea: compendio de Historia de la Terapéutica y de la Farmacia. Aranjuez: Doce Calles; 1997. 636 p.
2. Lluís Segú J. Presentación. En: Uso racional de los medicamentos Aspectos éticos. Barcelona: Fundació Víctor Grífols i Lucas; 2000. p. 7-8. (Cuadernos de la Fundació Víctor Grífols i Lucas).
3. Mez-Mangold L. Breve Historia del Medicamento. Basilea: F. Hoffmann-La Roche & Cía., S.A.; 1971. 175 p.
4. Folch Andreu R. Elementos de Historia de la Farmacia. 2a ed. Madrid: Imprenta de la Viuda de A.G. Izquierdo; 1927. 622 p.
5. Dousset J—C. Histoire des médicaments: des origines à nos jours. París: Payot; 1985. 407 p.
6. Rui Pita J. História da Farmácia. 3a ed. Coimbra: MinervaCoimbra; 2007. 263 p.
7. Bousset P, Bonnemain H, Bové FJ. Historia de la farmacia. Esplugas de Llobregat: Cóndor; 1984. 273 p.
8. Chiarlone Q, Mallaina C. Historia de la Farmacia. 2a ed. Madrid: Imprenta José M. Ducazal; 1865. 962 p.
9. Esteva de Sagrera J. Historia de la Farmacia. Barcelona: Ars Medica; 2006. 58 p.
10. Cowen DL, Helfand WH. Historia de la farmacia. Vol. II. Barcelona: Doyma; 1992. 118-265 p.
11. Folch Jou G. Historia de la Farmacia. 3a ed. Madrid: Gráficas Alonso; 1972. 488 p.
12. Kremers E, Urdang G, Sonnedecker G. Kremers and Urdang's History of Pharmacy. 4a ed. Madison: Kremers and Urdang's History of Pharmacy; 1986. 571 p.
13. Gómez Caamaño JL. Páginas de historia de la farmacia. Barcelona: Sociedad Nestlé A.E.P.A.; 1982. 468 p.
14. Cabezas López MD. Historia de la Legislación Farmacéutica española. Principios del Derecho Farmacéutico español. Granada: Sider S.C.; 2017. 177 p.
15. Cabezas López MD, Martín Martín C, López Andújar G. Evolución de la regulación del medicamento en la Unión Europea. En: Gomis Blanco A, Rodríguez Nozal R, editores. De la botica de El Escorial a la industria farmacéutica: en torno al medicamento. Alcalá de Henares: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Alcalá de Henares; 2015. p. 255-77.
16. Martín del Castillo JM. El marco jurídico del medicamento en la Unión Europea y en España. Gac Juríd CE. 1997;D-28:213-86.
17. Valverde López JL. Bases para un estatuto jurídico mundial de los medicamentos. En: Barranco Vela R, Bombillar Sáenz FM, editores. El acceso al medicamento: retos jurídicos actuales, intervención pública y su vinculación al derecho a la salud. Granada: Comares; 2010. p. 1-16.



18. Valverde López JL. *Hacia un estatuto jurídico mundial de los medicamentos: Discurso de Apertura del Curso Académico 2006-2007*. Granada: Universidad de Granada; 2006. 117 p.
19. Valverde López JL. *El estatuto jurídico del medicamento en la Unión Europea*. En: Villanueva Cañadas E, editor. *España y Europa, hacia un ideal sanitario común: recopilación comentada de textos comunitarios y nacionales en materia de sanidad y salud pública*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2002. p. 85-176.
20. Palop Baixaulí R, Millán Rusillo T. *Autorización y registro de medicamentos en España*. En: Manuel García J, editor. *Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales*. 3a ed. Madrid: Instituto de Legislación Farmacéutica; 2014. p. 199-212.
21. Corbella i Duch J. *Manual de Derecho Sanitario*. 2a ed. Barcelona: Atelier Libros; 2012. 300 p.
22. Valverde López JL. *Introducción metodológica a la enseñanza del Derecho farmacéutico*. *Ars Pharm*. 1978;12(4):370-94.
23. López García G. *Legislación farmacéutica: obra ajustada al programa de 21 de noviembre de 1935 para las oposiciones a ingreso en el cuerpo de Inspectores farmacéuticos municipales*. 2a ed. Madrid: Instituto Editorial Reus; 1942. 144 p.
24. Gómez Caamaño JL. *Iniciación al derecho farmacéutico: el farmacéutico como representante de la administración pública*. *Medicam Estud Trab Prof Cienc Médicas*. 1969;33(252):71-9.
25. Valverde López JL, Pérez Soler E. *Conceptos Básicos de Terminología Jurídica como introducción al Derecho Farmacéutico*. Granada: Universidad de Granada; 1979. 101 p.
26. Pérez Fernández J. *Derecho Farmacéutico Español (legislación, doctrina y jurisprudencia)*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 1971. T. 1, 784p; T. 2, 860p, T. 3, 1006p.
27. Fuster Forteza G. *Principios de Derecho Farmacéutico*. *Pharm Mediterr*. 1956;1:365-81.
28. Sánchez López de Vinuesa F. *Hacia una sociedad española de Derecho Farmacéutico*. *Bol Soc Esp Hist Farm Cienc Lit Arte*. 1987;38(151-152):427-32.
29. Amarilla Gundín M. *Derecho farmacéutico*. En: Romeo Casabona CM, editor. *Enciclopedia de Bioderecho y Bioética*. Granada: Comares; 2011. p. 601-3.
30. Amarilla Gundín M. *Derecho farmacéutico: génesis*. *Actual Derecho Sanit*. 2013;200:19-28.
31. Amarilla Gundín M, Alba Romero S. *Derecho Farmacéutico y Derecho Sanitario*. *Diario Médico*. 15 de marzo de 1999;8.
32. Amarilla Gundín M. *Derecho Farmacéutico*. En: *Medicamento: Utopía y realidad*. Madrid: Aula Médica; 2009. p. 253-7.
33. Vidal Casero M del C. *Derecho farmacéutico*. Pamplona: Aranzadi; 2008. 2294 p.
34. Vidal Casero M del C. *Derecho farmacéutico: legislación, jurisprudencia, el ejercicio profesional*. Valencia: *Revista General de Derecho*; 2007. 1080 p.
35. Martínez Martín D. *Derecho y Administración farmacéutica*. En: Manuel García J, editor. *Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales*. 3a ed. Madrid: Instituto de Legislación Farmacéutica; 2014. p. 41-5.
36. Faus Santasusana J, Vida Fernández J. *El Derecho Farmacéutico y de los Medicamentos: concepto, características esenciales y principios*. En: Faus Santasusana J, Vida Fernández J, editores. *Tratado de derecho farmacéutico: estudio del régimen jurídico de los medicamentos*. Cizur Menor: Aranzadi; 2017. p. 97-128.
37. Amarilla Mateu N. *Dossier Derecho Farmacéutico: up-to-date*. Thomson Reuters; 2019. 29 p.
38. González Pérez J, Escalante JA. *Derecho farmacéutico*. Madrid: *Boletín Oficial del Estado*; 1972. 1597 p.
39. Valverde López JL. *Nexo entre el concepto y la aplicación del derecho europeo farmacéutico en la vanguardia de la investigación y el estudio*. *Cuad Derecho Eur Farm*. 1995;0:136.
40. Sánchez López de Vinuesa F. *¿Derecho o legislación farmacéutica?: una revisión conceptual*. En: *Actas del II Congreso Internacional de Derecho y Economía Farmacéutica; del 17 al 20 de septiembre de 1990*. Granada: Universidad de Granada; 1991. p. 107-10.
41. Martín Castilla D. *Principios de Derecho farmacéutico: el concepto jurídico de fabricante*. En: AA.VV., editor. *La vida jurídica del medicamento: efecto de la nueva normativa sobre la titularidad, transferencia, uso y circulación del medicamento*. Barcelona: Fundación CEFI; 1993. p. 67-82.
42. Sarrato Martínez L. *Régimen jurídico-administrativo del medicamento [Tesis (Doctorado)]*. [Lleida]: Universidad de Lleida; 2013.
43. Sarrato Martínez, L. *Régimen jurídico-administrativo del medicamento*. Las Rozas: La Ley; 2015. 780p.
44. Brethe de la Gressaye J. *Essai sur le Droit professionnel*. *Ann Fac Droit Univ Bourdeaux Ser Jurid*. 1954;5(2):69-88.
45. Díez de Velasco M. *Instituciones de Derecho Internacional Público*. 13ª ed. Madrid: Tecnos; 2001. 954 p.
46. Lara Patrón RJ, de Icaza Hernández G. *Derecho Internacional Público*. Ciudad de México: IURE Editores; 2017. 327 p.
47. Casanovas [y La Rosa] O, Rodrigo [Hernández] AJ. *Compendio de Derecho Internacional Público*. 6a ed. Madrid: Tecnos; 2017. 569 p.
48. Fernández Martínez JM. *Diccionario jurídico*. Cizur Menor: Aranzadi; 2002. 812 p.
49. Salto Salto MG. *Manual de Derecho Internacional Público*. 2a ed. Quito: Corporación de Estudios y Publicaciones; 2017. 161 p.
50. del Castillo Rodríguez C. *¿Legislación farmacéutica o Derecho farma-*



- céutico? Análisis. *Vitae Rev Fac Quím Farm.* 2011;18(1):83-7.
51. Muñoz Calvo S. Notas para un estudio historiográfico de la Legislación Farmacéutica en España. *Bol Soc Esp Hist Farm Cienc Lit Arte.* 1979;30(120):305-17.
  52. Poplawski R. *Traité de droit pharmaceutique.* Paris: Juris—Classeurs; 1950. 765 p.
  53. Valdés Burgui Á, Blanque Rey L. Las competencias sobre la dispensación de medicamentos: la Sentencia del Tribunal Supremo de 2 de marzo de 2016. *Cuad Derecho Farm.* 2016;57:6-10.
  54. González Pérez J. Registro de especialidades farmacéuticas. *Rev Adm Pública.* 1969;60:9-44.
  55. de Dios De Dios Viéitez MV, . Código de derecho farmacéutico. Madrid: Civitas; 1991. 744 p.
  56. Alba Romero S. *Farmacia y Unión Europea.* Madrid: A. Madrid Vicente; 1994. 307 p.
  57. Alba Romero S, Amate Blanco JM. La información sobre el medicamento y la toma de decisiones. En: Asociación Española de Derecho Farmacéutico, editor. *Derecho a la información de los ciudadanos en los prospectos de los medicamentos.* Madrid: Juste; 1999. p. 31-46.
  58. Suñé Arbussá JM, Bel Prieto E. El Real Decreto 1416/1994, por el que se regula la publicidad de los medicamentos de uso humano. *Cuadernos de Derecho Europeo Farmacéutico.* 1996;2(3):57-92.
  59. Bel Prieto E. Modificaciones 2000 a la Ley del Medicamento. *Cienc Tecnol Farmacéutica Rev Esp Medicam Prod Sanit.* 2001;11(1):48-51.
  60. Montpart Costa E, Martín Barea MP. Características del Common Technical Document. *Offarm Farm Soc.* 2004;3(1):96-100.
  61. Montpart Costa E, Martín Barea MP. Las Conferencias Internacionales de Armonización y el Common Technical Document (CTD). *Offarm Farm Soc.* 2003;22(8):118-26.
  62. Montpart Costa E, Martín Barea MP. Procedimiento de registro de mutuo reconocimiento de medicamentos de uso humano. *Offarm Farm Soc.* 2001;20(7):93-100.
  63. Suñé Arbussá JM. La clasificación anatómica de los medicamentos. *Offarm Farm Soc.* 2001;20(4):62-3.
  64. Suñé Arbussá JM. Legitimidad de la disminución de los márgenes correspondientes a la dispensación al público de especialidades farmacéuticas de uso humano. *Offarm Farm Soc.* 2001;20(5):70-2.
  65. Suñé Arbussá JM. Legitimidad del Real Decreto 1.035/1999, por el que se regula el sistema de precios de referencia. *Offarm Farm Soc.* 2001;20(11):47-9.
  66. Valverde López JL. Autorización y registro de medicamentos en Europa. En: AA.VV., editor. *Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales.* 1ª ed. Madrid: Instituto de Legislación Farmacéutica; 2005. p. 105-10.
  67. Valverde López JL. Autorización y registro de medicamentos en Europa. En: Manuel García J, editor. *Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales.* 3a ed. Madrid: Instituto de Legislación Farmacéutica; 2014. p. 212-22.
  68. Valverde López JL. Debates del Intergrupo de Medicamentos del Parlamento Europeo. *Cuadernos de Derecho Europeo Farmacéutico.* 1997;3(7):226.
  69. Valverde López JL, Rísquez Madrudejos JP, Cabezas López MD. El concepto jurídico de la sangre y sus derivados desde la perspectiva del derecho de la Unión Europea. *Ars Pharm.* 1999;40(3):131-41.
  70. Valverde López JL, Cabezas López MD, Acosta Robles AL, Martín Castilla D. Garantía de calidad y libre circulación de medicamentos en la Comunidad Europea. *Rev Inst Eur.* 1992;19(1):165-94.
  71. Valverde López JL. La información y la publicidad de los medicamentos en la Unión Europea. *Cuad Derecho Eur Farm.* 1996;2(3):230.
  72. Valverde López JL. La libre circulación de farmacéuticos y el Espacio Europeo de Educación. *Rev Derecho De la Unión Europea Eur.* 2004;18:401-31.
  73. Valverde López JL. Problemática general de los ensayos clínicos de medicamentos. *Cuad Derecho Eur Farm.* 1997;3(6):415.
  74. The present position and outlook for clinical trials of medicines in Europe. *Cuadernos de Derecho Europeo Farmacéutico.* 1997;3(9):196.
  75. Valverde López JL, editor. *Workshop on transparency and access to documents of the EMEA.* *Cuad Derecho Eur Farm.* 1998;4(10):163.
  76. Vidal Casero MDC. El desarrollo legislativo de la Ley General de Sanidad y la Ley del Medicamento y el uso racional del medicamento. Su problemática. *Derecho Salud.* 2001;2:151-68.
  77. Piga Rivero A, Alfonso Galán MT. Talidomida, de nuevo ante los Tribunales. *Actual Derecho Sanit.* 2003;208:805-9.
  78. Suñé Arbussá JM. *Legislación farmacéutica española.* 1a ed. Granada: Anel; 1966. 214 p.
  79. Folch Jou G, Muñoz Calvo S. El concepto de "Legislación Farmacéutica a través de la historiografía universitaria de la Facultad de Farmacia de Madrid (1884-1965)". *Boletín de la Sociedad Española de Historia de la Farmacia: Ciencia, Literatura y Arte.* 1982;33(130):145-61.
  80. González Bueno A [Isacio]. *Manual de legislación farmacéutica.* 1a ed. Aranjuez: Doce Calles; 1994. 543 p.
  81. Villalba Pérez FL. *La profesión farmacéutica.* Madrid: Marcial Pons; 1996. 382 p.
  82. Pérez Gálvez JF. *Farmacia y patrimonio: un estudio de la relación jurídica de servicio farmacéutico.* Almería: Ibarra de Arce; 1999. 182 p.
  83. Bombillar Sáenz FM. *Intervención administrativa y régimen jurídico del medicamento en la Unión Europea [Tesis (Doctorado)].* [Granada]: Universidad de Granada; 2010.



84. Corbella i Duch J. Manual de Derecho Sanitario. 1a ed. Barcelona: Atelier Libros; 2006. 214 p.
85. Olalla Marañón JF, editor. La redacción del prospecto: recomendaciones para mejorar su comprensión. Madrid: Asociación Española de Derecho Farmacéutico; 2007. 65 p. (Documentos ASEDEF).
86. Baès C. El uso racional del medicamento. Fundamento de la intervención administrativa en el sector del medicamento [Internet] [Tesis (Doctorado)]. [Granada]: Universidad de Granada; 2010 [citado 24 de marzo de 2020]. Disponible en: [http://digibug.ugr.es/handle/10481/19733#.U\\_vQZKMjWII](http://digibug.ugr.es/handle/10481/19733#.U_vQZKMjWII)
87. Bombillar Sáenz FM. El acceso a medicamento en situaciones especiales. Uso compasivo, uso en condiciones distintas a las autorizadas y medicamento extranjero. En: Barranco Vela R, Bombillar Sáenz FM, editores. El acceso al medicamento: retos jurídicos actuales, intervención pública y su vinculación al derecho a la salud. Granada: Comares; 2010. p. 137-62.
88. Valverde Muñoz S. Los derechos de propiedad intelectual y el acceso a los medicamentos, a nivel mundial. En: Barranco Vela R, Bombillar Sáenz FM, editores. El acceso al medicamento: retos jurídicos actuales, intervención pública y su vinculación al derecho a la salud. Granada: Comares; 2010. p. 83-106.
89. Bombillar Sáenz FM. Garantías de calidad, identificación e información del medicamento: fabricación y etiquetado. En: Faus Santasusana J, Vida Fernández J, editores. El acceso al medicamento: retos jurídicos actuales, intervención pública y su vinculación al derecho a la salud. Cizur Menor: Aranzadi; 2017. p. 433-80.
90. del Castillo Rodríguez C. El peligro sanitario por la falsificación de medicamentos. En: I Symposium internacional Régimen jurídico del medicamento: Medicamentos y riesgos sanitarios [Internet]. Madrid; 2010 [citado 31 de octubre de 2019]. Disponible en: [http://www.ugr.es/~sej03266/actividad/red\\_medicamentos/repositorio/i\\_symposium\\_internacional\\_regimen\\_juridico\\_del\\_medicamento\\_2010/Castillo\\_Falsificacion\\_medicamentos.pdf](http://www.ugr.es/~sej03266/actividad/red_medicamentos/repositorio/i_symposium_internacional_regimen_juridico_del_medicamento_2010/Castillo_Falsificacion_medicamentos.pdf)
91. Tornos Mas J. El precio de las especialidades farmacéuticas. Derecho Salud. 1997;5(2):12-24.
92. Lamata Cotanda F. Fijación de precios y acceso justo al medicamento: ¿hablamos de derechos humanos o de negocio? Derecho Salud. 2011;21(Extra 1):96-106.
93. Gil Membrado C. Homeopatía: en el filo de la ley. Derecho Salud. 2017;27(1):9-56.
94. Pérez Gálvez JF. Indicación, uso y autorización de dispensación de medicamentos y productos sanitarios de uso humano: acreditación. Derecho Salud. 2016;26(Extra1):103-21.
95. del Castillo Rodríguez C. La comercialización de medicamentos de uso humano no sujetos a prescripción médica a través de Internet, como reacción de la sociedad a la expansión del uso de medicamentos falsificados. Derecho Salud. 2015;25(Extra 1):112-8.
96. Baès C. La justificación del intervencionismo administrativo en el sector del medicamento: especial referencia a la autorización sanitaria. Derecho Salud. 2017;27(Extra 1):9-37.
97. Noguera Peña A. La polémica en torno a la sustitución e intercambiabilidad de los medicamentos biosimilares en el ordenamiento jurídico español. Derecho Salud. 2019;29(1):5-52.
98. Ochagavía Colás JI. Los Medicamentos Biosimilares Ante El Espejo: ¿Una solución en clave de Equidad y de Costes o el origen de próximos conflictos terapéuticos? Derecho Salud. 2015;25(Extra 1):149-57.
99. Cantero Martínez J. Los servicios autonómicos de salud ante la movilidad transfronteriza de pacientes: su nuevo marco de obligaciones. Derecho Salud. 2017;27(Extra 1):107-22.
100. del Castillo Rodríguez C. Novedades legislativas ante el problema de los medicamentos falsificados. Derecho Salud. 2014;24(Extra 1):175-81.
101. Sabrido Bermúdez R. Transparencia y medicamentos biosimilares. Derecho Salud. 2018;28(Extra 1):58-67.
102. Beato Espejo M. El derecho a la prestación sanitaria: libertad de prescripción y dispensación. Derecho Salud. 1994;2(2):70-86.
103. Izquierdo—Carrasco M. El impacto del derecho administrativo transnacional en el régimen jurídico de la seguridad de los medicamentos y alimentos. Derecho Salud. 2018;2:15-56.
104. De Montalvo Jääskeläinen F. Reflexiones acerca de la oportunidad (necesidad) de transformar el derecho a la protección de la salud en un verdadero derecho fundamental con ocasión de la celebración del cuadragésimo aniversario de la Constitución. Derecho Salud. 2018;28(1):41-62.
105. Poplawski R, Auby J—M, Coustou F. Traité de droit pharmaceutique. Paris: Librairies Techniques; 1955. 278 p.
106. Nieto [García] A. La ley alemana de farmacias de 28 de agosto de 1960. Rev Adm Pública. 1961;35:361-84.
107. AA.VV. Código de derecho farmacéutico. Madrid: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado; 2015. 730 p.
108. AA.VV. Código de derecho farmacéutico. Madrid: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado; 2018. 817 p.
109. AA.VV. Código de derecho farmacéutico. Madrid: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado; 2019. 839 p.
110. Lobato García—Miján M. La patente farmacéutica. Cuad Derecho Eur Farm. 1996;2(5):415.
111. García Herrero JM. Aportación sobre ventas. En: Manuel García J, editor. Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales. 3a ed. Madrid: Instituto de Legislación Farmacéutica; 2014. p. 549-51.



112. Docasar Martín D. Bases normativas. Novedades. En: Manuel García J, editor. Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales. 3a ed. Madrid: Instituto de Legislación Farmacéutica; 2014. p. 45-68.
113. Salmerón F. Biológicos y de origen humano, y de terapias avanzadas. En: Manuel García J, editor. Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales. 3a ed. Madrid: Instituto de Legislación Farmacéutica; 2014. p. 114-24.
114. Salmerón F. Biológicos, de origen humano y de terapias avanzadas especiales. En: Abad L, Martínez D, editores. Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales. 2ª ed. Madrid: Asociación Española de Derecho Farmacéutico; 2008. p. 95-101.
115. Martínez [Martín] D. Derecho y Administración farmacéutica. En: Asociación Española de Derecho Farmacéutico, editor. Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales. 1ª ed. Madrid: Recoletos Grupo de Comunicaciones; 2005. p. 23-9.
116. Martínez [Martín] D. Derecho y Administración farmacéutica. En: Abad L, editor. Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales. 2ª ed. Madrid: Asociación Española de Derecho Farmacéutico; 2008. p. 43-9.
117. Serrano Castro MA, González—Colaço Dotto C. Ensayos clínicos. En: Manuel García J, editor. Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales. 3a ed. Madrid: Instituto de Legislación Farmacéutica; 2014. p. 227-37.
118. Montero Corominas MD, Maciá Miguel Á. Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. En: Manuel García J, editor. Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales. 3a ed. Madrid: Instituto de Legislación Farmacéutica; 2014. p. 269-77.
119. Vida Fernández J. Financiación pública y fijación del precio de los medicamentos. En: Manuel García J, editor. Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales. 3a ed. Madrid: Instituto de Legislación Farmacéutica; 2014. p. 513-30.
120. Blázquez Pérez A. Genéricos (EFG) y biosimilares. En: Manuel García J, editor. Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales. 3a ed. Madrid: Instituto de Legislación Farmacéutica; 2014. p. 147-53.
121. Suárez Fernández J. Medicamentos de uso humano. En: Manuel García J, editor. Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales. 3a ed. Madrid: Instituto de Legislación Farmacéutica; 2014. p. 74-81.
122. Agraz L. Medicamentos especiales. En: Asociación Española de Derecho Farmacéutico, editor. Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales. 1a ed. Madrid: Recoletos Grupo de Comunicaciones; 2005. p. 39-40.
123. Agraz L. Medicamentos especiales. En: Abad L, Martínez D, editores. Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales. 2a ed. Madrid: Asociación Española de Derecho Farmacéutico; 2008. p. 93-4.
124. Agraz L. Medicamentos especiales. En: Manuel García J, editor. Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales. 3a ed. Madrid: Instituto de Legislación Farmacéutica; 2014. p. 109-14.
125. Val Díez M. Medicamentos genéricos. En: Asociación Española de Derecho Farmacéutico, editor. Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales. 1a ed. Madrid: Recoletos Grupo de Comunicaciones; 2005. p. 61-5.
126. Velasco Nieto CE. Patente farmacéutica. En: Manuel García J, editor. Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales. 3a ed. Madrid: Instituto de Legislación Farmacéutica; 2014. p. 254-64.
127. Vida Fernández J. Precio y financiación pública de los medicamentos. En: Asociación Española de Derecho Farmacéutico, editor. Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales. 1a ed. Madrid: Recoletos Grupo de Comunicaciones; 2005. p. 171-80.
128. Lens Cabrera C, García Herrero M, Valero Bonilla F. Precios de los medicamentos. En: Manuel García J, editor. Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales. 3a ed. Madrid: Instituto de Legislación Farmacéutica; 2014. p. 530-48.
129. Martínez de la Gándara M. Prescripción. En: Manuel García J, editor. Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales. 3a ed. Madrid: Instituto de Legislación Farmacéutica; 2014. p. 401-9.
130. Lens Cabrera C. Prestación farmacéutica. En: Manuel García J, editor. Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales. 3a ed. Madrid: Instituto de Legislación Farmacéutica; 2014. p. 504-13.
131. Fidalgo García L. Receta médica y órdenes de dispensación. En: Manuel García J, editor. Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales. 3a ed. Madrid: Instituto de Legislación Farmacéutica; 2014. p. 409-35.
132. Millán Rusillo MT. Registro de medicamentos en España. En: Asociación Española de Derecho Farmacéutico, editor. Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales. 1a ed. Madrid: Recoletos Grupo de Comunicaciones; 2005. p. 97-104.
133. Avilés M. QUE VEINTE AÑOS NO SON NADA [Internet]. Blog de Mariano Avilés. 2018 [citado 17 de enero de 2019]. Disponible en: <http://marianoaviles.com/tag/asedef>
134. Martínez Martín DJ. El derecho de los mayoristas al suministro de medicamentos por los laboratorios. En: Sempere Navarro A, Amarilla Gundín M, editores. Derecho Farmacéutico Actual. Cizur Menor: Thomson Reuters—Aranzadi; 2009. p.147-66.



135. Amarilla Gundín M. Responsabilidad Legal en farmacovigilancia. En: Sempere Navarro A, Amarilla Gundín M, editores. *Derecho Farmacéutico Actual*. Cizur Menor: Thomson Reuters—Aranzadi; 2009. p. 97-116.
136. Amarilla Mateu N. Categorías de productos regulados por la Ley 29/2006, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Frontera medicamento—alimento. En: Sempere Navarro A, Amarilla Gundín M, editores. *Derecho Farmacéutico Actual*. Cizur Menor: Thomson Reuters; 2009. p. 193-224.
137. Seuba Hernández X. La aportación del derecho a la salud en el aseguramiento farmacéutico a la luz de la práctica reciente de los Estados. En: Girona L, Rovira J, Homedes N, editores. *Medicamentos: entre la salud y el mercado*. Barcelona: Icaria; 2009. p. 199-218.
138. Antúnez Estévez F. Legislación farmacéutica. En: Rivas Vallejo P, García Valverde MD, Monereo Pérez JL, editores. *Derecho y medicina: cuestiones jurídicas para profesionales de la salud*. Cizur Menor: Aranzadi; 2009. p. 229-87.
139. Antúnez Estévez F. Los ensayos clínicos. En: Rivas Vallejo P, García Valverde MD, Monereo Pérez JL, editores. *Derecho y medicina: cuestiones jurídicas para profesionales de la salud*. Cizur Menor: Aranzadi; 2009. p. 619-70.
140. Baès C. El concepto jurídico del medicamento y sus diferentes clases. En: Palomar Olmeda A, Cantero Martínez J, editores. *Tratado de Derecho Sanitario*. Cizur Menor: Aranzadi; 2013. p. 409-38.
141. Cayón de las Cuevas J. El tratamiento jurídico de la publicidad de medicamentos de uso humano: entre la libertad de empresa y la protección de la salud. En: Palomar Olmeda A, Cantero Martínez J, editores. *Tratado de Derecho Sanitario*. Cizur Menor: Aranzadi; 2013. p. 439-70.
142. Merino Gómez G. Investigación con medicamentos: régimen jurídico de los ensayos clínicos. En: Palomar Olmeda A, Cantero Martínez J, editores. *Tratado de Derecho Sanitario*. Cizur Menor: Aranzadi; 2013. p. 471-98.
143. Bombillar Sáenz FM. Intervención administrativa de orden público sanitario y régimen jurídico del medicamento. En: Palomar Olmeda A, Cantero Martínez J, editores. *Tratado de Derecho Sanitario*. Cizur Menor: Aranzadi; 2013. p. 499-572.
144. Villalba Pérez FL. Colaboración de las oficinas de farmacia con el sistema nacional de salud. En: Palomar Olmeda A, Cantero Martínez J, editores. *Tratado de Derecho Sanitario*. Cizur Menor: Aranzadi; 2013. p. 573-602.
145. García Amez J. Régimen jurídico de la farmacia de la Unión Europea y hospitalaria. En: Palomar Olmeda A, Cantero Martínez J, editores. *Tratado de Derecho Sanitario*. Cizur Menor: Aranzadi; 2013. p. 603-40.
146. Larios Risco D. La prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud: fijación de precios, financiación pública y copago. En: Palomar Olmeda A, Cantero Martínez J, editores. *Tratado de Derecho Sanitario*. Cizur Menor: Aranzadi; 2013. p. 641-78.
147. Antón Juárez I. Comercio exterior de medicamentos. En: Faus Santasusana J, Vida Fernández J, editores. *Tratado de derecho farmacéutico: estudio del régimen jurídico de los medicamentos*. Cizur Menor: Aranzadi; 2017. p. 505-58.
148. Rodríguez Rodrigo J. Derecho antitrust europeo en el sector farmacéutico: acuerdos colusorios. En: Faus Santasusana J, Vida Fernández J, editores. *Tratado de derecho farmacéutico: estudio del régimen jurídico de los medicamentos*. Cizur Menor: Aranzadi; 2017. p. 1261-300.
149. Sarrato Martínez L. El control de los riesgos de los medicamentos: el sistema de farmacovigilancia y otros mecanismos de control. En: Faus Santasusana J, Vida Fernández J, editores. *Tratado de derecho farmacéutico: estudio del régimen jurídico de los medicamentos*. Cizur Menor: Aranzadi; 2017. p. 681-718.
150. Gutiérrez David ME, Acosta Gallo P. El derecho de la publicidad en el sector farmacéutico. En: Faus Santasusana J, Vida Fernández J, editores. *Tratado de derecho farmacéutico: estudio del régimen jurídico de los medicamentos*. Cizur Menor: Aranzadi; 2017. p. 719-850.
151. Vida Fernández J. Financiación pública y fijación del precio de los medicamentos. En: Faus Santasusana J, Vida Fernández J, editores. *Tratado de derecho farmacéutico: estudio del régimen jurídico de los medicamentos*. Cizur Menor: Aranzadi; 2017. p. 931-1040.
152. Lobo Aleu F. Introducción a la regulación del sector farmacéutico en España. En: Faus Santasusana J, Vida Fernández J, editores. *Tratado de derecho farmacéutico: estudio del régimen jurídico de los medicamentos*. Cizur Menor: Aranzadi; 2017. p. 79-96.
153. Faus Santasusana J. La autorización de comercialización. En: Faus Santasusana J, Vida Fernández J, editores. *Tratado de derecho farmacéutico: estudio del régimen jurídico de los medicamentos*. Cizur Menor: Aranzadi; 2017. p. 335-76.
154. Martín Castro D. La definición de los medicamentos y su distinción de otros productos para la salud. En: Faus Santasusana J, Vida Fernández J, editores. *Tratado de derecho farmacéutico: estudio del régimen jurídico de los medicamentos*. Cizur Menor: Aranzadi; 2017. p. 163-214.
155. Parejo Alfonso L. La distribución de competencias en el sector farmacéutico: Unión Europea, Estado y CCAA. En: Faus Santasusana J, Vida Fernández J, editores. *Tratado de derecho farmacéutico: estudio del régimen jurídico de los medicamentos*. Cizur Menor: Aranzadi; 2017. p. 129-62.



156. Fatás Monforte JM, Paz—Ares Rodríguez T. La prescripción. En: Faus Santasusana J, Vida Fernández J, editores. Tratado de derecho farmacéutico: estudio del régimen jurídico de los medicamentos. Cizur Menor: Aranzadi; 2017. p. 559-84.
157. Sardinero García C. La responsabilidad de las administraciones públicas relacionada con su intervención sobre los medicamentos. En: Faus Santasusana J, Vida Fernández J, editores. Tratado de derecho farmacéutico: estudio del régimen jurídico de los medicamentos. Cizur Menor: Aranzadi; 2017. p. 1133-82.
158. Moliner Bernades X, Maresma Casellas M. Los medicamentos de los centros hospitalarios. En: Faus Santasusana J, Vida Fernández J, editores. Tratado de derecho farmacéutico: estudio del régimen jurídico de los medicamentos. Cizur Menor: Aranzadi; 2017. p. 585-612.
159. Agraz Pérez—Enríquez L. Medicamentos especiales. En: Faus Santasusana J, Vida Fernández J, editores. Tratado de derecho farmacéutico: estudio del régimen jurídico de los medicamentos. Cizur Menor: Aranzadi; 2017. p. 215-48.
160. Faus Santasusana J. Procedimientos especiales de autorización de los medicamentos. En: Faus Santasusana J, Vida Fernández J, editores. Tratado de derecho farmacéutico: estudio del régimen jurídico de los medicamentos. Cizur Menor: Aranzadi; 2017. p. 377-404.
161. Ballesteros Pomar R. Publicidad de medicamentos dirigida al público. En: Faus Santasusana J, Vida Fernández J, editores. Tratado de derecho farmacéutico: estudio del régimen jurídico de los medicamentos. Cizur Menor: Aranzadi; 2017. p. 851-84.
162. Fonseca Ferrandis FE. Régimen jurídico de los ensayos clínicos con medicamentos en España. En: Faus Santasusana J, Vida Fernández J, editores. Tratado de derecho farmacéutico: estudio del régimen jurídico de los medicamentos. Cizur Menor: Aranzadi; 2017. p. 305-34.
163. Suñé Arbussà JM, Bel Prieto E. Legislación farmacéutica española. 11ª ed. Barcelona: Romargraf; 1997. 602 p.
164. Muñoz Calvo S. El concepto de legislación farmacéutica en la obra de Guillermo Folch. En: Homenaje al Profesor Guillermo Folch Jou. Madrid: Sociedad Española de Historia de la Farmacia, D.L.; 1983. p. 191-3.
165. Calvo Alonso I, Sarrato Martínez L. Código de legislación farmacéutica española. Cizur Menor: Thomson Civitas; 2006. 3204 p.
166. González Bueno A [Isacio], Puerto Sarmiento FJ. Compendio de Historia de la farmacia y Legislación Farmacéutica. Madrid: Síntesis; 2011. 491 p.
167. Muñoz ME. Recopilación de las leyes, pragmáticas reales, decretos, y acuerdos del Real Proto—Medicato: hecha por encargo y dirección del mismo Real tribunal. Valencia: Imprenta de la Viuda de Antonio Bordazar; 1751. 440 p.
168. Cuesta y Armiño F. Medicina, cirugía, farmacia: legislación sanitaria. Madrid; 1892. 80 p.
169. Oyuelos y Pérez R. Farmacia: derecho administrativo, civil, penal y procesal y jurisprudencia del Tribunal Supremo referentes a esta materia. Madrid: Ricardo Rojas; 1894. 565 p.
170. Cuesta y Ckerner J, Cuesta y Armiño F. Código médico—farmacéutico español o Recopilación de leyes, reglamentos, reales órdenes y disposiciones vigentes, relativas al ejercicio de la medicina y de la farmacia acompañadas de los más precisos comentarios, aclaraciones, modelos e instrucciones para su más acertado cumplimiento. Madrid: Imprenta de Gregorio Juste; 1879. 426 p.
171. Malato Yuste R. Legislación Farmacéutica: el farmacéutico, la farmacia, los específicos y la venta al público. Madrid: Imprenta de Isidoro Perales; 1917. 366 p. (Biblioteca de la Unión Farmacéutica).
172. Folch Jou G, Suñé Arbussà JM, Valverde López JL, editores. Historia General de la Farmacia: El Medicamento a través del tiempo. Vol. 2. Madrid: Sol; 1986. 423 p.
173. Blas y Manada M. Legislación de Farmacia vigente en España. 1ª ed. Madrid: El Monitor de Farmacia y Terapéutica; 1925. 430 p.
174. Blas y Manada M. Legislación de Farmacia vigente en España. 2ª ed. Madrid: El Monitor de Farmacia y Terapéutica; 1935. 728 p.
175. Blas y Manada M. Legislación de Farmacia vigente en España. 3ª ed. Madrid: El Monitor de Farmacia y Terapéutica; 1949. 1177 p.
176. Blas y Manada M, Blas y Álvarez A. Apéndice, 1 de enero de 1949 a 31 de agosto de 1954 de Legislación de Farmacia vigente en España. Madrid: El Monitor de Farmacia y Terapéutica; 1954. 276 p.
177. Bustamante Romero F. Legislación farmacéutica. Madrid: Casa Gil Mateos; 1930. 319 p.
178. Fuster Forteza G, Antich Gil J. Legislación farmacéutica y relacionada con todos los aspectos del ejercicio profesional. Vol. 1. Palma de Mallorca: Imprenta independencia; 1944. 516 p.
179. Fuster Forteza G, Antich Gil J. Legislación farmacéutica y relacionada con todos los aspectos del ejercicio profesional. Vol. 2. Palma de Mallorca: Imprenta independencia; 1950. 467 p.
180. Campins de Codina Antonio. Legislación farmacéutica del siglo XIX en España: estudio histórico—crítico de la misma, examinada desde los tiempos actuales y en relación con las características que presenta la Farmacia en España [Tesis (Doctorado)]. [Madrid]: Universidad Central (Madrid); 1946.
181. Campins de Codina Antonio. Legislación farmacéutica del siglo XIX: estudio histórico—crítico. Madrid: Universidad Central (Madrid); 1950. 223 p.
182. Vicario Peraita E. Legislación sanitaria de Farmacia. Salas de los



- Infantes: Talleres Gráficos Diario de Burgos; 1963. 260 p.
183. Vicario Peraita E. Legislación sanitaria de Farmacia: apéndice 1965, 1966 y 1967. Salas de los Infantes: Talleres Gráficos Diario de Burgos; 1968. 173 p.
184. Vicario Peraita Eduardo. Compendio de legislación sanitaria. 1a ed. Burgos: Diario de Burgos; 1961. 287 p.
185. Vicario Peraita Eduardo. Compendio de legislación sanitaria. 2a ed. Burgos: Diario de Burgos; 1965. 287 p.
186. Vicario Peraita E. Apéndice conjunto 1969 de Compendio de legislación sanitaria, Legislación sanitaria de farmacia, Legislación ayu- dantes técnicos sanitarios, Legislación sanitaria de veterinaria. Salas de los Infantes: Talleres Gráficos Diario de Burgos; 1970. 184 p.
187. Vicario Peraita E. Apéndice conjunto 1971 de Compendio de legis- lación sanitaria, legislación sanitaria de farmacia, legislación ayu- dantes técnicos sanitarios, legislación sanitaria de veterinaria. Salas de los Infantes: Talleres Gráficos Diario de Burgos; 1972. 355 p.
188. Vicario Peraita E. Apéndice conjunto 1972 de Compendio de Legis- lación Sanitaria. Legislación Sanitaria de Farmacia. Legislación Ayu- dantes Técnicos Sanitarios. Legislación Sanitaria de Veterinaria. Salas de los Infantes: Talleres Gráficos Diario de Burgos; 1973. 193 p.
189. Vicario Peraita E. Apéndice conjunto 1973 de Compendio de Legis- lación Sanitaria. Legislación Sanitaria de Farmacia. Legislación Ayu- dantes Técnicos Sanitarios. Legislación Sanitaria de Veterinaria. Salas de los Infantes: Talleres Gráficos Diario de Burgos; 1974. 303 p.
190. Vicario Peraita E. Apéndice conjunto 1974 de Compendio de Legis- lación Sanitaria. Legislación Sanitaria de Farmacia. Legislación Ayu- dantes Técnicos Sanitarios. Legislación Sanitaria de Veterinaria. Salas de los Infantes: Talleres Gráficos Diario de Burgos; 1975. 233 p.
191. Vicario Peraita E. Apéndice conjunto de Compendio de Legislación Sanitaria. Legislación Sanitaria de Farmacia. Legislación Ayudantes Técnicos Sanitarios. Legislación Sanitaria de Veterinaria. Salas de los Infantes: Talleres Gráficos Diario de Burgos; 1969.
192. Salazar Culi F. Compendio de Legislación Farmacéutica. Barcelona: Toray; 1962. 366 p.
193. Trullenque Puga JE. Legislación farmacéutica española: cumplido lo dispuesto en el art. 28 de la Ley de 10 de enero de 1879 y en el art. 14 del Reglamento de 3 de septiembre de 1888. Madrid: Ma- ribel; 1968. 151 p.
194. Bonal de Falgàs Joaquim, Sánchez Sobrino Julián. Legislación y farmacia. Madrid: MAPFRE; 1997. 177 p. (Colección Derecho sani- tario).
195. López García G. Legislación farmacéutica: obra ajustada al programa de 21 de noviembre de 1935 para las oposiciones a ingreso en el cuerpo de Inspectores farmacéuticos municipales. 1a ed. Madrid: Instituto Editorial Reus; 1935. 142 p.
196. González Bueno A [Isacio]. Manual de legislación farmacéutica. 2a ed. Aranjuez: Doce Calles; 1999. 680 p.
197. González Bueno A [Isacio]. Manual de legislación farmacéutica. 3a ed. Madrid: Síntesis; 2004. 569 p.
198. González Bueno A [Isacio], del Castillo Rodríguez C. Manual de legis- lación farmacéutica. 4a ed. Madrid: La Botella de Leyden; 2017. 344 p.
199. González Bueno A [Isacio], del Castillo Rodríguez C. Manual de legis- lación farmacéutica. 5a ed. Madrid: Dykinson; 2019. 355 p.
200. González Bueno A [Isacio], del Castillo Rodríguez C, González Leonor M del C. Manual de legislación farmacéutica. 6a ed. Madrid: Dykin- son; 2020. 370 p.
201. Farmaindustria. Legislación española del medicamento. 1a ed. Ma- drid: Farmaindustria; 1991. 807 p.
202. AA.VV. Legislación española del medicamento. 2a ed. Madrid: Far- maindustria; 1994. 1145 p.
203. AA.VV. Legislación española del medicamento Suplemento 1994- 95. Madrid: Farmaindustria; 1996. 548 p.
204. Gillard López J. 20 años de sector farmacéutico. Actual Derecho Sanit. 2013;200:41-2.
205. Fernández Pastrana JM. Legislación farmacéutica: estatal, de las Comunidades Autónomas y de la Unión Europea. Vol. 2. Sevilla: MAD; 2001. 700 p.
206. Madrid Vicente A. Legislación farmacéutica actualizada: año 1995. Madrid: A. Madrid Vicente, Ediciones; 1995. 386 p.
207. Alonso Ureba A. Código de legislación farmacéutica y del medica- mento. Madrid: La Ley; 2008. 544 p.
208. Comisión de las Comunidades Europeas. Normas sobre medica- mentos de la Unión Europea. Legislación farmacéutica: Medicamentos de uso humano. Vol. 1. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Ofi- ciales de las Comunidades Europeas; 1998. 287 p.
209. Comisión de las Comunidades Europeas. Normas sobre medica- mentos de la Unión Europea. Legislación farmacéutica: Medicamentos veterinarios. Vol. 5. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas; 1998. 275 p.
210. Suñé Arbussà JM, Bel Prieto E. Legislación. En: Bonal de Falgàs Jo- aquim, Domínguez—Gil Hurlé A, editores. Farmacia Hospitalaria. 2a ed. Madrid: Emisa; 1992. p. 172-89.
211. Suñé Arbussà JM, Bel Prieto E. Compilación de legislación en far- macia hospitalaria. 1a ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 1993.
212. Suñé Arbussà JM, Bel Prieto E. Compilación de legislación en far-



- macia hospitalaria. 2a ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 1994. 1290 p.
213. Ramón Albert A. Gestión y legislación en farmacia hospitalaria. Madrid: Centro mIntegral Reprográfico; 2011. vol. 1, 172p; vol. 2 171p; 3 198p.
  214. Carmona i Cornet AM. La oficina de farmacia: legislación estatal y autonómica. Barcelona: Atelier; 2007. 170 p.
  215. Camisón Criado FJ. Legislación española sobre las oficinas de farmacia. s.l.: s.n.; 2002. 28 p.
  216. Hidalgo Sotelo T. Medicamento y farmacia de la Unión Europea. Barcelona: Ediciones Mayo; 2014. 48 p.
  217. Farmaindustria. Industria farmacéutica: reglamentación básica: D. 2464/1963 de m10 de agosto y disposiciones complementarias. Madrid: Farmaindustria; 1974. 250 p.
  218. Farmaindustria. Legislación básica de la industria farmacéutica. Madrid: Farmaindustria; 1987. 756 p.
  219. Sarrato Martínez L. Código de Derecho Sanitario. Madrid: Difusión Jurídica, D.L.; 2011. 877 p.
  220. Martínez—Pereda Rodríguez JM, de Lorenzo y Montero R, Álvarez—Cienfuegos Suárez JM, Aulló Chaves M. Legislación sanitaria de España. 2a ed. Madrid: Colex; 2003. 2456 p.
  221. Sánchez Fierro J. Regulación sobre farmacia y otros establecimientos sanitarios: Código sanitario: recopilación legislativa del derecho sanitario español. Madrid: Ergon; 2007. 1351 p.
  222. Díaz López N. Análisis elemental y comparado de legislación farmacéutica nacional y extranjera [Internet]. Real Academia Nacional de Farmacia. 1949 [citado 10 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://analesranf.com/index.php/discurso/article/download/715/701>
  223. Sarrato Martínez L. Formularios de Derecho sanitario y farmacéutico. Madrid: Difusión; 2008. 254 p.
  224. Ballesteros Pomar R. El «minireglamento» de Desarrollo de la Ley de Contratos del Sector Público, aprobado por Real Decreto 817/2009, de 8 de mayo: impacto en los suministros farmacéuticos. Cuad Derecho Farm. 2009;30:15-21.
  225. Ballesteros Pomar R. Contratación pública de medicamentos y últimas medidas de recorte del gasto farmacéutico. Cuad Derecho Farm. 2012;41:30-8.
  226. De la Quadra Salcedo T. La regulación de la publicidad de los medicamentos de uso humano. En: AA.VV., editor. Derecho de la sanidad y los medicamentos: seis estudios. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo D.L.; 1999. p. 15-62.
  227. García Vidal Á. La promoción de medicamentos dirigida a profesionales sanitarios: Estudio desde la perspectiva del Derecho mercantil. Madrid: Marcial Pons; 2013. 279 p.
  228. Iráculis Arregui N. La publicidad de los medicamentos. Las Rozas: La Ley; 2008. 498 p.
  229. Iráculis Arregui N. Publicidad de medicamentos dirigida a profesionales: principio de objetividad en la práctica extrajudicial. Comun En Prop Ind Derecho Competencia. 2009;53:101-20.
  230. Doménech Pascual G. Régimen jurídico de la farmacovigilancia. Cizur Menor: Civitas; 2009. 379 p.
  231. Dorrego de Carlos A. Racionalización del gasto farmacéutico y alternativas terapéuticas equivalentes: cuestiones jurídicas. En: Recuerda Girela Miguel Ángel, editor. Problemas prácticos y actualidad del Derecho Administrativo: Anuario 2015. Madrid: Civitas; 2015. p. 361-88.
  232. Dorrego de Carlos A. Las medidas de racionalización del gasto farmacéutico adoptadas por las Comunidades Autónomas: los programas de sustitución generalizada de prescripciones y su control jurisdiccional. Novedades jurisprudenciales. Cuad Derecho Farm. 2016;57:11-23.
  233. Dorrego de Carlos A. La selección competitiva de medicamentos dispensables en las oficinas de farmacia y la Sentencia 210/2016 del Tribunal Constitucional: un modelo regulatorio en crisis. Cuad Derecho Farm. 2017;61:6-23.
  234. Fatás Monforte JM. La exclusión de medicamentos de los sistemas de prescripción electrónica como medio para reducir su consumo: comentario a las sentencias del Tribunal Superior de Justicia de Castilla—La Mancha de 1 de febrero y de 29 de febrero de 2016. Cuad Derecho Farm. 2016;57:24-32.
  235. Fatás Monforte JM, Sanz De La Asunción J. Protección de la salud versus racionalización del gasto público. Cuad Derecho Farm. 2017;60:6-11.
  236. Fatás Monforte JM, Sanz De La Asunción J, Arimany JM. El TSJA confirma el rechazo de los lotes que incorporan distintos principios activos. Cuad Derecho Farm. 2018;65:21-6.
  237. Faus Santasusana J. ¿Qué es y qué no es un medicamento? El Global. 28 de abril de 2014;
  238. Faus Santasusana J. Hay productos con el mismo API que no son el mismo medicamento. El Global. 16 de abril de 2018;24.
  239. Faus Santasusana J. Sustitución y selección de medicamentos biológicos. A propósito de la Sentencia del Tribunal de Distrito de Oslo de 31 de marzo de 2011 en el caso Neupogen®. Cuadernos de Derecho Farmacéutico. 2012;40:6-15.
  240. Faus Santasusana J. Equivalentes terapéuticos. Los medicamentos biológicos no sustituibles no deben agruparse en un mismo lote. Cuad Derecho Farm. 2013;44:13-21.
  241. Faus Santasusana J. Sustitución de medicamentos y derechos individuales de los pacientes. Cápsulas, Boletín de Información Jurídica



- [Internet]. 2015 [citado 28 de septiembre de 2018];161. Disponible en: <http://www.faus-moliner.com/substitution-of-medicinal-products-and-individual-rights-of-patients-2/>
242. Faus Santasusana J. Sustitución y selección de medicamentos en los hospitales. El Global [Internet]. 21 de septiembre de 2018 [citado 27 de septiembre de 2018]; Disponible en: <http://www.elglobal.net/editorial-opinion/con-la-venia/sustitucion-y-seleccion-de-medicamentos-en-los-hospitales-IY1742794>
243. Faus Santasusana J, Maresma Casellas M. Una sentencia más contra las ATEs, esta vez en Andalucía. Cápsulas, Boletín de Información Jurídica [Internet]. 2018 [citado 10 de enero de 2019];191. Disponible en: <http://www.faus-moliner.com/wp-content/uploads/2018/06/STSJ-Andalucia-Farmaindustria-ATES.pdf>
244. Faus Santasusana J, Moliner Bernades X. No definitivo a las ATE's. Los medicamentos distintos no deben agruparse en un mismo lote. Cuad Derecho Farm. 2018;64:6-12.
245. Jausás Farré H. Las imperfecciones de la Orden Ministerial de Precios de Referencia. Offarm Farm Soc. 2003;22(111):67-8.
246. Jausás Farré H. Límites en la conformación de conjuntos de referencia: un análisis de la reciente Jurisprudencia del Tribunal Supremo. Cuad Derecho Farm. 2017;62:12-8.
247. Jausás Farré H, Esquerra Castellet C. Apuntes sobre el Proyecto de Real Decreto por el que se regula el sistema de precios de referencia y agrupaciones homogéneas de medicamentos. Pharmatech. 2013;4:48-49.
248. Lobato García-Miján M, editor. La incidencia de acuerdo sobre los ADPIC en las patentes farmacéuticas. En: La patente farmacéutica. Madrid: Centro de Estudios de Derecho Europeo Farmacéutico; 1996. p. 155-76. (Cuadernos de Derecho Europeo Farmacéutico; vol. 2).
249. Lobato García-Miján M. La cláusula bolar como excepción al derecho de patente. Efectos y límites. Cuad Derecho Farm. 2008;26:10-1.
250. Lobato García-Miján M, De las Heras T, editores. Las licencias obligatorias por dependencia de patentes. Adecuación al acuerdo TRIPS/ADPIC. Repercusión en la prioridad de las patentes de producto químico-farmacéutico. En: La patente farmacéutica. Madrid: Centro de Estudios de Derecho Europeo Farmacéutico; 1996. p. 177-84. (Cuadernos de Derecho Europeo Farmacéutico; vol. 2).
251. Montaña Mora M. La «cláusula Bolar» de la Directiva 2004/27: una nueva excepción a los derechos de patente a cambio de la armonización del período de exclusividad de datos a diez años. Ley Rev Juríd Esp Doctrina Jurisprud Bibliogr. 2005;4:1516-28.
252. Montaña Mora M. La "cláusula bolar" de la Ley 29/2006 (nueva Ley del medicamento) a la luz del art. 9.3 de la Constitución. Ley Rev Juríd Esp Doctrina Jurisprud Bibliogr. 2007;6.
253. Montaña Mora M. La nueva Ley de patentes y el sector farmacéutico. Cuad Derecho Farm. 2015;55:6-23.
254. Montaña Mora M, Montero AI. Diez años de patente farmacéutica. Cuad Derecho Farm. 2002;1:34-8.
255. Montaña Mora M. Condena de daños y perjuicios multimillonaria. Alerta sobre los riesgos derivados de la infracción de patentes. Cuad Derecho Farm. 2002;3:24-30.
256. Moliner Bernades X, Suárez Fernández J. Administración de medicamentos en dosis o pautas de administración diferentes a las estipuladas en su ficha técnica. Cuad Derecho Farm. 2014;48:25-33.
257. Moliner Bernades X, Suárez Fernández J. Manipulación y uso de medicamentos en condiciones diferentes a las estipuladas en su ficha técnica. Cuad Derecho Farm. 2017;63:31-40.
258. Otero García-Castrillón C. El comercio internacional de medicamentos. Madrid: Dykinson; 2006. 296 p.
259. Sánchez Fierro J. El marco regulatorio de los medicamentos biológicos. Necesidad de unas reglas específicas. En: XXI Congreso Nacional de Derecho Sanitario. Madrid; 2014.
260. Sánchez Fierro J. Los medicamentos biológicos, en el centro de la innovación terapéutica. En: Para Rodríguez-Santana I, editor. Accesibilidad y equidad a la innovación terapéutica. Madrid: Fundación Bamberg; 2015. p. 197-209.
261. Sánchez Fierro J. Los biológicos ya están aquí. El Farm Profesion Cult. 2016;543:14-6.
262. Vida Fernández J. El régimen de las prestaciones farmacéuticas. En: Monereo Pérez JL, editor. Las contingencias comunes protegidas por la Seguridad Social: estudio de su régimen jurídico. Granada: Comares; 2008. p. 501-40.
263. Vida Fernández J. La prestación farmacéutica como «subsistema» prestacional sanitario. En: Molina Navarrete C, Monereo Pérez JL, Moreno Vida MN, editores. Comentario a la legislación reguladora de la sanidad en España Régimen jurídico de la organización sanitaria, personal sanitario y prestaciones sanitarias. Granada: Comares; 2007. p. 297-342.
264. Vida Fernández J. El visado de recetas de medicamentos como instrumento de la política sanitaria: un análisis jurídico. Derecho Salud. 2006;14(1):127-45.
265. Vida Fernández J. Las prestaciones sanitarias del SNS: catálogo de las prestaciones y carteras de servicios. En: Parejo Alfonso LJ, Vaquer Caballería M, Palomar Olmeda A, editores. La reforma del Sistema Nacional de Salud: cohesión, calidad y estatutos profesionales. Madrid: Marcial Pons; 2004. p. 37-110.
266. Dukes G. El medicamento en los sistemas nacionales de salud: marco jurídico de la atención farmacéutica en Europa. En: Encuentro sobre



- la Ley del Medicamento. Madrid: Publicaciones, Documentación y Biblioteca, Ministerio de Sanidad y Consumo; 1988. p. 131-47. (Monografías de divulgación).
267. Angell M. La verdad acerca de la industria farmacéutica: cómo nos engaña y qué hacer al respecto. Bogotá: Grupo editorial Norma jurídica; 2006. 321 p.
  268. Jara M. Traficantes de salud. Cómo nos venden medicamentos peligrosos y juegan con la enfermedad. 3a ed. Barcelona: Icaria; 2007. 320 p.
  269. Management Sciences for Health. Pharmaceutical legislation and regulation [Internet]. Management Sciences for Health. 2012 [citado 23 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.msh.org/sites/msh.org/files/mds3-ch06-legislation-mar2012.pdf>
  270. Gerald MC. La historia de los medicamentos: del arsénico a la viagra. 250 hitos en la historia de los medicamentos. Madrid: Libro; 2015. 528 p.
  271. Goozner M. La píldora de los 800 millones de dólares. Barcelona: Belacqva de Ediciones y Publicaciones; 2006. 419 p.
  272. Alonso González AC. Formas líquidas orales. En: Lastres García JL, Nombela Cano C, Vila Jato JL, editores. Tecnología farmacéutica. [1a reimpresión]. Madrid: Síntesis; 2001. p. 25-54.
  273. Sarrato Martínez L. Talidomida: de la irresponsabilidad de los poderes públicos a la injusticia de los tribunales. Actual Juríd Aranzadi. 2014;894.
  274. Shah S. Cazadores de cuerpos: la experimentación farmacéutica con los pobres del mundo. Madrid: 451 Editores; 2009. 342 p.
  275. Fernández Braña M, Añorbe L, López Sáez B, Martín—Cantalejo Y, De Miguel P, Morán M. Talidomida: una visión nueva de un tóxico antiguo. An Real Acad Nac Farm. 2004;70(4):885-904.
  276. de Abajo Iglesias FJ, Madurga Sanz M, Montero Corominas D, Martín—Serrano García G. La farmacovigilancia en una agencia de regulación de medicamentos: fines y estrategias. Rev Pediatría Aten Primaria. 2003;5(20):145-68.
  277. Hernández Gil C. La reforma del sistema y la ley del medicamento. En: Encuentro sobre la Ley del Medicamento. Madrid: Publicaciones, Documentación y Biblioteca, Ministerio de Sanidad y Consumo; 1988. p. 21-5. (Monografías de divulgación).
  278. Valtueña Borque Ó. Fármacos fundamentales: evolución histórica y estado actual. Madrid: Alhambra; 1985. 226 p.
  279. Capilla [Martínez] P. Prólogo. En: El farmacéutico y la ley del medicamento. Barcelona: Haymarket; 1991. p. 7-11.
  280. AA.VV. Propuestas y conclusiones. En: Uso racional de los medicamentos Aspectos éticos. Barcelona: Fundació Víctor Grifols i Lucas; 2000. p. 29-66. (Cuadernos de la Fundació Víctor Grifols i Lucas).
  281. Goldacre B. Mala farma: Cómo las empresas farmacéuticas engañan a los médicos y perjudican a los pacientes. 2013. 400 p.
  282. del Castillo Rodríguez C. Asesoramiento al farmacéutico por centros de información de medicamentos dependientes de corporaciones oficiales en España, como ayuda a su ética profesional. Med Ética Rev Int Bioét Deontol Ética Médica. 2011;1:75-85.
  283. del Castillo Rodríguez C. Dopaje y farmacia: el papel del farmacéutico en la lucha contra el dopaje en el deporte. Anu Andal Derecho Deport. 2009;9:141-7.
  284. Palop Baixaulí R. El futuro del medicamento y el papel de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Rev Adm Sanit Siglo XXI. 2004;1:95-102.
  285. Lobo Aleu F. La regulación del medicamento en España. El anteproyecto de Ley de 1985. En: Encuentro sobre la Ley del Medicamento. Madrid: Publicaciones, Documentación y Biblioteca, Ministerio de Sanidad y Consumo; 1988. p. 33-44. (Monografías de divulgación).
  286. Sánchez—Caro J, Abellán F. La relación clínica farmacéutico—paciente: cuestiones prácticas de Derecho sanitario y bioética. Granada: Comares; 2007. 247 p.
  287. Gastelurrutia MÁ. Uso racional del medicamento. En: López Guzmán J, editor. Medicamentos, placebos y fraudes. Alcalá la Real: Formación Alcalá; 2008. p. 19-30.
  288. Esteve Sala E. Marco jurídico: introducción. Ley del medicamento y Directivas comunitarias. En: AA.VV., editor. La vida jurídica del medicamento: efecto de la nueva normativa sobre la titularidad, transferencia, uso y circulación del medicamento. Barcelona: Fundación CEFI; 1993. p. 23-32.
  289. Adanero Gómez M, García Gómez JA, Cobo Muinelo JC, Muñoz de Baena y Simón JL. Filosofía del derecho. Madrid: Universidad Nacional de Educación a Distancia; 2013. 264 p.
  290. Acosta A, Brand U. Salidas del laberinto capitalista: decrecimiento y postextractivismo. Barcelona: Icaria; 2017. 207 p.
  291. D'Alisa G, Demaria F, Kallis G. Decrecimiento: Vocabulario para una nueva era. Barcelona: Icaria; 2015. 351 p.
  292. Latouche S. La apuesta por el decrecimiento ¿cómo salir del imaginario dominante? Barcelona: Icaria; 2008. 277 p.
  293. Latouche S. Salir de la sociedad de consumo: voces y vías del decrecimiento. Barcelona: Ediciones Octaedro; 2012. 207 p.
  294. Latouche S, Andrés Casas A. Decrecimiento y posdesarrollo: el pensamiento creativo contra la economía del absurdo. Barcelona: El Viejo Topo; 2009. 150 p.
  295. Latouche S, Harpagès D. La hora del decrecimiento. Barcelona: Ediciones Octaedro; 2012. 128 p.
  296. Lluch Frechina E. Más allá del decrecimiento. Madrid: PPC; 2011.



- 198 p. 297. Parramón Homs JM. Una alternativa al capitalismo neoliberal: reflexiones de un economista indignado. San Vicente del Raspeig: Editorial Club Universitario; 2015. 158 p.
298. Taibo C. En defensa del decrecimiento: sobre capitalismo, crisis y barbarie. Madrid: Los Libros de la Catarata; 2009. 158 p. (Los Libros de la Catarata).
299. Taibo C, editor. Decrecimientos: sobre lo que hay que cambiar en la vida cotidiana. Los Libros de la Catarata; 2010. 240 p.
300. Taibo C. ¿Por qué el decrecimiento?: un ensayo sobre la antesala del colapso. Barcelona: Los Libros del Lince; 2014. 203 p. (Rojo y el negro).
301. Taibo C. El decrecimiento explicado con sencillez. 5a ed. Madrid: Los Libros de la Catarata; 2019. 128 p.
302. Moynihan R, Cassels A. Medicamentos que nos enferman e industrias farmacéuticas que nos convierten en pacientes. Barcelona: Terapias Verdes; 2006. 249 p.
303. Pignarre P. El gran secreto de la industria farmacéutica. Barcelona: Gedisa; 2005. 186 p.
304. Martínez Navarro JA. La pobreza farmacéutica. En: Fernández Ruiz J, Pérez Gálvez JF, editores. HOMENAJE de AIDA al profesor D Jesús González Pérez. Valencia: Tirant Lo Blanch; 2019. p. 801-18.
305. [Editorial]. Los afectados por el Depakine se preparan para una larga batalla judicial [Internet]. La Verdad. 2018 [citado 31 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.laverdad.es/murcia/afectados-depakine-preparan-20180318011139-ntvo.html>
306. Lobato García—Miján M, editor. Análisis de las disposiciones del Reglamento 1768/92 (CEE) del Consejo. En: La patente farmacéutica. Madrid: Centro de Estudios de Derecho Europeo Farmacéutico; 1996. p. 99-120. (Cuadernos de Derecho Europeo Farmacéutico; vol. 2).
307. Bombillar Sáenz FM, del Castillo Rodríguez C. Los productos milagro: un reto para el profesional farmacéutico. *Ars Pharm.* 2010;51(Supl. 3):327-31.
308. Jausás [Farré] H, del Val C. Marco legal del producto milagro. En: López Guzmán J, editor. Medicamentos, placebos y fraudes. Alcalá la Real: Formación Alcalá; 2008. p. 91-114.
309. Díaz de Escauriaza B. Novedades introducidas en materia de medicamentos pediátricos en virtud del Reglamento 1901/2006, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos de uso pediátrico. *Cuad Derecho Farm.* 2007;20:6-9.
310. Vila Villar P. Comentarios al Real Decreto de Visados. *Cuad Derecho Farm.* 2007;21:22-7.
311. Montero Fernández A. La imposición de visados exige la concurrencia de "razones sanitarias objetivas". *Cuad Derecho Farm.* 2006;17:12-20.
312. González—Deleito Domínguez N. El visado económico. *Cuad Derecho Farm.* 2002;3:43-50.
313. Noguera Peña A, del Castillo Rodríguez C. Marco regulatorio del medicamento biosimilar en el ordenamiento jurídico español y europeo. En: II PhDay Farmacia Universidad Complutense de Madrid [Internet]. Madrid; 2018 [citado 16 de abril de 2019]. p. 15. Disponible en: [https://farmaciaucmphday.files.wordpress.com/2018/12/Libro\\_abstract\\_PhDayII\\_2018.pdf](https://farmaciaucmphday.files.wordpress.com/2018/12/Libro_abstract_PhDayII_2018.pdf)
314. Noguera Peña A. La regulación de la sustitución e intercambio de los medicamentos biológicos en el ordenamiento jurídico español. Póster presentado en: III Jornada para investigadores predoctorales en Derecho; 2019 jun 7; Zaragoza.
315. Mercadal Menchaca T. Real Decreto 782/2013, de 11 de octubre, sobre distribución de medicamentos de uso humano. *Cuad Derecho Farm.* 2014;48:46-52.
316. Faus Santasusana J, Moliner Bernades X. Los enfermeros y el acceso al medicamento. *Cuad Derecho Farm.* 2016;56:18-24.
317. Pérez Gálvez JF. Prescripción, indicación, uso y autorización de dispensación de medicamentos y productos sanitarios. Valencia: Tirant Lo Blanch; 2017. 351 p.
318. Lomas Hernández V. Comentarios sobre el RD 81/2014, de 7 de febrero, por el que se establecen normas para garantizar la asistencia sanitaria transfronteriza, y por el que se modifica el RD 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación. *Rev CESCO Derecho Consumo.* 2014;9:177-86.
319. Avezuela Cárcel J. Una renovada regulación de los ensayos clínicos: el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre. *Cuad Derecho Farm.* 2016;2016:6-17.
320. Noguera Peña A. La regulación de los medicamentos veterinarios en España. *An Real Acad Nac Farm.* 2020;86(3).
321. Noguera Peña A. Novedades en la normativa en materia de fabricación de medicamentos de uso humano y de medicamentos en investigación. *Rev Doctrin Aranzadi.* 2019;10:143-8.
322. Cierco Seira C. Las medidas preventivas de choque adoptadas por la Administración frente a los productos insalubres. *Rev Adm Pública.* 2008;175:55-111.
323. Esteve Pardo J. Ciencia y Derecho ante los riesgos para la salud: evaluación, decisión y gestión. *Doc Adm.* 2003;265-266:137-50.
324. Esteve Pardo J. Decidir en la incerteza. Lo viejo y lo nuevo del principio de precaución y las medidas cautelares. En: Montoro Chiner MJ, editor. La justicia administrativa: libro homenaje al Prof Dr D Rafael Entrena Cuesta. Barcelona: Atelier; 2003. p. 945-55.
325. Bombillar Sáenz FM. Patentes farmacéuticas y derecho de acceso al medicamento: un viaje desde la República de Venecia a la de



- Sudáfrica, pasando por la ciudad de Doha. En: Balaguer Callejón F, Arana García E, editores. Libro homenaje al profesor Rafael Barranco Vela. Cizur Menor: Thomson Reuters—Civitas; 2014. p. 73-92.
326. Bergel SD. Bioética y el derecho humano al acceso a los medicamentos. *Rev Direito Sanitário*. 2006;7(1/2/3):117-62.
327. Ortega Gómez M. Patentes farmacéuticas y países en desarrollo. Madrid: Difusión Jurídica, D.L.; 2011. 252 p.
328. Noguera Peña A, del Castillo Rodríguez C. Equilibrio entre la innovación y el gasto público sanitario. El caso particular de los medicamentos biosimilares. *Rev Derecho Estado*. 2021;48.
329. Azorín Abraham J. Fabricación de medicamentos en las Fuerzas Armadas Españolas. *Pharmatech*. 2019;(42):83-6.
330. Noguera Peña A. Las medidas cautelares administrativas en el «caso valsartán». *Pharmatech*. 2019;42:62-5.
331. Noguera Peña A. Actualización de la evaluación de la presencia de nitrosaminas en medicamentos: ranitidina en el punto de mira. *Pharmatech*. 2019;46:70-4.
332. Noguera Peña A. El «caso sartanes» en el Derecho Farmacéutico. *Pharmatech*. 2019;44:66-9.

Si desea citar nuestro artículo:

**Derecho Farmacéutico y Legislación Farmacéutica en España y en la Unión Europea: concepto, evolución y fuentes**

Alfonso Noguera Peña y Carlos del Castillo Rodríguez

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 87. nº 3 (2021) · pp. 275-322

DOI: 10.53519/analesranf.2021.87.03.06



# DESARROLLO HISTÓRICO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN ESPAÑA CON ANTERIORIDAD A LA TRANSICIÓN

## HISTORICAL DEVELOPMENT OF THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY IN SPAIN PRIOR TO TRANSITION

Raúl Rodríguez Nozal

Unidad Docente de Salud Pública, Medicina Legal e Historia de la Ciencia. Facultad de Medicina. Campus Universitario. Universidad de Alcalá 28871-Alcalá de Henares (Madrid)

corresponding author: raulrn@uah.es

DOI: 10.53519/analesranf.2021.87.03.07

### REVISIÓN

### RESUMEN

Max Weber (1864-1920), en el clásico *Die protestantische Ethik und der Geist des Kapitalismus*, trató de justificar el desigual desarrollo industrial de los diferentes países europeos en base a la división religiosa del continente, acaecida a raíz de la reforma luterana; según su planteamiento, el establecimiento del protestantismo en el norte y en el centro, y del catolicismo en el sur, convirtió a las zonas septentrionales en prósperas y a las meridionales en deprimidas, favoreciendo así una tendencia en los países protestantes por el trabajo en la fábrica, contrapuesta a la preferencia católica por las labores artesanales. En lo que a la industria farmacéutica se refiere, este planteamiento condujo a dos modelos diferentes: el centroeuropeo, de inspiración protestante, y el mediterráneo, establecido en países mayoritariamente católicos, como España. La industria farmacéutica fue el motor que impulsó a la nueva Terapéutica surgida durante el siglo XIX y lo hizo actuando sobre los dos componentes fundamentales del medicamento: la composición y la presentación; los países centroeuropeos y anglosajones se inclinaron por potenciar lo primero, mientras que la industria farmacéutica mediterránea canalizó sus esfuerzos hacia el producto de consumo final, la "especialidad farmacéutica".

Teniendo en cuenta este marco, nuestra intención es ofrecer un panorama general de lo que ha sido la industria farmacéutica española con anterioridad a la Transición, articulado en base a una serie de etapas que van, desde la irrupción de las farmacias-droguería a mediados del siglo XIX, hasta el establecimiento de los laboratorios farmacéuticos durante el franquismo, pasando por la tipificación de lo que conocemos como medicamento industrial ("remedios secretos", "específicos" y "especialidades farmacéuticas"), su reconocimiento legal (Ley del Timbre y registro sanitario), sus materias primas y principales formas farmacéuticas.

### ABSTRACT

Max Weber (1864-1920), in his classic *Die protestantische Ethik und der Geist des Kapitalismus*, tried to justify the unequal industrial development of the different European countries based on the religious division of the continent as result of the Lutheran Reformation; According to their approach, the establishment of Protestantism in the north and centre and Catholicism in the south became the northern areas prosperous and the southern areas depressed, encouraging a tendency in the Protestant countries towards factory work, in opposition to the Catholic preference for craftsmanship. As far as the pharmaceutical industry was concerned, this approach led to two different models: the Central European model, Protestant-inspired, and the Mediterranean model, established in mainly Catholic countries such as Spain. The pharmaceutical industry was the driving force behind the new therapeutics that emerged during the 19th century, and it did so by acting on the two fundamental components of the drug: composition and presentation; while the Central European and Anglo-Saxon countries were inclined to promote the composition, the Mediterranean pharmaceutical industry channelled its efforts towards the final consumer product, the "pharmaceutical speciality".

Taking this framework into account, our intention is to offer a general overview of the Spanish pharmaceutical industry prior to the Transition, based on a series of stages ranging from the emergence of drugstore pharmacies in the mid-19th century to the establishment of pharmaceutical laboratories during Franco's regime, including the classification of what we know as industrial medicines ("secret remedies", "specific" and "pharmaceutical specialities"), their legal recognition (Stamp Act and health registration), their raw materials and main pharmaceutical forms.

#### Palabras Clave:

Industria farmacéutica  
Historia  
España  
Siglos XIX y XX

#### Keywords:

Pharmaceutical industry  
History  
Spain  
19th and 20th centuries



## 1. LA REVOLUCIÓN TERAPÉUTICA

A principios del siglo XIX se aislaba la morfina, uno de los primeros principios activos de origen vegetal utilizado con fines medicinales. Estamos ante el inicio de un cambio profundo en la concepción de la Terapéutica que, aproximadamente un siglo después, ya estaba transformada en una actividad muy parecida a la actual. A partir de entonces, y hasta mediados de siglo, se extrajeron buena parte de los principios activos vegetales conocidos hoy en día (1, 2). Estas nuevas perspectivas terapéuticas se vieron afianzadas gracias a las sustancias químicas que se fueron sintetizando durante la segunda mitad de la centuria, debido al progreso experimentado por la Química orgánica de aplicación petrolífera y tintórea (3). La tradicional Materia médica, esto es, la disciplina de la que, hasta entonces, se había valido el farmacéutico para identificar y manejar las drogas de acción medicinal, se estaba transformando en otra más próxima a la Farmacología (4, 5, 6), gracias a los avances científicos en campos como la Taxonomía botánica, la Microscopía o la Química.

Las patologías de origen infeccioso fueron las primeras en contar con fundamentos etiológicos verdaderamente satisfactorios, y a ellas se dirigieron las primeras investigaciones farmacológicas orientadas hacia la búsqueda de remedios que combatiesen el agente causal de la patología y no se quedasen, como había venido sucediendo hasta entonces, en meras soluciones sintomáticas de la enfermedad. Bajo estas premisas se inició la era de los antimicrobianos (7). Por otro lado, ya entrado el siglo XX, la Bioquímica ofreció soluciones para poder entender el mecanismo de acción de los medicamentos y facilitó el camino a la tortuosa investigación farmacológica construida sobre la base del ensayo/error.

Los principios activos, los medicamentos químicos y las nuevas exigencias impuestas desde la Farmacología, la Microbiología y la Bioquímica transformaron por completo la naturaleza y fisonomía del medicamento. Los tradicionales remedios, sustentados en la droguería medicinal (cortezas, raíces, hojas, frutos, semillas, etc.), las preparaciones confeccionadas según arte (soluciones, tinturas, extractos, ungüentos, etc.) y las milagrosas panaceas polifármacas, a medio camino entre el galenismo y la superstición, irán desapareciendo a lo largo del siglo XIX para dar el relevo a un nuevo tipo de medicamento, construido sobre tres pilares fundamentales: ciencia, estética e industria (8, 9).

Esta cascada de avances científicos y descubrimientos ocurridos a lo largo del siglo XIX, animó a los farmacéuticos para tratar de resolver toda una serie de problemas, de índole fisiológica, farmacocinética y técnica, que acompañaban a las preparaciones medicamentosas desde antaño; olores y sabores desagradables, problemas de disgregación, solubilidad e, incluso, lo que hoy de-

nominaríamos biodisponibilidad, son algunas de las deficiencias que tratarían de ser resueltas utilizando nuevos recursos farmacotécnicos, que acabarían concediendo un protagonismo notorio al formato de los medicamentos. En 1833 fueron inventadas las cápsulas de gelatina, en 1843 los comprimidos, en 1853 las cápsulas amiláceas y en 1886 los inyectables (10, 11). La Revolución terapéutica estaba vislumbrando su nuevo rostro. La industria actuó como aparato locomotor de la Revolución terapéutica, como el motor que impulsó su desarrollo y acabó por definir su fisonomía; y actuó sobre los dos componentes fundamentales del medicamento: la composición y la presentación (8). Como veremos a continuación, los países centroeuropeos y anglosajones se inclinaron por potenciar lo primero, mientras que la industria farmacéutica mediterránea canalizó sus esfuerzos hacia el producto de consumo final, la "especialidad farmacéutica" (12).

## 2. LOS MODELOS DE INDUSTRIALIZACIÓN. ETAPAS DE LA INDUSTRIALIZACIÓN FARMACÉUTICA EN ESPAÑA

Max Weber, en el clásico *La ética protestante y el "espíritu" del capitalismo* (13), ha tratado de justificar el desigual desarrollo industrial en los diferentes países europeos en base a la división religiosa del continente acaecida a raíz de la reforma luterana. Según su planteamiento, el establecimiento del protestantismo en el norte y en el centro, y del catolicismo en el sur, favoreció la prosperidad en las zonas septentrionales de Europa en detrimento de las meridionales, y evidenció una tendencia en los países protestantes por el trabajo en la fábrica, contrapuesta a la preferencia católica por las labores artesanales. En lo que a la industria farmacéutica se refiere, este planteamiento condujo a dos modelos diferentes: el centroeuropeo, de inspiración protestante, y el mediterráneo -donde se incluiría España-, establecido en los países mayoritariamente católicos.

Los países centroeuropeos y anglosajones, con Alemania a la cabeza, fueron quienes llevaron la voz cantante en el proceso global de industrialización farmacéutica; sus industrias fueron esencialmente químicas —bien extractivas de principios activos vegetales, bien fábricas de colorantes artificiales—, con notorio predominio de la Química orgánica, muy capitalizadas, con abundante mano de obra —tanto cualificada como sin cualificar— y en las que lo esencial era la búsqueda de moléculas farmacológicamente activas; la forma farmacéutica, el producto terminado, no dejaba de ser más que la vestimenta del medicamento. Por el contrario, la industria farmacéutica mediterránea, con Francia como país más destacado, canalizó sus esfuerzos hacia el producto terminado, el específico o "especialidad farmacéutica", relegando a las sustancias farmacoló-



gicamente activas a la categoría de materias primas; y todo ello con la infraestructura industrial característica de las empresas de bienes de consumo, con desarrollos científicos no muy exigentes, capitalizaciones discretas —a menudo de carácter intraprofesional- y muy centradas en la producción exclusiva de medicamentos (14).

La génesis del proceso industrializador español tuvo lugar durante los años centrales del siglo XIX; su desarrollo, en un país anclado en una economía de tipo agrario, no fue tan vigoroso como en otros estados europeos, de forma que, salvo algunos casos concretos como el de la industria textil catalana, hasta comienzos del nuevo siglo no puede distinguirse un atisbo de consolidación en la industria española. Las razones de este proceso deben buscarse dentro de la especial situación social, política y económica vivida en nuestro país tras la pérdida de los últimos reductos coloniales ultramarinos, con la consiguiente repatriación de capitales, y la condición de neutralidad mantenida por España durante la I Gran Guerra, causa ésta del desarrollo espectacular de algunos sectores industriales, entre ellos ciertas ramas del sector químico (15). La industria farmacéutica española no fue ajena a esta situación general gestada en la España de finales del siglo XIX; pero, en este análisis, también deben tenerse presentes otros factores que son inherentes a la industria de los medicamentos, tales como su vinculación al entorno sanitario, la especificidad de sus requerimientos técnicos y científicos y las condiciones sociológicas derivadas del modelo profesional farmacéutico imperante en los países del entorno mediterráneo (16).

Teniendo en cuenta todo esto, bien podríamos distinguir cuatro etapas diferenciadas en el devenir de la industria farmacéutica española: una primera, favorecida por el espíritu liberal de mediados de siglo, en la que surgen las Farmacias Centrales y los Laboratorios de manipulación de materias primas; una segunda, impulsada por el desarrollo tecnológico adquirido por las nuevas formas farmacéuticas a partir de la década de 1870, en la que se formarían un buen número de establecimientos industriales y pseudo industriales, generalmente dependientes de industrias de base extranjeras (químicas y de maquinaria); una tercera, marcada por el proteccionismo de 1920 y por la aparición del Registro obligatorio de especialidades farmacéuticas, en la que, prácticamente, queda conformado el tejido farmacéutico español; y una cuarta, que no arrancararía hasta después de finalizada nuestra Guerra civil (17), en la que comienza a desarrollarse la Química industrial de aplicación farmacéutica y la industria de los productos biológicos, de manera especial los antibióticos (18).

## 2. LA INDUSTRIA DE LOS PRODUCTOS VEGETALES: LAS "FARMACIAS CENTRALES"

Siguiendo la estela de la "Farmacia Central" de Francia (19), establecimiento creado en 1852 con capital casi exclusivamente farmacéutico, con el objetivo de eludir la competencia de drogueros y laboratorios químico-farmacéuticos gracias al esfuerzo colectivo de todos los boticarios franceses, durante la segunda mitad del siglo XIX ya existía en España un cierto movimiento industrializador en este ámbito de la droguería medicinal, protagonizado por una serie de droguerías farmacéuticas, conocidas como "Farmacias Centrales", las cuales basaban su actividad en el comercio al por mayor de productos vegetales de origen natural y de sus principios activos. La idea, tanto en Francia como en España, pasaba por eliminar de la ecuación a los drogueros como proveedores de productos medicinales de origen vegetal, convirtiendo en mayoristas a los propios farmacéuticos.

Aunque hubo algún proyecto temprano de asociación entre farmacéuticos con el objeto de trabajar al por mayor el negocio de la droguería medicinal, ninguno tuvo tanta repercusión como el liderado por Mariano Pérez Mínguez a través de la Farmacia Central de Valladolid y de su órgano de expresión científico-profesional *El Droguero Farmacéutico* (1856-1859). Este proyecto se sustentaba en la confederación de cinco establecimientos, situados en Valladolid, Valencia, Barcelona, Zaragoza y Sevilla, a los que posteriormente se unirían otros en Madrid, Badajoz y, tal vez, en alguna otra localidad española, con el objetivo de centralizar, controlar y dar salida a cualquier tipo de producto farmacéutico, ya fuese elaborado en estas farmacias-droguería o por modestos boticarios rurales.

Las farmacias centrales no fueron la solución deseada por la mayor parte de los boticarios españoles, aunque abrieron una nueva vía de ejercicio profesional y fueron el germen de una nueva generación de farmacéuticos, que trataron de hacer progresar sus iniciativas salvando todo tipo de obstáculos, los más importantes procedentes de las mismas entrañas de la Farmacia más profunda. A pesar de estos fracasos de la iniciativa colectiva, a comienzos de la década de 1870 cada vez eran más las farmacias centrales abiertas en España gracias a la iniciativa individual de algunos farmacéuticos. Dos ejemplos podrían ser la "Farmacia General Española", de Pablo Fernández Izquierdo, ubicada en Madrid; o la barcelonesa "Sociedad Farmacéutica Española", fundada por Gonzalo Formiguera en 1882 (20).



### 3. LOS MEDICAMENTOS INDUSTRIALES: REMEDIOS SECRETOS, ESPECÍFICOS Y ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS

Tal y como proclamaba la prensa profesional de finales del siglo XIX, la característica definitoria del medicamento industrial radicaba en su presentación externa: su forma, su estética, su atractivo aspecto para el público. Durante los años centrales del siglo XIX, cuando estos preparados aún no se elaboraban en España, llegaban masivamente desde países extranjeros; según los datos declarados por los farmacéuticos catalanes, en 1893, el 70% de las ventas brutas realizadas por las farmacias españolas correspondían a medicamentos extranjeros, fundamentalmente franceses (16). El auge de la dispensación de preparados extranjeros por los farmacéuticos españoles propició un interesante debate, en torno a la responsabilidad profesional contraída por la dispensación de aquellos productos de los que tan sólo eran depositarios (21, 22, 23).

Pese a la oposición del colectivo farmacéutico (23), especialmente intensificada durante la España de la Restauración, el auge de estos nuevos preparados, de aspecto externo cuidado y destinados a ser utilizados en poblaciones patológicamente homogéneas, gozó de un predicamento cada vez mayor; la fabricación de estos productos se llevó a cabo en establecimientos industriales y pseudoindustriales, generalmente dependientes de industrias de base extranjeras (químicas y de maquinaria). Con el impulso dado por el desarrollo tecnológico, que permitía la elaboración a gran escala de las especialidades farmacéuticas, un hecho que puede fecharse en torno a los primeros años de la década de 1870, comienza una nueva etapa en el proceso industrializador de la farmacia española. A comienzos del último cuarto del siglo XIX, el farmacéutico español continuaba preparando sus propias fórmulas magistrales y oficinales, pero alternaba estas labores con la dispensación de específicos, principalmente fabricados en el extranjero aunque cada vez eran más numerosos los procedentes de colegas españoles, casi todos ellos asentados en Cataluña (16).

La cara visible de la revolución terapéutica fue el medicamento de fabricación industrial, también llamado "específico" o "especialidad farmacéutica" (24), que acabaría con el predominio ancestral de la fórmula oficinale, e, incluso, del remedio secreto. La frontera entre los conceptos de remedio secreto y específico no es el todo evidente; mientras que el remedio secreto es hijo de la terapéutica más tradicional, fundamentada en la polifarmacia y en tratamientos farmacológicos empíricos -tipo panacea-, el específico, aun manteniendo su fórmula en secreto, es el principal exponente de la moderna Farmacología, sustentada en principios activos vegetales, en medicamentos químicos y en formulaciones de un solo componente. El específico es un invento del siglo XIX, es la manifestación de la lucha contra la enfermedad y de la decadencia de

los tratamientos galénicos personalizados. La disquisición entre los términos de remedio secreto y específico no es baladí, sobre todo a partir de la segunda mitad del siglo XIX, tras ella se esconden fuertes intereses económicos. En la mayoría de los países europeos el remedio secreto quedó proscrito por Ley, al contrario de lo que sucedía con los específicos y las especialidades farmacéuticas. Es fácil comprender el afán de sanadores y charlatanes —que de todo hubo— por proteger comercialmente sus preparaciones medicamentosas (16).

El otro término con el que habitualmente se designaba al medicamento industrial fue el de especialidad farmacéutica. El factor diferenciador entre específico y especialidad farmacéutica bien pudiera residir en la utilización de procesos tecnológicos. Mientras que el salto cualitativo de remedio secreto a específico se produjo por el desarrollo de la ciencia farmacológica, con la consiguiente adquisición de hábitos terapéuticos generalizados frente a determinadas enfermedades, con la especialidad farmacéutica se consigue optimizar el producto resultante del específico a través de la adecuación de su principio activo a un formato predeterminado. Por lo tanto, la diferencia sustancial entre específico y especialidad farmacéutica podría ser su presentación externa, su aspecto, su estética, la utilización preferente de nuevas formas (16).

Los específicos fueron reconocidos oficialmente en España a través de la Ley del Timbre de 30 de junio de 1892 —y disposiciones posteriores— (25), por la que se gravaban fiscalmente un buen número de artículos destinados al consumo, los específicos entre ellos; en este *corpus* legal se especificaba que "todos los específicos y aguas minerales de cualquier clase deberán llevar, cuando sean puestas a la venta, un sello de 0,10 pesetas por frasco, caja o botella". El Real Consejo de Sanidad definiría a los específicos, a efectos de esta Ley del Timbre, como "aquellos medicamentos cuya composición sea desconocida total o parcialmente y que se expendan en cajas, frascos, botellas o paquetes con etiqueta que exprese el nombre del medicamento, los usos a que se destine y la dosis".

Tras algunos intentos fallidos, en 1919, se publicó el primer Reglamento para la Elaboración y Venta de Especialidades Farmacéuticas, la norma que nacía con la intención de regular todo lo relativo a los medicamentos industriales en nuestro país. Dado que este reglamento nunca llegaría a consolidarse, en 1924 acabó publicándose uno nuevo que, aunque introducía algunos cambios, en lo esencial era muy similar al anterior. Tanto en estos reglamentos, como en la regulación efectuada a través de la Ley del Timbre, se evidencia un mayor interés por declarar estas actividades industriales, y consecuentemente gravarlas, que por evaluar y controlar la posible repercusión, negativa o positiva, que éstas pudieran llegar a tener en la salud ciudadana, es decir, un planteamiento más próximo a las legislaciones británicas que a las centroeuropeas (26).



Exceptuando la legislación registral en vigor durante buena parte de la Guerra Civil, el Reglamento de 1924 mantuvo su vigencia hasta 1963, año en que se publicó el Decreto 2464/1963 de 10-VIII sobre laboratorios, registro, distribución y publicidad de medicamentos; en él se recogían, de manera sistemática, todas las modificaciones efectuadas al Reglamento desde que éste fuera publicado en 1924 (26).

#### 4. LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA DURANTE EL FRANQUISMO

Durante el franquismo, en un contexto social, político y económico de fuerte regulación legislativa e intervención estatal (27), la industria farmacéutica hubo de hacer frente a tres procedimientos registrales, además de alguna que otra declaración de carácter estadístico. Dos de ellos eran comunes a todos los fabricantes: las inscripciones ante el Ministerio de Industria y ante la Organización Sindical; el tercero, propio de esta actividad, debía realizarse ante las autoridades sanitarias. El registro ante el Ministerio de Industria, aunque funcionó de manera independiente, estaba supeitado a la valoración e informe de la Organización Sindical; esto era debido al control directo sobre la importación de materias primas, un factor limitante que, a la postre, acabaría condicionando la política económica del franquismo durante el período autárquico (28).

El tejido farmacéutico establecido en España con anterioridad a la Guerra Civil se ajustaba al modelo mediterráneo de industrialización farmacéutica, bien caracterizado por una modesta capitalización, una escasa mano de obra y un gran protagonismo de la profesión farmacéutica, aspecto éste último que queda evidenciado a través del sistema de laboratorios anejos, es decir, pequeñas industrias locales, con un ámbito geográfico de abastecimiento muy limitado, proclives a la elaboración de fórmulas mediante procedimientos escasamente estandarizados. Una situación bien distinta a la deseada por las elites gubernamentales franquistas, que reaccionaron con la supresión de estos laboratorios anejos, como entes productores de medicamentos industriales, en la Ley de Bases de Sanidad Nacional proclamada el 25 de noviembre de 1944. Como en tantos otros casos, la prohibición legislativa en poco afectó al funcionamiento de estas instalaciones, las cuales siguieron activas, en particular si podían realizar sus procedimientos sin materias primas sometidas a cupo (29).

La industria farmacéutica española activa durante los años de la Dictadura tuvo en Madrid y Cataluña sus principales enclaves (30, 31). Ocurrió todo lo contrario en lo que respecta a la cantidad de estructuras que lo componían, pese al deseo de los economistas del Régimen por reducir el número de laboratorios e incrementar

los recursos y la capitalización de estas industrias. Durante el período que media entre 1939 y 1975 hemos identificado un total de 2.532 laboratorios farmacéuticos instalados en España, aunque no todos estuvieron en funcionamiento de manera sincrónica, la evolución en el proceso de la fabricación de medicamentos llevó a la desaparición de unos y a la fundación de otros. Aproximadamente una tercera parte de estos 2.532 laboratorios fueron creados con anterioridad a 1936, mientras que poco más de una cuarta parte permanecieron abiertos después de 1975 (31).

Mientras que la industria de las especialidades farmacéuticas -entendidas como productos terminados listos para el consumo- tuvo un notable desarrollo con anterioridad a la Guerra Civil, no sucedió lo mismo con todo lo relativo a las materias primas; de tal manera que, en España, no hubo industria químico-farmacéutica, al menos de carácter químico-orgánico o fermentativo, hasta la dictadura franquista. Esta actividad industrial estaba prácticamente en el mismo estado que al finalizar la Guerra Civil; sin embargo, durante estos años, en consonancia con las políticas de corte autárquico establecidas en nuestro país, parece evidenciarse un cierto interés por promocionar este sector a través de una política guiada por tres hitos o etapas secuenciales (32), finalmente ejecutada con desigual fortuna; en primer lugar, potenciando las industrias de productos naturales, algo que ya se venía haciendo con anterioridad a la Guerra Civil, con el propósito de obtener principios activos de acción medicinal y evitar así su importación, es más, incluso favorecer su exportación; en segundo lugar, a más largo plazo, estableciendo en España una industria química integral, de tipo orgánico, capaz de obtener fármacos a partir del carbón, tal y como hacían las grandes potencias internacionales; finalmente, tras conocerse la síntesis a escala industrial de la penicilina, hacia 1944, entró un escena un nuevo objetivo que, en poco tiempo, acabó convirtiéndose en prioritario: la fabricación nacional de esta sustancia (18).

La gran apuesta del primer franquismo en materia químico-farmacéutica fue el establecimiento en nuestro país de una industria propia de penicilina y otros antibióticos. Era un bien escaso que, desde 1944, entraba vía importación controlada y, más frecuentemente, se obtenía a través del mercado negro; en ambos casos, situaciones inaceptables para quienes habían planificado un concepto autárquico de la economía española. Al contrario de lo que sucediera con las industrias de materias primas procedentes de la Química Orgánica, en última instancia sin un apoyo estatal explícito, la producción al por mayor de sustancias antibióticas para la preparación de medicamentos sí contó con la complicidad de nuestros gobernantes. En 1948, un Decreto de 1-IX declaraba de 'interés nacional' la fabricación de penicilina y abrió un concurso para designar las dos entidades españolas que habrían de monopolizar esta actividad. En 1949 se resolvía en favor de dos consorcios em-



presariales: *Antibióticos y Compañía Española de Penicilina y Antibióticos* (CEPA). Sin embargo, la producción nacional de penicilina nunca fue un proyecto totalmente autárquico, bien al contrario, estuvo muy supeditado a la ciencia y la tecnología estadounidense; *Antibióticos* se valió de la colaboración y las patentes del laboratorio farmacéutico Schenley, mientras que CEPA hizo lo propio con la firma *Merck*. Algunos años después, en 1953, se concedió una nueva licencia nacional en favor del grupo empresarial *Alter*, a través de su participada *Farmabiión*; en esta ocasión, la colaboración científica y técnica no fue norteamericana sino danesa, a través del laboratorio danés *Leo Pharmaceutical Products* (33, 34)

La colaboración norteamericana en materia de antibióticos tiene que ver con la adhesión del gobierno de Franco a los acuerdos de Bretton Woods que, en lo que respecta a España, modificó radicalmente el incipiente mapa químico industrial español, hasta entonces dominado por las empresas alemanas (35), algo especialmente notorio en las químico-farmacéuticas (*Bayer, Merck, Schering, Böhringer*, etc.); y al declive, tras la finalización de la II Guerra Mundial, del liderazgo germano basado en el carbón y en la química orgánica tintórea, que fue sustituido gradualmente por la hegemonía estadounidense fundamentada en la explotación industrial del petróleo y en la fabricación a gran escala de productos como las fibras sintéticas, el DDT y, por supuesto, los antibióticos (36, 37).

Este fenómeno, conocido como "americanización en la economía española" ya se había consolidado en Europa hacia 1945. Sin embargo, en España se produjo de manera más tardía, en la década de los cincuenta y, aún de manera más evidente, durante los sesenta. En 1953 hizo su aparición un programa de ayuda económica para nuestro país equivalente al "Plan Marshall", aunque de menor cuantía económica; aun así, favoreció las actividades estadounidenses en España y, también, las inversiones directas. De acuerdo con esta visión, la participación estadounidense en el programa nacional de producción de antibióticos, ejecutada en fecha muy temprana (1949), debe considerarse como un claro antecedente de este proceso de "americanización en la economía española" (18).

Trabajos como el de Albert Carreras y Xavier Tafunell (38) no mencionan a las industrias farmacéuticas españolas entre las 200 mayores empresas españolas ("clasificadas por activos netos"), al menos en sus tablas elaboradas para los años 1917, 1930 y 1948. Sin embargo, según datos proporcionados por el Sindicato Vertical de Industrias Químicas, la industria farmacéutica ocupaba un lugar destacado en el conjunto de las industrias químicas -sobre todo en lo relativo a número de laboratorios-, aunque es verdad que éstos eran pequeños en capitalización y en número de empleados; además, los desarrollos científicos, sobre todo los de tipo químico, eran casi inexistentes. Todos estos factores contribuyeron a frenar el desarrollo de la industria farmacéutica española durante el fran-

quismo; aunque también hubo otros condicionantes, como las propias limitaciones de las políticas autárquicas, la escasez de materias primas, la insuficiente capacitación científico-técnica necesaria para esta actividad o la adscripción de nuestra industria a un modelo mediterráneo, tendente a capitalizaciones de índole intraprofesional o familiar y orientado hacia los desarrollos galénicos en lugar de los químicos (18).

### Agradecimientos

Hay decisiones en la vida que condicionan nuestro destino, puntos de inflexión en nuestro desarrollo vital y profesional que estimulan las vocaciones, el intelecto y sirven de guía en la edificación de la personalidad. En mi caso, esto ocurrió en el año 1990, cuando me incorporé a la Cátedra de Historia de la Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, gracias a una beca de formación de personal investigador. Aquella fue una de las decisiones más importantes que he tomado en mi vida; la idea de continuar ligado al mundo académico, de no perder ese vínculo que me ofrecieron mis directoras de tesina (Carmen Navarro Aranda y Montserrat Gutiérrez Bustillo) en el Departamento de Botánica de esa Facultad y, sobre todo, la ilusión de dedicarme a la Historia de la Farmacia, pesaron más que mi posible futuro en el mundo de la industria farmacéutica, en la que me inicié como director técnico del modesto *Laboratorio Salud (Climent y Cía., S.R.C.)*

La Real Academia Nacional de Farmacia acabó por aclararme las posibles dudas que aún pudiera tener durante aquellos primeros meses de becario. Ese mismo año de 1990, nuestro grupo de trabajo recibía el Premio Cofares II de esta docta institución, y con ello la confirmación de que no me había equivocado. Treinta y un años después, recibo el inmenso honor de entrar a formar parte de ella como académico correspondiente. Por ello, he de agradecer muy sinceramente a esta Real Academia por permitirme cerrar este círculo de mi vida; muchas gracias a todos los académicos que han apoyado y permitido mi ingreso, por supuesto a los integrantes de la Sección Sexta ("Historia, Legislación y Bioética"), a la que espero incorporarme, de manera especial a los compañeros de historia con los que me siento más unido: Javier Puerto Sarmiento, María del Carmen Francés Causapé, Rosa Basante Pol y Antonio González Bueno, todos miembros de número, y también a los académicos correspondientes Juan Esteva de Sagrera, Cecilio Venegas Fito y Alberto Gomis Blanco.

Permítanme que sea algo más explícito en mis agradecimientos con tres de ellos. Javier Puerto me acogió como becario, se responsabilizó de mí ante las autoridades administrativas y me hizo entender que la Historia de la Farmacia era algo más que una disciplina cultivada por diletantes atrapados en el estudio hagiográfico. Antonio González Bueno es maestro, compañero y amigo; él fue



quien me dio la oportunidad de dedicarme profesionalmente a esta disciplina, me mostró el camino a seguir en el ámbito investigador y con él he compartido, y sigo compartiendo, proyectos profesionales e inquietudes vitales; muchas gracias, Antonio, por estar siempre ahí, y por tu cariñosa presentación en este acto. Alberto Gomis confió en un momento especialmente delicado para mí, él me abrió las puertas a la Universidad de Alcalá; desde entonces, hace ya más de diecinueve años, hemos compartido el día a día; sin duda, no puedo tener un mejor compañero. Mi último agradecimiento va dirigido al resto de mis compañeros, amigos, familia y seres queridos, muchas gracias a todos por vuestro apoyo y vuestro cariño.

## 5. REFERENCIAS

- Friedrich C. Los albores de la era industrial farmacéutica en Alemania. In: Pöttsch R. eds. *La Farmacia. Impresiones históricas*. Basilea: Roche 1996; pp. 243-255.
- García Marquina R. Hechos, ideas y hombres que han hecho posible el desarrollo de la industria químico-farmacéutica. *Miscelánea Barcinonensia* 1969; 8(22): 7-42.
- Chast F. *Histoire contemporaine des médicaments*. Paris: La Découverte 1995.
- Lesch J.E. *Science and Medicine in France: The emergence of experimental physiology. 1790-1855*. Cambridge: Harvard University Press 1984.
- Parascandola J. *The Development of American Pharmacology*. John J. Abel and the Shaping of a Discipline. Baltimore: The John Hopkins University Press 1992.
- Olmsted J.M.D. François Magendie, pioneer in experimental physiology and scientific medicine in XIX century France. New York: Schuman's 1944.
- Wainwright M. *Cura milagrosa. Historia de los antibióticos*. Barcelona: Pomares-Corredor 1992.
- Rodríguez Nozal R. El medicamento industrial: el rostro de la Revolución Terapéutica. *Eidon* 2009; 30: 59-64.
- Rodríguez Nozal R., González Bueno A. El medicamento en nuestro tiempo: industria, innovación y repercusión social. In: Esteva J. et al. coord. *El medicamento y la vida humana*. Madrid: Ars XXI 2005; pp. 55-65.
- Rodríguez Nozal R., González Bueno A. Instrumentos, utensilios, aparatos y procedimientos en las primeras etapas de la industrialización farmacéutica. In: Rodríguez Nozal R., González Bueno A. coords. *El medicamento de fabricación industrial en la España contemporánea*. Madrid: CERSA 2009; pp. 173-223.
- Rodríguez Nozal R., González Bueno A. Historia del medicamento industrial: la irrupción de cápsulas, comprimidos e inyectables en la Farmacia española. *Industria Farmacéutica* 2005; 117: 98-104.
- Francés Causapé M.C. *Estudio Histórico de la Especialidad Farmacéutica en España*. 2 vols. Madrid: Sociedad Española de Historia de la Farmacia 1975.
- Weber M. *Die protestantische Ethik und der 'Geist' des Kapitalismus*. Düsseldorf: Verl. Wirtschaft und Finanzen 1905.
- González Bueno A., Rodríguez Nozal R. Innovation vs. Tradition: the election of an european way toward pharmaceutical industrialisation, 19th-20th centuries. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia* 2010; 76(4): 459-478.
- Nadal J. *El fracaso de la Revolución industrial en España, 1814-1913*. Barcelona: Ariel 1975.
- Rodríguez Nozal R., González Bueno A. Entre el arte y la técnica. Los orígenes de la fabricación industrial del medicamento. Madrid: CSIC 2005.
- Rodríguez Nozal R. Orígenes, desarrollo y consolidación de la industria farmacéutica española (ca. 1850-1936). *Asclepio* 2000; 52(1): 127-159. <https://doi.org/10.3989/asclepio.2000.v52.i1.192>.
- Rodríguez Nozal R. La construcción de una industria farmacéutica autosuficiente en la España de la Autarquía: entre la necesidad, la utopía y la propaganda franquista. *Asclepio* 2017; 69(1): p.173. <http://dx.doi.org/10.3989/asclepio.2017.05>.
- Soenen G. *La Pharmacie Centrale de France. Son histoire, son organisation, son fonctionnement*. Paris: E. Alix 1894.
- Rodríguez Nozal R. Las Farmacias centrales: tras los primeros pasos de la industria farmacéutica española (1857-1901). In: Álvarez Lires M. et al. coord. *Estudios de Historia das Ciencias e das Técnicas [Actas del VII Congreso de la Sociedad Española de Historia de las Ciencias y de las Técnicas]*. Vigo: Diputación Provincial 2001; 2: 1087-1906.
- Puerto Sarmiento FJ. La polémica en torno a las especialidades farmacéuticas en la segunda mitad del siglo XIX. In: *Estudios sobre Farmacia y Medicamentos*. Madrid: UCM (1981); 1: 97-139.
- Rodríguez Nozal R. The Spanish Pharmacy before the industrialization of medicaments: The struggle for the professional survival. In: Emptoz G., Aceves Pastrana PE. eds. *Between the Natural and the Artificial. Dyestuffs and Medicines*. Turnhout: Brepols 2000; pp. 81-92.
- Rodríguez Nozal R. De la fórmula magistral a la especialidad farmacéutica: el cambio de actitud frente a las nuevas prácticas operatorias. In: Puerto Sarmiento FJ. et al. coord. 1898. *Sanidad y Ciencia en España y Latinoamérica durante el cambio de siglo*. Madrid: Doce Calles 1999; pp. 239-257.
- Valverde JL., Hortigüela A. Remedios secretos, específicos y especialidades farmacéuticas, en la España del último siglo. *Ars Pharmaceutica* (1971); 12(25): 25-70.



25. Folch Jou G., Francés Causapé M.C. Especialidades farmacéuticas y los timbres del Estado y Sanitarios. *Boletín de la Sociedad Española de Historia de la Farmacia* 1970; 83: 97-109.
26. Rodríguez Nozal R., González Bueno A. De objeto de consumo a producto sanitario: primeros proyectos sobre el control sanitario del medicamento en España. *Llull* 2004; 27: 147-164.
27. Fernández Navarrete D. La política económica exterior del franquismo: del aislamiento a la apertura. *Historia Contemporánea* 2005; 30: 49-78.
28. Rodríguez Nozal R. El Archivo del Sindicato Vertical de Industrias Químicas como fuente para el estudio de la industria farmacéutica durante el franquismo. In: Urkia JM. ed. XI Congreso SEHCYT. XI Congreso de la Sociedad Española de Historia de las Ciencias y de las Técnicas. II Encuentro Internacional Europeo-Americano. Palacio de Insausti (Azkoitia, Gipuzkoa) 8-10 septiembre 2011. Donostia-San Sebastián: SEHCYT / Real Sociedad Bascongada de los Amigos del País 2012; pp. 113-122.
29. Rodríguez Nozal R. La industria farmacéutica española durante la Autarquía. Estudio cuantitativo de los laboratorios registrados por la organización sindical. In: González Bueno A., Baratas Díaz A. eds. *La tutela imperfecta. Biología y Farmacia en la España del primer franquismo*. Madrid: CSIC 2013; pp. 143-188.
30. Rodríguez Nozal R., González Bueno A. Distribución geográfica de la industria farmacéutica madrileña durante el Franquismo. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia* 2019; 85(3): 232-247.
31. González Bueno A., Rodríguez Nozal R. *Censo-guía de los laboratorios farmacéuticos activos durante el Franquismo (1936-1975)*. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia / La Botella de Leyden 2018.
32. Villanueva Vadillo V. *Factores determinantes de un proyecto de industria químico-farmacéutica nacional*. Madrid: Real Academia de Farmacia 1945.
33. Santesmases MJ. *Antibióticos en la Autarquía: banca privada, industria farmacéutica, investigación científica y cultura liberal en España, 1940-1960*. Madrid: Fundación Empresa Pública 1999.
34. González Bueno A., Rodríguez Nozal R., Castellanos Ruiz E. Aspectos sociales, técnicos y económicos relativos a la introducción de la penicilina en España (1944-1959). *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia* 2017; 83(4): 421-432.
35. Domínguez Vilaplana R., González Bueno A. La industria químico-farmacéutica alemana en España (1880-1949). *Llull* 2009; 32(70): 295-316.
36. Puig Raposo. N. Una multinacional holandesa en España: la Seda de Barcelona, 1925-1991, *Revista de Historia Industrial* 2002; 21: 123-158.
37. Puig Raposo N. *Bayer, Cepsa, Repsol, Puig, Shering y La Seda. Constructores de la química española*, Madrid: Lid 2003.
38. Carreras A., Tafunell X. La gran empresa en España (1917-1974). Una primera aproximación. *Revista de Historia Industrial* 1993; 3: 127-175.

Si desea citar nuestro artículo:

**Desarrollo histórico de la industria farmacéutica en España con anterioridad a la Transición**

Raúl Rodríguez Nozal

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 87. nº 3 (2021) · pp. 323-330

DOI: 10.53519/analesranf.2021.87.03.07

# NUEVOS SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE SUSTANCIAS ACTIVAS DE ADMINISTRACIÓN INTRAOCULAR

## NOVEL DELIVERY SYSTEMS OF ACTIVE SUBSTANCES FOR INTRAOCULAR ADMINISTRATION

Rocío Herrero Vanrell

Innovación, Terapia y Desarrollo Farmacéutico en Oftalmología (Grupo de investigación UCM 920415) Universidad Complutense de Madrid, Departamento de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria, Facultad de Farmacia, Pza. Ramón y Cajal s/n, 28040 Madrid.

corresponding author: [rocioghv@ucm.es](mailto:rocioghv@ucm.es)

DOI: 10.53519/analesranf.2021.87.03.08

### REVISIÓN

#### RESUMEN

Las patologías neurodegenerativas que afectan al segmento posterior del ojo como la retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad y el glaucoma se encuentran entre las principales causas de ceguera en el mundo. Se trata de enfermedades crónicas, multifactoriales y, en determinados casos, relacionadas con la edad. Su tratamiento requiere mantener concentraciones terapéuticas en el segmento posterior, acudiéndose al empleo de inyecciones intraoculares sucesivas que se asocian con efectos secundarios y son mal toleradas por los pacientes.

Los sistemas de liberación controlada de sustancias activas de administración intraocular surgen como alternativa a las inyecciones repetidas ya que son capaces de liberar, de forma controlada, el agente medicamentoso en el interior del ojo con una única administración del preparado. Dependiendo del biomaterial con el que se elaboran dichos sistemas pueden ser biodegradables o no biodegradables. Atendiendo a su tamaño se clasifican en implantes ( $> 1\text{mm}$ ), microsistemas ( $1\text{-}1000\mu\text{m}$ ) y nanosistemas ( $1\text{-}1000\text{nm}$ ).

Las microesferas biodegradables son herramientas terapéuticas de gran interés en el tratamiento de patologías neurodegenerativas ya que pueden encapsular sustancias activas de distinta naturaleza y conseguir distintos perfiles de cesión que se adapten a las necesidades clínicas. Además, se puede recurrir a la administración de diferentes cantidades de micropartículas correspondiendo a distintas dosis de las sustancias medicamentosas en una terapia personalizada. La encapsulación simultánea de varias sustancias activas en las microesferas resulta de gran interés en el tratamiento de patologías multifactoriales ya que se pueden abordar distintas dianas terapéuticas.

#### ABSTRACT

*Neurodegenerative pathologies affecting the posterior segment of the eye such as diabetic retinopathy, age related macular degeneration and glaucoma are among the main causes of blindness in the world. They have in common that are chronic, multifactorial and in some cases related with the elderly. The treatment of these pathologies require to maintain therapeutic concentrations in the posterior segment thanks to the use of successive intraocular injections which are associated to secondary effects being poor tolerated by patients. Intraocular drug delivery systems emerged as an alternative to frequent injections as they are able to deliver the therapeutic agent in a controlled fashion into the eye after a single administration. Depending on the biomaterial these delivery systems are biodegradable or non biodegradable. Attending to their sizes, drug delivery systems are classified in implants ( $> 1\text{mm}$ ), microsystems ( $1\text{-}1000\mu\text{m}$ ) y nanosystems ( $1\text{-}1000\text{nm}$ ). Biodegradable microspheres emerge as therapeutic tools of great interest for the treatment of neurodegenerative pathologies as they can encapsulate active substances of distinct nature and provide release profiles tailoring with clinical needs. Furthermore, it is possible to administer different amounts of microspheres which correspond to the most adequate doses of the medicine in a personalized therapy. The simultaneous encapsulation of several active substances in the microspheres are of great interest in the treatment of multifactorial diseases covering different therapeutic targets.*

#### Palabras Clave:

Sistemas de cesión controlada  
Intraocular  
Implante  
Microesferas  
PLGA  
Neuroprotección

#### Keywords:

Drug delivery systems  
Intraocular  
Implants  
Microspheres  
PLGA  
Neuroprotection



## 1. INTRODUCCIÓN

La administración de sustancias activas para el tratamiento de patologías oculares continúa siendo un reto tecnológico que requiere el desarrollo de nuevos sistemas de dosificación que resulten eficaces.

## 2. PATOLOGÍAS DEL SEGMENTO POSTERIOR CRÓNICAS Y SU TRATAMIENTO

Las patologías que afectan al ojo se clasifican, de acuerdo a la zona anatómica afectada. Así, se habla de enfermedades del segmento anterior y que pueden afectar a la superficie ocular como la enfermedad de ojo seco, conjuntivitis, infecciones, queratitis y alergias oculares así como uveítis anteriores y cataratas.

Dentro de las patologías que afectan al segmento posterior se encuentran enfermedades como la retinopatía diabética, el edema macular diabético, la degeneración macular asociada a la edad, el glaucoma, la endoftalmitis, la retinitis por citomegalovirus, la infección por el virus del herpes, distintos tipos de retinosis y otras patologías genéticas.

Según el informe global de la Organización Mundial de la Salud del año 2020, la retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad y el glaucoma se consideran dentro de las principales causas de ceguera en el mundo. En dicho informe además se menciona que se espera un aumento considerable de los casos (1).

La retinopatía diabética es una complicación ocular de la diabetes donde la hiperglucemia es la causa principal de las alteraciones microvasculares que se producen en la retina. En los primeros estadios de la enfermedad, los pacientes no notan ninguna alteración pero a medida que avanza se va perdiendo visión. Los niveles elevados de glucosa mantenidos durante un largo periodo de tiempo producen un daño en los capilares retinianos conduciendo a microaneurismas y aumento de la permeabilidad (retinopatía diabética no proliferativa). La evolución de la enfermedad genera pequeñas fugas de líquido que, a su vez, pueden evolucionar a hemorragias intrarretinianas y aparición de edema (edema macular diabético). El edema se trata con inyecciones intravítreas de agentes antiinflamatorios. En un estado avanzado de la patología se desencadena un aumento de la oclusión de los vasos sanguíneos que desencadena una situación de hipoxia progresiva aumentando así la proliferación de nuevos vasos en la retina y el vítreo (retinopatía diabética proliferativa). Su tratamiento requiere la administración intraocular repetida de agentes antiangiogénicos (2).

La degeneración macular asociada a la edad, conocida por sus siglas DMAE se considera la primera causa de pérdida de visión y ceguera de las personas a partir de los 55 años. Se trata de una enfermedad degenerativa que afecta a la visión central y tiene

tres estadios que se conocen como DMAE precoz, DMAE intermedia y DMAE avanzada. La última fase de la enfermedad puede incluir atrofia geográfica (también denominada DMAE seca) o neovascularización (conocida entonces como DMAE húmeda, neovascular o exudativa). Mientras que en la DMAE seca la degeneración es lenta, la progresión en la DMAE húmeda tiene lugar de forma rápida. Actualmente no existe tratamiento farmacológico para la DMAE seca. Los fármacos antiangiogénicos se emplean en el tratamiento de la DMAE húmeda y se administran mediante inyecciones intravítreas repetidas (3).

El glaucoma es una neuropatía óptica degenerativa en la que se produce una pérdida irreversible de la visión por muerte gradual de las células ganglionares de la retina que genera una pérdida de visión periférica en el que la visión queda reducida a su parte central. El principal factor de riesgo modificable conocido actualmente, es el aumento de presión intraocular (PIO). El exceso de presión compromete el suministro sanguíneo que llega a la retina y afecta las estructuras neuronales con atrofia del nervio óptico. Aunque se considera que existe riesgo de padecer glaucoma si se tiene la PIO elevada, no todos los pacientes con valores alto de la PIO desencadenan la enfermedad, ni la disminución de esta PIO asegura la protección frente al progreso de la misma (4). Por esta razón, en la última década, se han estudiado otros factores importantes en la génesis y en el proceso de la degeneración neuronal retiniana de la enfermedad.

Hay también determinados grupos de enfermedades hereditarias como la retinosis pigmentaria (RP), producidas por mutaciones en varios genes que producen ceguera en los pacientes afectados. En la actualidad, no existe una terapia efectiva para el tratamiento de dicha distrofia retiniana (5).

Todas estas patologías, independientemente de su etiología, tienen en común cursar con una degeneración de la retina en el proceso que se conoce como neurodegeneración. Se trata de patologías crónicas y multifactoriales cuyos tratamientos requieren concentraciones en la retina o zonas cercanas, mantenidas durante un largo periodo de tiempo (6).

La localización del tejido diana en estas enfermedades complica su tratamiento, ya que si se recurre a la administración por una vía que implique efecto sistémico se necesitan dosis elevadas que, además, no garantizan que se alcancen concentraciones eficaces en la retina. Por otro lado, si se acude a los preparados de administración tópica, las barreras dinámicas y estáticas de la zona, dificultan el acceso del fármaco al interior del ojo. De hecho, se sabe que menos de un 5 % de la dosis administrada es capaz de alcanzar los tejidos intraoculares. Por otro lado, si se acude a la administración por una vía que implique efecto sistémico las barreras sanguíneas, hematoacuosa y hematorretiniana, dificultan el acceso de la sustancia activa al segmento posterior (7).

Por esta razón los oftalmólogos acuden a la administración de inyecciones intraoculares. A pesar de la ventaja que tiene el depósito directo de la sustancia activa en una zona cercana al lugar de acción, uno de los problemas con los que se encuentran los especialistas de retina en su práctica clínica es que la mayoría de las patologías del segmento posterior son crónicas y necesitan la administración sucesiva de los preparados. Las inyecciones intravítreas no se toleran bien por los pacientes y llevan inherentes efectos secundarios tales como desprendimientos de retina, hemorragias, endoftalmitis y cataratas, entre otras. Además, el riesgo de aparición de efectos secundarios aumenta con el número de inyecciones.

### 3. SISTEMAS DE CESIÓN CONTROLADA COMO NUEVAS HERRAMIENTAS TERAPÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN INTRAOCULAR

Los sistemas de cesión controlada surgen como una herramienta terapéutica muy interesante para espaciar la frecuencia de las inyecciones. Desde hace varias décadas, la búsqueda de nuevos dispositivos de administración intraocular ha suscitado el interés de la industria farmacéutica y de un gran número de investigadores (8).

Los sistemas de cesión controlada se encuentran constituidos por uno o varios biomateriales, generalmente de naturaleza polimérica, que se combinan con una o varias sustancias activas. Atendiendo a la naturaleza de los polímeros empleados y de su interacción con el organismo se clasifican en biodegradables y no biodegradables (Figura 1). Mientras que los biodegradables se descomponen en productos intermedios y desaparecen finalmente del lugar de administración, los no biodegradables requieren su retirada ya que, en caso contrario, permanecen en la zona de administración durante toda la vida del paciente. En el caso de los sistemas biodegradables debe garantizarse la ausencia de toxicidad de los productos de degradación del biomaterial empleado.

En función de su tamaño, los dispositivos se clasifican en implantes (tamaño superior a 1 mm), microsistemas (tamaño com-

prendido entre 1 y 1000 micrómetros ) y nanosistemas (tamaño comprendido entre 1 y 1000 nm). Según su estructura interna puede tratarse de sistemas matriciales en los que la sustancia activa se encuentra en forma de dispersión molecular o suspensión en el seno de la red tridimensional del biomaterial o sistemas tipo reservorio, en los que la sustancia medicamentosa se encuentra rodeada por el material polimérico que constituye la cubierta externa. En general, los implantes y las micropartículas, gracias a su menor superficie específica, son capaces de ceder la sustancia activa durante periodos más prolongados de tiempo, si se comparan con los nanosistemas. Por esta razón, son los sistemas de elección cuando se pretenden conseguir concentraciones eficaces y mantenidas en la retina en el tratamiento de patologías crónicas.

### 4. IMPLANTES DE ADMINISTRACIÓN INTRAOCULAR

En el año 1995 se aprobó, por la agencia gubernamental americana FDA, el primer implante de administración intraocular con el nombre de Vitrasert®. Se trata de un dispositivo no biodegradable de ganciclovir con una estructura tipo reservorio, fabricado a partir de etilvinilacetato y alcohol polivinílico, diseñado para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus. Este implante se administraba en enfermos que padecían el síndrome de inmunodeficiencia adquirida en los que el patógeno oportunista causaba ceguera. A este dispositivo le siguió, casi 10 años más tarde, la aprobación de un segundo implante no biodegradable de menor tamaño, con su misma composición y estructura, conocido con el nombre de Retisert™. Dicho implante se fabricó con acetónido de fluocinolona, antiinflamatorio indicado para el tratamiento de la uveítis no infecciosa.

Ozurdex®, aprobado en el año 2009, fue el primer implante intraocular biodegradable aprobado para su uso en clínica. Se trata de un dispositivo con estructura tipo matricial y forma cilíndrica, en el que el principio activo, la dexametasona, se encuentra disperso en la red polimérica del ácido poli(láctico-co-glicólico), po-

- **NANOSISTEMAS** (1-1000 nm)  
(NANOPARTÍCULAS)
- **MICROSISTEMAS** (1-1000µm)  
(MICROPARTÍCULAS)
- **IMPLANTES** >1mm

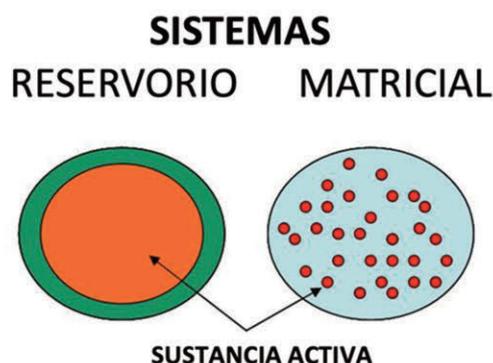


Figura 1- Sistemas de cesión controlada de administración intraocular



límero biodegradable conocido por sus siglas PLAGA o PLGA. En la actualidad, los polímeros derivados del ácido láctico y glicólico y sus co-polímeros son los de mayor aplicación biomédica. Este hecho se basa en su excelente biocompatibilidad y a la ausencia de toxicidad de sus productos de degradación (9). Dependiendo de su composición y del peso molecular, las velocidades de degradación pueden oscilar desde meses hasta años.

A partir del año 2009 y hasta el momento actual, los dispositivos aprobados, tanto biodegradables como no biodegradables tienen forma cilíndrica con modificaciones en la sustancia activa o en los polímeros empleados para su elaboración. Así, en el año 2012 se aprueban para su uso en clínica implantes tipo reservorio como *Iluvien®* y en el 2018 *Yutiq®*. Ambos dispositivos cuentan con una cubierta de poliimida que recubre una dispersión de PVA y acetónido de fluocinolona. Todos los implantes no biodegradables desarrollados hasta el momento tienen una estructura tipo reservorio y si no se retiran, permanecen en el interior del ojo del paciente. Recientemente se ha aprobado en Estados Unidos el implante biodegradable *Durysta®* cargado con bimatoprost, prostaglandina empleada en el control de la presión intraocular en el tratamiento del glaucoma.

Hay otros implantes, en fase de desarrollo, dentro de los que se encuentran el NT-503, sistema no biodegradable tipo reservorio, que contiene células genéticamente modificadas en su interior capaces de producir el factor neurotrófico ciliar (CNTF). Una vez sintetizado, el factor se libera a partir del implante gracias a la existencia de poros en las paredes de la cubierta. Otra de las estrategias que se encuentran en fase de investigación es el desarrollo de implantes de silicona recargables como el *Port Delivery System*, siendo la administración del dispositivo, en este caso, subconjuntival (10).

A pesar de los avances conseguidos hasta el momento, no

hay un dispositivo que funcione a plena satisfacción y se necesitan nuevos sistemas de cesión controlada de administración intraocular que supongan una mejora sustancial y proporcionen terapias personalizadas. En este sentido, las micropartículas resultan de gran interés ya que pueden ser una alternativa a los implantes en el tratamiento de patologías retinianas (11).

## 5. MICROPARTÍCULAS DE ADMINISTRACIÓN INTRAOCULAR

Las micropartículas, al igual que los implantes y las nanopartículas, pueden presentar una estructura tipo reservorio o matricial recibiendo la denominación de microcápsulas o microesferas, respectivamente. Dentro de las ventajas de los sistemas microparticulares cabe destacar su capacidad de ceder las sustancias activas encapsuladas, solas o en combinación, durante largos periodos de tiempo, pudiendo ser administradas empleando agujas de pequeño calibre. Según el tamaño de partícula, los perfiles de cesión son diferentes y se pueden ajustar al tratamiento que se persigue. Con estos sistemas se puede establecer una terapia individualizada ya que se puede ajustar la dosis de la sustancia activa, en función de las necesidades del paciente, gracias a la administración de distintas cantidades de micropartículas. Dependiendo del biomaterial empleado en su elaboración pueden sufrir agregación en el lugar de administración, comportándose así como un implante, con una menor interferencia en la visión (Figura 2).

Las micropartículas pueden cargarse con principios activos de distinta naturaleza (Figura 2). El desarrollo tecnológico de las mismas debe sustentarse en los requerimientos de la vía de administración, y el lugar de acción para el que se destina el preparado. Además, hay que conocer la enfermedad a tratar tratando de aproximarse a una terapia personalizada. En el tratamiento de patolo-

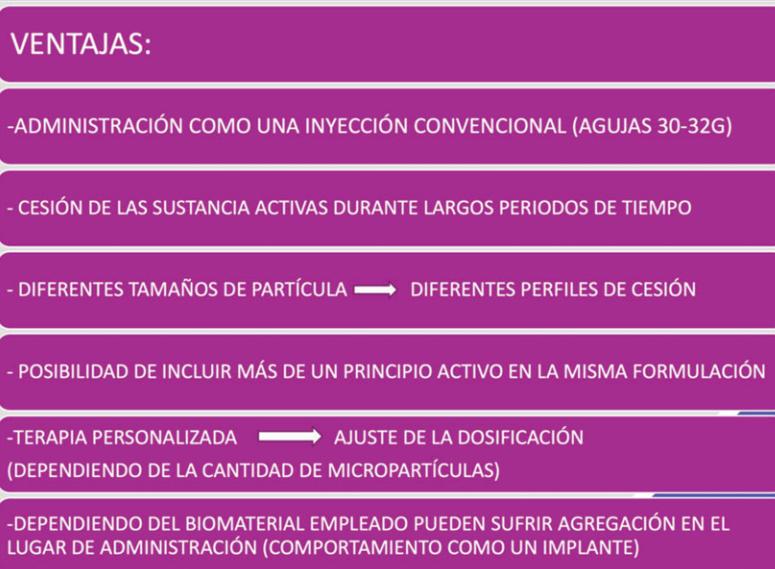


Figura 2- Ventajas de las microesferas biodegradables de administración intraocular



gías que afectan al segmento posterior, la administración de las micropartículas se puede llevar a cabo mediante inyección en el vítreo, en el espacio subretiniano o en distintas zonas perioculares.

Existen distintos métodos de obtención de micropartículas como son el recubrimiento mediante pulverización ó en lecho fluido, el uso de fluidos supercríticos, coacervación, gelificación iónica, microfluídica, polimerización *in situ* y la extracción-evaporación del solvente a partir de una emulsión, siendo ésta última una de las más empleadas. Las microesferas biodegradables de ácido poli(láctico-co-glicólico) son las que más interés han despertado.

Una vez obtenidas, las microesferas se caracterizan desde el punto de vista tecnológico, atendiendo a distintos parámetros como su morfología, tamaño de partícula, eficacia de encapsulación y perfil de liberación de la sustancia activa.

Uno de los requisitos de los sistemas de cesión controlada inyectables es la esterilidad. Aunque se pueden preparar en condiciones asépticas, siempre que sea posible, se debe seleccionar un método de esterilización final. Dentro de los métodos de esterilización habitualmente empleados se descartan aquellos en los que se emplea el calor, si el biomaterial constituyente del dispositivo es termolábil. En estos casos, se acude a otras técnicas como la radiación gamma, método empleado con resultados óptimos para la esterilización de materiales termolábiles empleados en medicina como catéteres y jeringas.

Cuando se emplea la radiación gamma, la dosis mínima necesaria para garantizar la esterilidad de un producto farmacéutico, sin necesidad de realizar una validación biológica es de 25kGy (12). Si el polímero empleado en la elaboración de las microesferas es susceptible de sufrir alteraciones como el caso de los derivados del ácido poli (láctico-co-glicólico) deben optimizarse las condiciones de esterilización para minimizar la variación en el comportamiento de la formulación. Uno de los recursos tecnológicos empleados con este fin consiste en llevar a cabo el proceso en condiciones de baja temperatura. De esta forma, se asegura mantener las propiedades iniciales de la formulación (13).

## 6. MICROESFERAS DE ADMINISTRACIÓN INTRAOCULAR EN EL TRATAMIENTO DE LAS PATOLOGÍAS DEL SEGMENTO POSTERIOR

En nuestro grupo de investigación: Innovación, Terapia y Desarrollo Farmacéutico en Oftalmología (Innoftal), nos hemos especializado en el desarrollo y optimización de nuevas formulaciones oftálmicas. Cuando se diseña una formulación tenemos en cuenta la enfermedad para la cual se diseña el dispositivo y otros aspectos que también resultan fundamentales como son el conocimiento de la zona de administración, el lugar de acción y las propiedades fí-

sico-químicas, biofarmacéuticas y farmacocinéticas de la sustancia activa. Gracias a la participación de los oftalmólogos tenemos una visión clínica, de primera mano, de la necesidad terapéutica a cubrir.

Así, hemos desarrollado distintos tipos de formulaciones de microesferas dirigido al tratamiento de patologías del segmento posterior que necesitan concentraciones eficaces en el lugar de acción durante un periodo prolongado de tiempo. Hasta el momento actual, hemos desarrollado formulaciones de microesferas biodegradables con distintos perfiles de cesión para el tratamiento de patologías como la uveítis, la degeneración macular asociada a la edad, la retinosis pigmentaria, la retinitis por citomegalovirus, la infección por el virus del herpes y el glaucoma. En el tratamiento del glaucoma hemos abordado la neuroprotección con el diseño de microesferas conteniendo distintos principios activos solos o en combinación.

Según la definición de la Academia Americana de Oftalmología, el glaucoma es una patología óptica multifactorial en la que existe una pérdida adquirida y progresiva de las células ganglionares de la retina, que producen un daño característico en la cabeza del nervio óptico, por la desaparición de fibras nerviosas de la retina, que origina la consiguiente pérdida del campo visual (14). También se ha descrito como una neuropatía óptica que, de algún modo parece estar relacionada con la presión intraocular (PIO) que es el principal factor de riesgo (15).

Se trata, por tanto, de una neuropatía óptica degenerativa en la que se produce una pérdida irreversible de la visión por muerte gradual de las células ganglionares de la retina y otras células neuronales retinianas.

Existen distintos tipos de glaucoma, siendo el glaucoma primario de ángulo abierto (GPA) el más frecuente. La terapia principal de esta enfermedad se basa en disminuir y controlar la PIO, con colirios hipotensores, implantes de drenaje o cirugía, según el estadio y la gravedad (16).

Como ya se ha comentado anteriormente, a pesar del tratamiento hipotensor, estudios fisiopatológicos han demostrado que, una vez ha comenzado la muerte neuronal e incluso cuando el paciente presente una PIO dentro de los límites considerados como normales, prosigue el proceso de muerte neuronal. Además hay pacientes que padecen glaucoma con valores normales de la presión intraocular. La neuroprotección, por tanto, resulta imprescindible en el tratamiento de la enfermedad glaucomatosa con independencia de su origen (4,17).

Para diseñar una terapia neuroprotectora en el glaucoma hay que tener en cuenta el proceso de neurodegeneración y la etiología multifactorial de la enfermedad.

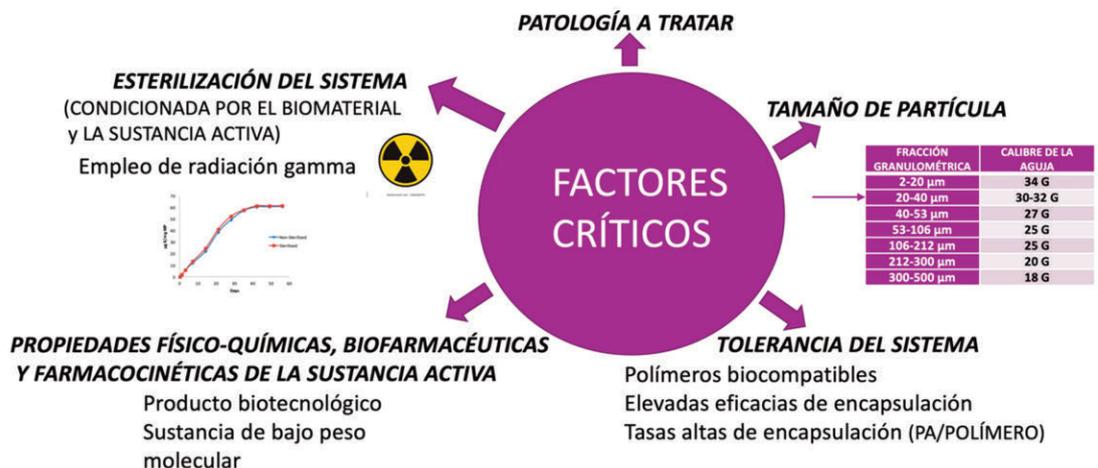
**DESARROLLO DE MICROESFERAS BIODEGRADABLES**

Figura 3- Factores críticos en el desarrollo de microesferas biodegradables

La neurodegeneración puede describirse, de forma cronológica, en tres estadios: en primer lugar se produce un daño axonal primario que genera la muerte de la neurona dañada, originando la producción y liberación de sustancias proinflamatorias y proapoptóticas. Los agentes citotóxicos generan así un daño y posterior muerte de neuronas adyacentes, en lo que se conoce como degeneración secundaria. Así, la degeneración secundaria tiene lugar en neuronas inicialmente no dañadas, pero que acaban muriendo por exposición a las sustancias liberadas como consecuencia de la muerte de las células neuronales con daño axonal primario. Dentro de los mecanismos por los que se produce la neurodegeneración se encuentran, entre otros, excitotoxicidad, estrés oxidativo, inflamación, disfunción mitocondrial y plegamiento y agregación de proteínas.

La neuroprotección en el glaucoma se centra en el aumento de la supervivencia de las células ganglionares y de las células retinianas que pueden resultar dañadas tanto por los procesos de degeneración primaria como por aquellos causados por la degeneración secundaria. Al tratarse de una patología multifactorial y crónica, que cursa con una degeneración lenta, la estrategia en el tratamiento neuroprotector debería llevarse a cabo mediante la combinación de agentes neuroprotectores en dosis bajas y mantenidas. Sin embargo, a diferencia del tratamiento empleado para disminuir la PIO, que actúa sobre el segmento anterior del ojo y puede ser administrado por vía tópica, la aplicabilidad de las terapias neuroprotectoras se sustenta en la administración de las sustancias activas en zonas cercanas a los tejidos de la retina. Con este fin y como se ha señalado anteriormente, cobran interés los sistemas de liberación controlada como las microesferas ya que son capaces de incluir varios agentes activos y ceder de forma lenta los agentes farmacológicos.

Dentro de las dianas terapéuticas en neuroprotección se encuentran la prevención de la citotoxicidad de las células ganglionares inducida por glutamato, la suplementación con factores neurotróficos exógenos, la prevención de los procesos oxidativos y de la disfunción mitocondrial, la inhibición de proteínas pro-apoptóticas y la prevención de la agregación proteica. La combinación de varias sustancias activas resulta de especial interés en el tratamiento neuroprotector de la enfermedad.

En nuestro grupo de investigación hemos elaborado distintas formulaciones de microesferas cargadas con agentes neuroprotectores solos o en combinación. Así, hemos encapsulado agentes neurotróficos como el Factor Neurotrófico Derivado de la Glía (GDNF) y el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF), antiinflamatorios como la dexametasona y el ketorolaco, antioxidantes como la melatonina y vitamina E, así como otros antioxidantes que actúan frente a la disfunción mitocondrial como la coenzima Q10 y agentes antiapoptóticos como es el caso de los ácidos ursodeoxicólico (UDCA) y tauroursodeoxicólico (TUDCA).

La combinación del GDNF con la vitamina E ha resultado de especial interés ya que, gracias a la naturaleza oleosa de la vitamina, se puede elaborar una suspensión del producto biotecnológico dando lugar a una liberación controlada del factor neuroprotector durante un largo periodo de tiempo (más de cinco meses).

En colaboración con el Dr. Michael Young del Schepens Eye Research Institute, de la Universidad de Harvard, estudiamos la eficacia de la formulación desarrollada en un modelo animal de glaucoma en ratas. En dicho modelo, se consigue un aumento crónico de la PIO gracias a la administración sucesiva de inyecciones episclerales de una solución hipertónica de cloruro sódico. El efecto se



estudió mediante la comparación del número de axones del ojo experimental frente al número en el ojo contralateral del animal. Tras la administración intravítrea de la formulación desarrollada se comprobó que la supervivencia de las células ganglionares resultó ser de un 72,68 % en los animales tratados con las microesferas cargadas con la combinación del agente neurotrófico y vitamina E, en comparación con valores inferiores al 37% obtenidos en los grupos que recibieron GDNF, vitamina E y microesferas sin cargar (18).

Asimismo, en colaboración con el grupo de oftalmología del Hospital Servet de Zaragoza demostramos que estos microsistemas son capaces de ceder la proteína bioactiva al menos durante 6 meses tras su administración intravítrea en conejos. En este estudio farmacocinético, se detectaron niveles de GDNF superiores a los basales durante los meses de estudio (19).

Uno de nuestros últimos retos tecnológicos ha sido el desarrollo de una formulación que incluye tres agentes neuroprotectores: un agente antiinflamatorio (dexametasona) y dos antioxidantes (melatonina y co-enzima Q10). En este estudio decidimos abordar el reto tecnológico de la encapsulación conjunta de tres sustancias activas y, además, comprobar si las microesferas multicargadas presentan una ventaja frente al tratamiento basado en la mezcla de microesferas cargadas con un único agente. Para esto desarrollamos una formulación que contenía los tres agentes activos y microesferas incluyendo un único agente (dexametasona, melatonina y coenzima Q10).

En colaboración con la Dra. Francesca Cordeiro (Institute of Ophthalmology, UCL, U.K.) decidimos evaluar el efecto neuroprotector de la formulación desarrollada frente a una mezcla física equivalente (en dosis de sustancias activas) de las microesferas cargadas individualmente. El estudio de eficacia se llevó a cabo en ratas en las que se provocaba un aumento de la PIO con una única inyección episcleral de una solución salina hipertónica (solución de ClNa 2M). Tras el aumento inicial de la PIO los niveles volvieron a los valores basales a los 21 días. Las microesferas se administraron de forma simultánea a la inyección episcleral y el efecto de las distintas formulaciones se realizó mediante la evaluación de la densidad de las células ganglionares de la retina (20).

Para administrar la misma dosis de sustancias activas en las microesferas cargadas con un solo principio activo, se determinó la cantidad de microesferas necesarias en cada caso. De esta forma, la cantidad de polímero administrado resultó casi tres veces superior en el caso de la mezcla de microesferas cargadas con un único agente (0,1mg para la formulación de microesferas cargadas con los tres principios activos y 0,233 para la mezcla física).

La administración intravítrea de la formulación de carga

múltiple generó un aumento significativo ( $p < 0,05$ ) de la supervivencia de las células ganglionares de la retina en el modelo animal de glaucoma, en comparación con la administración de la mezcla de microesferas de carga individual o las microesferas sin carga. Los valores de densidad de las células ganglionares, tras la administración de la formulación cargada con los tres agentes activos, resultó similar a la observada en los animales sanos. Sin embargo, la mezcla física no fue capaz de generar una supervivencia de las células neuronales retinianas. La ausencia del efecto terapéutico se asoció a la mayor cantidad de biomaterial inyectado.

Tal y como queda reflejado a partir de los resultados obtenidos, las microesferas biodegradables multicargadas de administración intraocular se postulan como una herramienta terapéutica de gran interés en el tratamiento de patologías neurodegenerativas multifactoriales y crónicas del segmento posterior (21,22). Gracias a su capacidad de ceder las sustancias activas durante largos periodos de tiempo pueden considerarse como una alternativa a los implantes y a las inyecciones intraoculares sucesivas. Además, la combinación de sustancias activas en el sistema de cesión controlada permite disminuir la cantidad del biomaterial inyectado con la ventaja de poder ser considerada una terapia personalizada.

## 7. REFERENCIAS

1. Organización mundial de la salud. Disponible en ([www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment](http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment))
2. Stitt AW, Curtis TM, Chen M, Medina RJ, McKay GJ, Jenkins A, Gardiner TA, Lyons TJ, Hammes HP, Simo R, Lois N. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research* 2016; 51:156-186.
3. Ammar J., Hsu J., Chiang A, Ho AC, Regillo CD. Age-related macular degeneration therapy: a review. *Curr Opin Ophthalmol* 2020; 31: 215-221.
4. Ritch R. Complementary therapy for the treatment of glaucoma: a perspective. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18(4):597-609.
5. Hohman TC. Hereditary Retinal Dystrophy, *Handb Exp Pharmacol* 2017; 242:337-367.
6. Pardue MT, Allen RS. Neuroprotective strategies for retinal disease. *Progress in Retinal and Eye Research* 2018; 65: 50-76.
7. Gaudana R, Jwala J, Boddur SH, Mitra AK. Recent perspectives in ocular drug delivery. *Pharm Res.* 2009;26:1197-1216.
8. Bravo-Osuna I, Andrés-Guerrero V, Pastoriza Abal P, Molina-Martínez IT, Herrero-Vanrell R. Pharmaceutical microscale and nanoscale approaches for efficient treatment of ocular diseases. *Drug Deliv Transl Res.* 2016; 6(6):686-707.



9. Herrero-Vanrell R, Refojo M. Biodegradable microspheres for vitreoretinal drug delivery. *Adv Drug Del Rev.* 2001;52(1):5-16.
10. Al-Kharsan H, Hussain RM, Ciulla TA, Dugel PU. Innovative therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Pharmacother.* 2019; 20(15):1879-1891.
11. Bravo-Osuna I, Andrés-Guerrero V, Pastoriza Abal P., Molina-Martínez IT, Herrero-Vanrell R. Pharmaceutical microscale and nanoscale approaches for efficient treatment of ocular diseases. *Drug Del. Trans. Res.* 2016;6(6):686-707.
12. European Guideline 3AQ4a. The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products, Official Publications in the European Communities, London, 1992.
13. Fernández-Carballido A, Herrero-Vanrell R, Ramirez L, Refojo MF. Biodegradable PLGA microspheres loaded with ganciclovir for intraocular administration. Encapsulation technique, in vitro release profiles, and sterilization process. *Pharmaceutical Research.* 2000; 17: 1323 – 1328.
14. American Academy of Ophthalmology Glaucoma. Preferred practice pattern primary open-angle glaucoma. San Francisco, Ca. American Academy of Ophthalmology. 2005:3.
15. García Sánchez J, Honrubia Pérez FM. Evolución del Concepto de glaucoma y su tratamiento. LXXXIX. Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología, 2013.
16. Actis AG, Rolle T. Ocular surface alterations and topical antiglaucomatous therapy: a review. *Open Ophthalmol J.* 2014;8:67-72.
17. Almasieh M, Wilson AM, Morquette B, Cueva Vargas JL, Di Polo A. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2012;31:152-81.
18. Checa-Casalengua P, Jiang C, Bravo-Osuna I, Tucker BA, Molina-Martínez IT, Young MJ; Herrero-Vanrell R. Retinal ganglion cells survival in a glaucoma model by GDNF/Vit E PLGA microspheres prepared according to a novel microencapsulation procedure. *Journal of Controlled Release* 2011; 156:92 - 100.
19. Bravo-Osuna I, García-Caballero C, Prieto-Calvo E, Checa-Casalengua P, García-Martín E, Polo-Llorens V, García-Feijoo J, Molina-Martínez IT, Herrero-Vanrell R. Six month delivery of GDNF from PLGA/vitamin E biodegradable microspheres after intravitreal injection in rabbits. *Eur J Pharm Sci* 2017; 103:19 - 21.
20. Arranz-Romera A; Davis BM; Bravo-Osuna I; Esteban-Pérez S; Molina-Martínez IT; Shamsher E; Ravindran N; Guo L; Cordeiro MF; Herrero-Vanrell R. Simultaneous co-delivery of neuroprotective drugs from multi-loaded PLGA microspheres for the treatment of glaucoma. *Journal Control Rel* 2019: 297:26 – 38.
21. Bravo-Osuna I.; Andrés-Guerrero V.; Arranz-Romera A.; Esteban-Pérez S.; Molina-Martínez I.; Herrero-Vanrell R. Microspheres as intraocular therapeutic tools in chronic diseases of the optic nerve and retina. *Adv Drug Del Rev* 2018; 126: 127 - 144.
22. Herrero-Vanrell R, Bravo-Osuna I, Andrés-Guerrero V, Vicario-de-la-Torre M, Molina-Martínez IT. The potential of using biodegradable microspheres in retinal diseases and other intraocular pathologies. *Progress in Retinal Eye Res* 2014; 27 - 43.

Si desea citar nuestro artículo:

**Nuevos sistemas de liberación controlada de sustancias activas de administración intraocular**

Rocío Herrero Varell

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 87. nº 3 (2021) · pp. 331-338

DOI: 10.53519/analesranf.2021.87.03.08

# ULTRA-PROCESSED FOOD INTAKE AND RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW

## CONSUMO DE ALIMENTOS ULTRAPROCESADOS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Amelia Marti del Moral<sup>1-3</sup> y Sofía Aimi Arrúe Ishiyama<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias de la Alimentación y Fisiología, Facultad de Farmacia y Nutrición, Universidad de Navarra, Pamplona 31008.

<sup>2</sup>IdiSNA, Instituto Navarro de Investigación Sanitaria, Pamplona 31008, Navarra.

<sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red Área de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid 28029.

corresponding author: amarti@unav.es / 0000-0001-9832-7981 ORCID Amelia Marti

DOI: 10.53519/analesranf.2021.87.03.09

### REVISIÓN

#### ABSTRACT

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of mortality worldwide. An unhealthy diet, among other risk factors, can be involved in the development of the disease. This type of diet is usually characterized by being low in unprocessed foods (fruits, vegetables, etc.) and high in ultra-processed foods (UPFs). It has been suggested that a high consumption of UPFs could be related to the development of CVD. However, as UPFs are a broad group in which multiple foods with different compositions coexist, it is not only difficult but also a generalization to draw a conclusion about their possible association. The present systematic review studies the relationship between the consumption of UPFs and the risk of CVD.

A systematic review was performed in the PubMed database. PRISMA criteria were applied to identify articles that met the following criteria: studies performed in humans, in English or Spanish, and be original articles, excluding meta-analyses and reviews. The search was performed using the terms "Ultra-processed food" or "Fast food" and "Cardiovascular disease" or "Cardiovascular risk factor", with a total of 10 articles included: 4 prospective cohort studies, 4 cross-sectional studies and 2 modeling studies.

An association between the consumption of UPFs and CVD was found in all the studies analyzed. However, there are limitations with respect to the use of different food classification systems according to the degree of processing.

This systematic review concludes that more studies are needed to establish with greater evidence the relationship between the consumption of UPFs and risk of CVD.

#### RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de mortalidad en el mundo. Una dieta poco saludable puede contribuir en el desarrollo de la enfermedad. Este tipo de dieta suele caracterizarse por ser baja en alimentos no procesados (frutas, verduras, etc.) y alta en alimentos ultra-procesados. Se ha observado que un consumo elevado de ultra-procesados podría estar relacionado con el desarrollo de ECV. Sin embargo, dado que los ultra-procesados son un grupo amplio en el que coexisten múltiples alimentos con diferentes composiciones, es difícil establecer su posible relación con la ECV. La presente revisión sistemática recopila la evidencia según la literatura científica disponible de la posible asociación entre el consumo de alimentos ultra-procesados y el riesgo de ECV.

Se realizó una revisión sistemática en la base de datos PubMed siguiendo las recomendaciones PRISMA. Se incluyen los artículos que cumplieran los siguientes criterios: estudios en humanos, publicados en inglés o español, y que fueran artículos originales, excluyendo meta-análisis y revisiones. La búsqueda se realizó utilizando los términos "Ultraprocesado" o "Fast food" y "Cardiovascular disease" o "Cardiovascular risk factor", se seleccionaron finalmente un total de 10 artículos: 4 estudios de cohortes prospectivos, 4 estudios transversales y 2 estudios de modelización.

En todos los estudios analizados se encontró una asociación entre el consumo de alimentos ultra-procesados y la ECV. Sin embargo, existen limitaciones con respecto al uso de diferentes sistemas de clasificación de alimentos según el grado de procesamiento.

Esta revisión sistemática concluye que se necesitan más estudios para establecer con mayor evidencia la relación entre el consumo de ultra-procesados y el riesgo de ECV.

#### Keywords:

Nutrition  
Ultra-processed food  
Cardiovascular disease

#### Palabras Clave:

Nutrición  
Alimentos ultra-procesados  
Enfermedad cardiovascular



## 1. INTRODUCTION

Being responsible of 17.9 million deaths each year, and representing 31 % of all global deaths, cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of mortality worldwide (1). The most common CVDs are stroke and heart attack, accounting for 85 % of the deaths (1,2). Regarding the prevention and development of CVD, diet has a crucial role and is considered to be a modifiable risk and preventive factor (3).

Cardiometabolic risk is described as the set of metabolic anomalies, including hypertension, dyslipidemia and dysglycemia, which increase CVD risk in a dose-response manner. Insulin resistance, excess visceral adipose tissue and ectopic fat accumulations are linked to these abnormalities conditioning the components of metabolic syndrome (MetS) (4).

MetS increases the risk of developing CVD by 1.7 (4). This syndrome is defined as a cluster of metabolic abnormalities which include at least three of the following CVD risk factors: high blood pressure, high fasting plasma glucose levels, low HDL cholesterol levels, hypertriglyceridemia and abdominal obesity (4).

On the other hand, ultra-processed foods (UPFs) are products that have been around for decades, but whose production has increased over the years due to new processing technology in the food industry (5). As a result, this increase has also led to the massive worldwide consumption of this type of food, for instance, having a +20,7 % consumption of UPFs in Spain from 1990 to 2010 (4).

However, there is also a growing trend towards eating healthy, organic and sustainable food. Having seen the harmful effects that a diet based on industrial foods can have, people have recently begun to show interest in having a healthier lifestyle (6). In the wake of this massive UPFs consumption, several movements have emerged against them, including Spanish Nutritionist Carlos Ríos's "Real Fooding" movement. "Real Fooding" is a social movement created around social networks. Its lifestyle consists of eliminating UPFs from the diet and replacing them with real food, hence the name.

The term "ultra-processed food (UPF)" emerged in 2009, which defined the degree of industrial processing and included certain ingredients' presence or absence in food (4). However, "ultra-processed food" does not have a clear, concise and universal definition. The term has been defined a large number of times, and all differ slightly from each other, but definitions agree that processed food is the transformation of natural or raw products into ingredients or food through one or more physical, chemical or microbiological processes (4). The aim of these transformations is to improve one or more aspects of the product such as its availability, shelf life, appearance, safety or nutritional quality (7).

The NOVA classification developed in Brazil in 2010 is the most widely used system for classifying and estimating the intake of UPFs in epidemiological studies. This system considers the chemical, biological and physical processes to which the food undergoes before consumption, resulting in a total of four food groups (4, 8). This classification will be the one used in this review as well as the one used in the analyzed studies.

The first group in the NOVA classification includes unprocessed or minimally processed foods. That is to say, plant (fruits, seeds, leaves, stems, roots) or animal-derived (offal, eggs, milk, muscle) food presented after harvest, collection or slaughter. This group also includes water, fungi and algae. Minimally processed food refers to food altered so as not to add or introduce any substance, such as removal of inedible or unwanted parts or other processing such as drying, crushing, grinding, fractioning, filtering, roasting, boiling, fermentation, pasteurization, refrigeration or chilling (4, 7, 8).

Second group refers to processed culinary ingredients, which englobes industrial products extracted and purified from food ingredients or other ingredients obtained from nature. This includes ingredients such as oils, butter, sugar and salt as they are extracted either from the first group of food or from nature through pressing, refining, grinding, milling and drying processes. The purpose of such processes is to be combined with foods from group 1 and they are not meant to be consumed by themselves (4, 7, 8).

Third group includes processed foods, in which group 1 foods are modified by the addition of group 2 substances such as oil, sugar, salt or sugar to whole foods in order to increase their durability or to modify their flavor and attractiveness. These are usually additions of two or three ingredients and are known as modified versions of the first category of foods. They are edible on their own or in combination with other foods. Examples of this group are bottled vegetables, canned fish or cheeses (4, 7, 8).

Finally, group 4 refers to UPFs. Prepared mainly or entirely from food-derived substances, this group includes processes such as hydrogenation, hydrolysis; extrusion, molding, reshaping; pretreatment by frying and baking. Sugars, oils, fats and salt are commonly used in this food group, as well as other additives extracted from foods such as casein, lactose, whey and gluten. It also includes hydrogenated or interesterified oils, hydrolyzed proteins, soya protein isolate, maltodextrin, invert sugar and high-fructose corn syrup. Examples of this group are soft drinks, sweets, breaded meats, breakfast cereals, biscuits, fruit juices and fruit nectar drinks, energetic drinks and sweetened yoghurts. This group will be the one studied in this review (4, 7, 8).



Nutrient density (nutrient content in a given volume of food) is lower in highly processed food than in unprocessed or minimally processed foods. Lower nutrient density suggests fewer content of fiber, vitamins, minerals, protective bioactive compounds, trace elements and antioxidants (4, 9). All these compounds contained in food have been shown to be significant multifactorial chronic diseases prevention factors in a number of studies (3). Moreover, UPF has lower satiety and a higher glycemic index, leading to their excessive consumption (10, 11). In addition, consumption of UPF is often linked to a sedentary lifestyle with unhealthy habits such as little exercise, smoking... (7) Therefore, it is not surprising that the consumption of UPFs can be related to a higher risk of chronic diseases such as type 2 diabetes, overweight and obesity; all of which may increase the risk of CVD (12).

However, establishing a clear relationship between consumption of processed foods and health is a greatly complex task (13). This is due to the wide range of foods (with vastly different nutritional profiles) that may be classified in the same NOVA group since it has a very large and generic classification. Furthermore, for a type of processed product (e. g. yoghurt) each company has a different formulation with varying concentrations of ingredients.

Despite NOVA classification being overall a powerful tool, it is also very reductionist and uses a qualitative classification, which makes it difficult to classify foods into the categories when there is limited information available for some given foods. Misclassification may occur if a food frequency questionnaire cannot determine the degree of processing or specific information about a certain food, which may affect the accuracy of studies. This will be taken into consideration when discussing the results.

The aim of this paper is to conduct a systematic review to assess the possible association between the consumption of UPFs and the risk of CVD.

## 2. SUBJECTS AND METHODS

For the elaboration of this systematic review, the standard informative methods corresponding to the PRISMA (14) statement were followed. Relevant articles were identified by a targeted search of the PubMed scientific database for studies which evaluated the intake of UPF and its effect on the risk of CVD. The search strategy was based on the use of MeSH terms related to ultra-processed food intake (Ultra-processed food OR Fast food) and their effect on the risk of cardiovascular diseases (Cardiovascular disease OR Cardiovascular risk factor). With such terms introduced in the search field, 118 results were obtained. 52 references were excluded after reading

the abstract, obtaining 66 articles screened. To narrow down the search, inclusion criteria was applied, based on the following conditions. Articles used had to: a) have free access to the full text; b) be scientific articles published in English or Spanish; c) be studies done in humans; d) be original articles, excluding meta-analysis and reviews.

The titles and/or abstracts of the 36 articles obtained in the final search were reviewed to identify all those that were related to the objective of the study and met the inclusion criteria. A total of 31 studies were excluded due to being studies on diseases other than CVD such as obesity, type 2 diabetes, or not being related to the topic of interest, obtaining a final selection of 5 articles. Subsequently, relevant articles were evaluated in detail to be further included in this article. Furthermore, five additional articles were included from the reference list of the selected studies during the full-text review. Figure 1 shows the flow diagram which, following the PRISMA statement, shows the methodology used for the preparation of this systematic review.

## 3. RESULTS

All articles included in this review were recently published, issued in the last six years (2015-2021). Regarding the design of the studies, four were prospective cohort studies (15-18), four cross-sectional studies (19-22) and two model studies (23, 24). Out of the 10 studies identified, most of them were carried out in high-income countries. Five were performed in the USA (16-18, 20-22), one in Spain (21), one in France (15) and one in the UK (23). The two studies left were conducted in Brazil (19,24).

Two studies had a sample size greater than 100,000 subjects (15,16); two studies had a sample size in between 10,000 and 99,999 subjects (17, 20) and the smallest sample size was 56 (19). Participants in two of the identified studies (16, 17) had to be middle aged or elderly subjects (aged 50-71 and 55-74). Study populations in the other studies required subjects that were at least 18 years old, however the average age of the participants was shown to be in the middle-aged range (42.7 (15), 53.5 (18), 62.5 (19)). The studies conducted in Spain and Brazil were cross-sectional studies where subjects were men and postmenopausal women diagnosed with rheumatoid arthritis respectively.

There are certain uniformities in the parameters used in the ten selected studies. The NOVA system classification was used in all studies to define food according to processing, which makes it convenient to group the results obtained and allows to suggest a dose-response relationship. One study (18) included the category

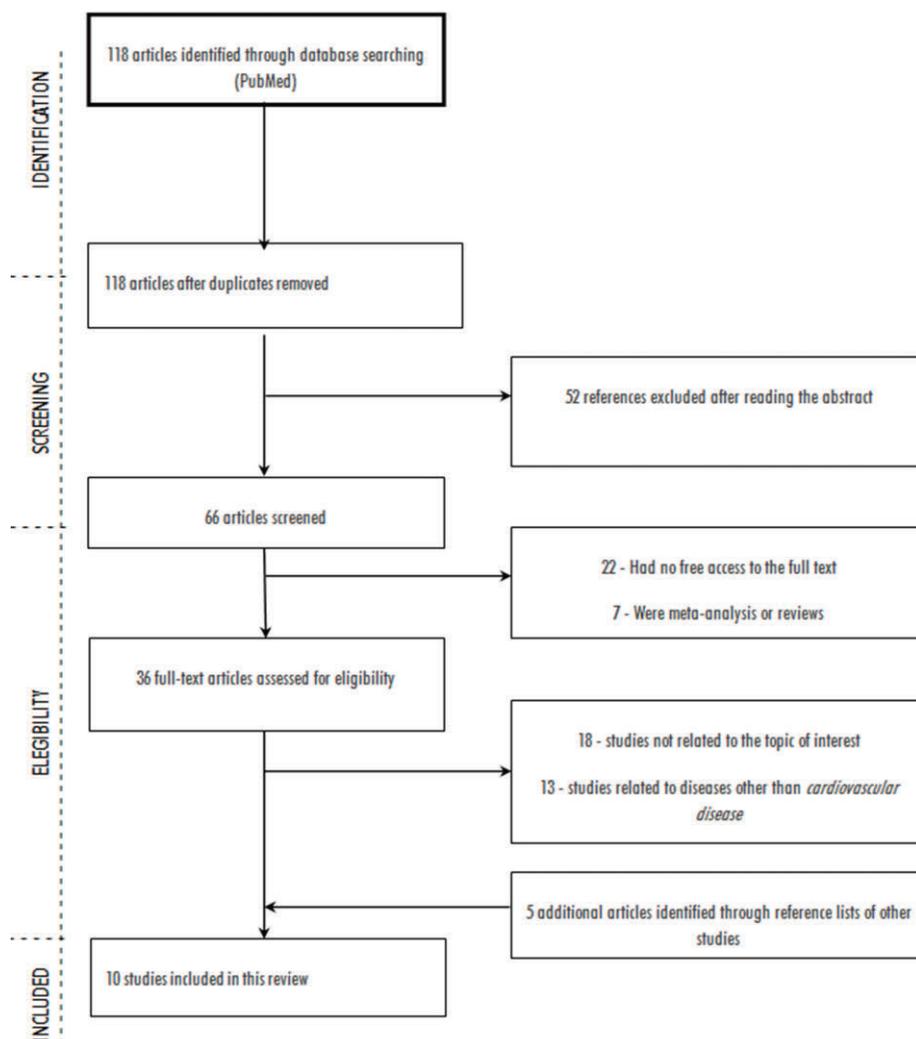


Figure 1. Flow diagram of the selection of articles related to the consumption of UPF and CVD risk

"culinary preparations" to food classification for mixed dishes that were demonstrated or thought to be homemade due to lack of detailed information. Despite the homogeneity in the classification of foods according to the degree of processing, the operationalization of the exposure varied among the studied publications. Two different methods for assessing the exposure to UPFs were found in this study: food frequency questionnaires and the 24-hour recall, used in 4 (16-18,21) and 4 (15,19,20,22) studies respectively.

Given that there are other variables that predispose to the development of CVD, this adds another layer of complexity to the challenge of determining the relationship between UPFs and CVD. While it would be interesting to analyze these factors to see if they impact on the UPFs and CVD relation, it is outside the scope of this study due to time constraints.

Table 1 lists the studies that have been used in this review and their main characteristics, classified by type of study.

#### 4. DISCUSSION

After the review of the scientific literature, it can be affirmed that consumption of UPFs and its relation to cardiovascular risk is a new topic which continues to be investigated. This review identified 10 articles studying the effect that consumption of UPF exerts on CVD. Difference in results may be due to the different study characteristics and factors such as the number of participants, the follow-up time, the country, genetics, lifestyle of participants etc. In order to analyze the topic critically in depth, the obtained results will be studied separately in the following categories: overall CVD, coronary heart disease, cerebrovascular disease, cardiovascular mortality and cluster of diseases (as predisposing factors to the development of CVD).

In the French NutriNet-Santé cohort (15), a 10 % increase in the intake of UPFs was found to significantly increase the incidence of CVD by 12 %. Specifically, a 100g/day increase in consumption of ultra-processed soft drinks was found to be associated with an increased

Table 1. Main characteristics of the articles included in this review evaluating the consumption of UPF and CVD risk.

Reference and location	Objective	Sample characteristics	Evaluation by	Follow-up time	Primary outcome
<b>Prospective cohort studies</b>					
Srouf B. et al. (France, 2019) (15)	To assess the prospective associations between consumption of UPFs and risk of CVDs.	105,159 subjects aged 18 or older	24-hour dietary recall, NOVA classification	5.2 years	A 10% increment in ultra-processed foods in the diet was associated with a 12%, 13% and 11% increase in the rates of CVD, coronary heart and cerebrovascular disease respectively.
Xu et al. (US, 2016) (16)	To prospectively assess the associations of ready-to-eat-cereal (RTEC) intakes with all causes and disease-specific mortality risk.	367,442 subjects aged 50-71	Food frequency questionnaire, AOAC method	14 years	Consumption of RTEC was associated with reduced risk of all-cause mortality and mortality from specific diseases such as CVD, diabetes and cancer.
Zhong et al. (US, 2021) (17)	To examine the association of UPF consumption with cardiovascular mortality in a US population.	91,891 subjects aged 55-74	Food frequency questionnaire, NOVA classification	13.5 years	High consumption of UPF is associated with increased risks of overall cardiovascular and heart disease mortality.
Juul et al. (US, 2021) (18)	To investigate the association between UPFs and CVD incidence and mortality.	3,003 adults	Food frequency questionnaire, NOVA classification	18 years	A high consumption of UPFs is associated with increased risk of CVD incidence and mortality.
Smaira Fl. et al. (Brazil, 2020) (19)	To investigate the association between food consumption stratified by processing level and cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis.	56 postmenopausal women diagnosed with RA aged 62.5 ± 7.9 years	24-hour dietary recall, NOVA classification	-	Patients with rheumatoid arthritis consuming more UPFs showed worse metabolic profile, whereas those consuming more unprocessed or minimally processed foods had lower cardiovascular risks.
Zhang Z. et al. (US, 2021) (20)	To examine the association between usual percentage of calories from UPFs and the American Heart Association's "Life's Simple 7" cardiovascular health (CVH) metrics in US adults.	11,246 adults aged 20 or older	24-hour dietary recall, NOVA classification	-	A graded inverse association between percentage of calories from UPFs and CVH was observed.
Montero H. et al. (Spain, 2020) (21)	To assess whether consumption of UPF is directly associated with subclinical coronary atherosclerosis in middle-aged men.	1,876 men	Food frequency questionnaire, NOVA classification	-	Approximately 500 g/day of UPF consumption was associated with a 2-fold greater prevalence of subclinical coronary atherosclerosis than consuming only 100 g/day.
<b>Modelling studies</b>					
Baraldi LG. et al. (UK, 2015) (23)	To explore the potential mortality reduction associated with future policies for substantially reducing UPF intake in the UK.	-	-	-	A substantial potential for reducing the CVD burden through a healthier system.
Moreira PVL. et al. (Brazil, 2018) (24)	To estimate the impact of reducing saturated fat, trans-fat, salt and added sugar from processed culinary ingredients and UPFs in the Brazilian diet on preventing cardiovascular deaths by 2030.	-	NOVA classification	-	Substantial potential exists for reducing the CVD burden through overall improvements of the Brazilian diet.



risk of overall CVD. During the follow-up of 518,208 person-years, the total CVD event rates for subjects with high and low UPF consumption was 277 and 242 per 100,000 person-years respectively. This means that in the high intake group 35 additional cardiovascular events occurred every 100,000 person-years. Mathematically speaking, this is equal to an additional event every 2857 person-years. So, to experience a cardiovascular event, 2857 people need to fall into the highest percentile of UPF intake during a one-year follow-up period or one person needs to fall into the highest quarter of UPF intake for 2857 years (25).

This prospective cohort study (15) was carried out at the Sorbonne Paris Cité Epidemiology and Statistics Research Center by 13 authors (with a mean of 216 total studies carried out per author) and has been cited by other 63 articles. With all this, it can be concluded that the study (15) is a reliable source. Juul *et al.* (2021) (18) found that UPF consumption was associated with higher risk of overall cardiovascular events as well as CVD mortality. Subjects in this study were overweight at baseline, but study has a BMI adjusted model, however, this review takes into consideration that this can have a margin of error. This study established a statistically significant positive association between overall CVD and bread, ultra-processed meat and low-calorie soft drinks in multivariable-adjusted models. However, for sugar-sweetened beverage's, yoghurts, sweets and desserts, fast foods and other UPFs no statistically significant association with overall CVD was observed. The prospective studies mentioned above (15, 18) have the same motive (consumption of UPFs and incidence of CVD) and were conducted in developed countries (France and USA respectively). A notable difference between the two studies (15,18) is their sample population and the duration of the follow-up. Although the French study (15) has a much higher sample size than US study (18), the latter is by no means small and is carried out by credible authors and is considered reliable. Regarding the duration of follow-up time, Srour *et al.* (2019) (15) followed up with subjects for 5.2 years, which could be seen as a limitation of this study despite its large sample size. However, Juul *et al.* (2021) (18) followed up with subjects for 18 years and both studies concluded that consumption of UPFs increases the incidence of CVD.

Moreover, despite having been conducted in developed countries, consumption of UPFs differs from one country to another. Study conducted in France (15) found a 17.6% and 17.3% mean contribution of ultra-processed foods to overall diet in men and women respectively. Although the study (15) itself mentions that their subjects had generally healthier habits than the rest of the French population (less smoking, less likely to be overweight or obese, etc.), it is far from the 58% contribution of ultra-processed foods in the US diet that Juul *et al.* (2021) (18) obtained. Albeit

some differences (country, lifestyle of participants, genetics, intake of ultra-processed foods, etc.), both studies come to the same conclusion which, in our opinion, provides strong evidence that there is a relationship between certain UPFs (i.e., soft-drinks, bread, meat) and CVD incidence because Juul *et al.*'s (2021) (18) study, with a duration three-times longer, obtained results that corroborate Srour *et al.*'s (2019) study (15). However, in clinical research, "short-term" and "long-term" definitions are not only very subjective but also highly dependent on pathology, treatment and population. Therefore, an even longer study with a large sample size, of longitudinal design and with similar parameters to the two studies mentioned above should be carried out to try and corroborate these results. Zhang *et al.*'s (2021) study (20) showed that percentage of calories from UPFs and CVH had a graded inverse association. Study concluded that a higher consumption of UPFs was associated with a lower CVH, obtaining a decrease of 0.14 points in CVH score for every 5% increase in calories from UPF. This US representative study found these results coincide among sex, education, age and poverty-to-income ratio subgroups.

Coronary heart disease is one of the entities included in CVD (26). In the study led by Srour *et al.* (2019) (15), 109, 116, 125 and 124 per 100,000 person-years coronary heart disease events were obtained for first quartile (low UPF consumers), second quartile, third quartile and fourth quartile (high consumers) respectively. Specifically, coronary heart disease risk was found to be increased by consumption of ultra-processed fats, sauces and meats. Moreover, a second analysis in this study showed a positive association between unprocessed or minimally processed food and lower risk of coronary heart diseases. This study found that if UPFs were increased by 10% in the diet, this would be associated with a statistically significant 13% increase in the incidence of coronary heart disease. Juul *et al.* (2021) (18) also studied the incidence rates for hard coronary heart disease, obtaining a 2.00 rate per 1,000 person years in participants consuming the least UPFs versus a 4.36 rate per 1,000 person-years in those with the highest intakes, finding a statistically significant association with the intake of bread and salty snack foods in relation to incident hard coronary heart disease. In this study, every additional serving of UPF was associated with a 9% increase in the risk of hard coronary heart disease.

Differences in the foods that are related to coronary heart disease obtained in both studies (15,18) may be due to the composition of UPFs in each country. The main dietary culprit believed to cause coronary heart disease is saturated fat (27). For instance, while composition of main sauces in France has a higher content on saturated fats (butter in bechamel, hollandaise, velouté, etc.), composition of main sauces in US is higher in sugar (ketchup, barbecue sauce, etc.). This could explain why in French study (15) a link is at-



tributed to saucers and coronary heart disease but not in the US (18). Zhong *et al.* (2021) (17) documented 72.6% heart disease deaths out of a total of 5490 cardiovascular deaths, finding a higher risk of death from heart disease in participants with higher intakes of UPFs than lower consumers. It can be suggested that the relationship between the consumption of UPFs and CVD does exist. However, further studies should be carried out to uncover which foods within this group are the greatest contributors.

Cerebrovascular disease is another of the entities which CVD refers to (26). In the study done by Srour *et al.* (2019) (15) the total cerebrovascular event rates for subjects with high and low UPF consumption was 163 and 144 per 100,000 person-years respectively, with a statistically significant 11 % increase in the incidence of cerebrovascular disease by raising UPF in the diet by 10%. Salty snacks and sugary products were the foods associated with an increased risk of cerebrovascular disease. However, Zhong *et al.* (2021) (17) found no significant relationship for cerebrovascular mortality and intake of UPF. This second study documented 5490 cardiovascular deaths, of which 1126 (20.5 %) were cerebrovascular after an average follow-up of 13.5 years. This finding may be because the age of the subjects in the study was 55-74, where other factors and diseases (cancer, COPD, etc.) appear that can cause death, thus displacing death from cerebrovascular disease. Therefore, studies obtained that a high UPF consumption increases the incidence of cerebrovascular disease, but a direct relationship to cerebrovascular mortality has not been established.

Zhong *et al.* (2021) (17) focused on the relation between cardiovascular mortality and UPF consumption. The results obtained were a positive association between high consumption of UPF and mortality from CVD and heart disease in the US population. According to this study, reducing intake of UPF may help reduce cardiovascular mortality, especially for women. Previous scientific studies have also found that compared with men, women had higher CVD incidence and mortality rates with consumption of soft drinks and processed meats (28, 29). This phenomenon can be explained by the lower concentrations of testosterone that women have than men, since it has been suggested that this hormone plays an important role in CVH maintenance (30) and a negative association between testosterone levels and CVD incidence and death rates have been observed (31-34). In addition, compared with men, women are less compliant with chronic medications. Therefore, these differences between sex may be due to the causes mentioned above and other unknown factors. However, it should not be neglected that these differences may play an important role in cardiovascular mortality and should be investigated in future studies.

Modelling studies also found a positive relation between intake of UPF and cardiovascular mortality. In the UK (23), if the dietary intake of ultra-processed and processed foods is completely replaced with unprocessed or minimally processed foods by 2030, the CVD mortality rate is expected to be reduced by 13 %. A similar approach used in Brazil (24) concluded that if UPFs were reduced by 50 % and replaced with unprocessed or minimally processed foods, with an additional 50% reduction in processed culinary ingredients, CVD mortality would be expected to be reduced by 11 %. However, not all studies yielded a positive relationship between consumption of UPFs and CVD risk. The study conducted by Xu *et al.* (2016) (16) on ready-to-eat cereals does not establish a positive relation and in fact finds a reducing effect on not only CVD but also in other diseases. Significant inverse associations between intake of ready-to-eat cereal and CVD, type 2 diabetes, cancer and respiratory and infectious diseases and all-cause mortality was found. This may be due to the fiber content of this type of UPF, as it has been shown that consuming high amounts of dietary fiber can significantly reduce CVD morbidity and mortality (35,36). This finding is supported by Juul *et al.* (2021) (18) whose study found a positive relation between UPF and cardiovascular risk but a decreased risk of overall CVD with the intake of breakfast cereals, having found a statistically significant negative association between breakfast cereals and overall CVD. Therefore, all studies (17, 23, 24), except for one (16), that analyze the relationship between consumption of ultra-processed foods and death from cardiovascular disease observe that by lowering UPFs intake, CVD mortality would decrease. Both prospective studies (16,17) have a large sample size (367, 442 (16) and 91,891 (17)) as well as a long study duration (14 and 13.5 years respectively), and this is strong evidence that their results are reliable.

Thus, in our view, it can be assumed that there is a positive association between the consumption of UPFs and death from CVD, but exceptions exist. For instance, for breakfast cereals which are foods with a high fiber content (can act as a protector against these diseases), not only a positive relationship absent, but the consumption of breakfast cereals can reduce the incidence of cardiovascular disease. Further studies should be conducted to confirm these results and to study whether these exceptions can be applied to other foods in the ultra-processed category.

However, it should be noted that all studies on mortality (16,17,23,24) assume that UPFs and CVD are already somehow related, otherwise studies would be focused on CVD incidence and not mortality. These assumptions may affect the validity of the studies. Zhong *et al.* (2021) (17) used Srour *et al.*'s (2019) (15) study to support these assumptions but noted that death from cardiovascular disease due to consumption of ultra-processed foods is still contro-



versial. This may pose a limitation as Srour *et al.* (2019) (15) concluded that further studies should be carried out to confirm the results obtained in their study. Moreira *et al.* (2018) (24) justified their assumptions with studies which focused on consumption of added sugar, sodium or fats (compounds which ultra-processed foods have a high content of) and the development of CVD. Likewise, this may pose a weakness since it is assumed that all ultra-processed foods include these compounds. Zhong *et al.*'s (2021) study (17) is more recent than Moreira *et al.*'s (2018) study (24), which may be a strength for the first study in terms of availability of literature in this field. However, the paucity of scientific research conducted in this field to date appears to be a limitation for both studies (17, 24). In regard to cardiovascular risk estimated from intermediate risk factors, the cross-sectional study done on 56 postmenopausal women with rheumatoid arthritis is worth mentioning (19). This study showed that a high consumption of UPFs in these patients was associated with a higher estimated cardiovascular risk and a worse metabolic profile. Conversely, a higher consumption of unprocessed or minimally processed foods was associated with a better cardiovascular risk profile, having a lower 10-year risk of developing CVD.

Montero H. *et al.*'s (2020) (21) explored the association between subclinical coronary atherosclerosis and high consumption of UPF in middle-aged men. This study found out that people with a high intake of UPF doubled the risk of developing subclinical coronary atherosclerosis. However, subjects in the highest percentile of UPF consumption were more frequently obese, had lower HDL cholesterol levels and performed less physical activity. All these above-mentioned factors predispose to cardiovascular risk events (8,22). Moreover, this study used Coronary Calcium Agatston Score (CACS) as an indicator of calcium deposits. Three categories for CACS were established: 0 for the lowest category (meaning no presence of calcium),  $> 0$  and  $< 100$  for the middle category (presence of calcium), and  $\geq 100$  for the highest category (moderate to severe subclinical coronary atherosclerosis). Calcium deposits falling into this last category have been demonstrated to increase coronary heart disease. While study found a significant dose-response relation between higher consumption of UPF and risk of progressing from the first and second category to the highest one, no association was found between the risk of progressing from the lowest category to the middle and highest ones and daily consumption of UPF.

Martínez Steele E. *et al.* (2019) (22) study focused on the relation between UPFs and metabolic syndrome (MetS), which has been demonstrated to increase CVD risk (6). In this study, a higher dietary contribution of UPFs was associated with a higher prevalence of MetS. However, association was not statistically significant if it were not for the adjusted models on age and other potential confounding

factors, which did show significant positive associations. Prevalence of MetS increased by 28% in the 5th percentile (highest UPF consumption) compared to the 1st percentile (lowest UPF consumption). These findings were particularly strong among young adults, aged between 20 and 39 years and decreased with age. Specifically, the association between the prevalence of MetS and UPF consumption increased by 12 % among people aged 20-39, while for subjects among 40-59, the association's strength dropped to a third. The explanation the study suggests for this phenomenon is that with increasing age, there may be a decrease in the strength of the association between consumption of UPFs and MetS due to the emergence of other risk factors (obesity, sedentary lifestyle, other aging-related disorders, etc.) that compete with diet as triggers for metabolic syndrome. As to the rationale of all the obtained results, some studies (15, 20, 21) explain that this positive relationship between the consumption of processed foods and the risk of CVD is mainly due to their high content of nutritionally poorer nutrients such as sodium, energy, fats, sugars and their low fiber content, which have already been demonstrated to be high risk factors for cardiometabolic health. Moreover, several studies (15, 20, 21) agreed that an increased risk of CVD in high consumers of UPFs may also partly be due to the displacement of minimally processed foods, resulting in low intake of fruit and vegetables. The low consumption of these foods can affect the results since they are known to be beneficial in preventing CVD (5,6).

Furthermore, the above-mentioned studies (15, 20, 21) refer that another cause of special concern for the obtained results may be the high content on additives on UPFs. High doses of sulphites, monosodium glutamate, emulsifiers (particularly carboxymethylcellulose and polysorbate-80), carrageenan and non-caloric artificial sweeteners were shown to increase the risk of CVD or cardiovascular risk factors such as obesity, metabolic syndrome or insulin resistance (37-40). In addition, Zhang *et al.* (2021) (20) mentions the high flavoring on UPFs makes these products very palatable, which may result in replacing of the natural satiety mechanisms making people eat more without even being hungry. Lastly, studies allude the association was also due to compounds formed during food processing such as acrylamide as well as contamination by contact materials such as bisphenol A, both of which are associated with an increased risk of CVD (41, 42). Given the paucity of studies, more epidemiological evidence is needed in the future to better understand the relationship between UPFs consumption and CVD risk. Further research needs to be done in order to identify which specific UPFs, compounds and processes have a significant role in the association between UPFs consumption and increased cardiovascular risk. Notably, a recent review addresses potential mechanisms linking ultra-processed foods to CVD risk (43).



## 5. CONCLUSION

This systematic review provides evidence on the association between the consumption of UPFs and the risk of CVD. After reviewing the literature, it can be concluded that a detailed association between ultra-processed foods and the risk of cardiovascular disease cannot be established due to the multiple variables (NOVA classification, age, sex, country, etc.) that can affect this relationship. As interesting as it may be to study these factors to see if they impact on the UPFs and CVD relation, it is outside the scope of this study due to time constraints.

It can be affirmed that, despite being very reductionist and using a qualitative classification, the NOVA system stands out from other food processing classifications. However, this system presents some limitations. For instance, several studies analyzed in this review supported a negative association between intake of breakfast cereals and increase of CVD, but a positive association between other UPFs (which are classified in the same category as breakfast cereals) and risk of CVD. In addition, there are many factors that influence the nutritional status of the population. The consumption of UPFs is often linked to a sedentary lifestyle in which people, continuously and unwittingly, consume these foods, with little physical activity and unhealthy habits such as smoking (21). Therefore, an increased risk of developing a cardiovascular event cannot be attributed exclusively to the consumption of UPFs. Despite all the limitations stated, we suggest that there is a relationship between consumption of UPFs and CVD. However, further studies should be conducted to raise the level of evidence and corroborate these results, preferably longitudinal design studies.

Ultimately, there is a need to continue generating evidence and to achieve a scientific agreement on this association. Meanwhile, it is essential to promote a diet based on plant-based foods (fruits, vegetables, nuts, legumes, etc.) and to displace foods high in critical nutrients and a high degree of processing. Finally, in order to facilitate access to foods of high nutritional quality and healthy eating patterns further policies should be developed, since there is an increasing evidence of the benefits healthy lifestyle habits have on health conditions and quality of life.

### Agradecimientos

Mis primeras palabras son de agradecimiento a los miembros de la Real Academia Nacional de Farmacia por mi elección como académica correspondiente de esta insigne Institución. En particular, al Excmo. Sr. D. Francisco Sánchez-Muniz, académico de número, que impulsó mi candidatura, y me ha apoyado de forma incondicional, haciendo posible la lectura de este discurso.

En mi caso, la incorporación como académico correspon-

diente de esta Real Academia supone alcanzar un profundo deseo a la vez que un gran honor que agradezco de corazón. Pertenezco por familia a la tercera generación de Farmacéuticos; recuerdo las tardes de verano en Almuñecar, ciudad costera de Granada, cuando apenas llegaba al mostrador, ayudar a ordenar cajas y material en el laboratorio de la botica de mi abuela Amelia. De mi madre Amelia los recuerdos son más vivos. Ella iba a la facultad, tenía prácticas y estudiaba para los exámenes con mi hermano David en el regazo, pintando garabatos; que según decía le ayudaban a memorizar. Acabó la carrera cuando habíamos nacido sus 5 hijos. Enseguida trabajo como farmacéutica comunitaria en Cájar, al pie de Sierra Nevada, a la que se incorporó mi hermano David.

Pero a mí, desde mis estudios en Granada, además de la Farmacia me atraía la idea de ser profesor de Universidad: investigar -me encantaba leer la biografía de Madame Curie-, y dar clase como una manera de ayudar a crecer a gente más joven. Tengo la gran suerte de que mis sueños se han hecho realidad y llevo más de 25 años formando, desde las aulas, a futuros farmacéuticos.

Aparte de estos aspectos de mi biografía, tengo una relación vivencial con esta Ilustre Corporación por su estrecha vinculación con la Facultad de Farmacia de la Universidad de Navarra. Cuando hacía el doctorado pude asistir a las ceremonias -que me quedaron grabadas- de toma de posesión del Prof. Larralde, ex académico de número, q.e.p.d., y años más tarde de la Prof. Fernández Otero como académica correspondiente. Es mi deseo seguir la estela -aunque sea a mucha distancia- de estos y otros "maestros", muy queridos en nuestra Facultad como el prof. Monge, también ex académico de número, q.e.p.d. que trabajaron fructífera y generosamente por esta Ilustre Institución.

Reitero mi agradecimiento y admiración a la Real Academia por su rigor científico y buen hacer, en particular a la sección V y a su presidenta la Excm. Sra. D<sup>a</sup> Yolanda Barcina, antigua alumna, profesora y fiel amiga de la Universidad de Navarra. A la vez que quiero recordar a la Exma. Sra. D<sup>a</sup> Teresa Miras q.e.p.d por su extraordinario trabajo en esta Real Academia, en investigación y en docencia en el campo de la Farmacia. También, a los farmacéuticos comunitarios y de hospital que han estado en primera línea en esta pandemia, particularmente a los que han perdido la vida por cuidar la salud de otros y nos han dejado tan impresionante testimonio de profesionalidad y humanidad. ¡ Qué gran orgullo de compañeras y compañeros, qué grande su espíritu de servicio y compromiso con la sociedad !. Por mi parte en este momento de la historia, tan especial, deseo colaborar en lo que, modestamente, pueda para beneficio de esta noble Institución.

Y ahora permítanme, un breve apunte biográfico: me formé en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada donde pude disfrutar de las clases magistrales de los Profesores Ma-



taix, Valverde, Sánchez-Medina y Gil. Recién licenciada me trasladé a Pamplona, a la Universidad de Navarra para hacer el doctorado bajo la dirección de la profesora Fernández Otero. En todo momento conté también con el apoyo y cariño del queridísimo D. Jesús, las enseñanzas de ambos y su amor contagioso por la profesión farmacéutica, me ayudaron a encauzar mi trayectoria profesional. Para continuar mi formación, tuve la suerte de formarme en una estancia postdoctoral con la Dra. Henning una mujer con gran prestigio como investigadora y tutora de residentes en el Children Texas Hospital del Baylor College of Medicine (Houston). Y más adelante aprendí técnicas de biología molecular con el Dr. Avruch en el Massachusetts General Hospital de Harvard Medical School en Boston. En 2001, ya como profesora, fui invitada por el Servicio Alemán de Intercambio Académico, al laboratorio del Dr. Hebebrand para investigar en genética de la obesidad. El profesor, un alemán generoso y abierto, me ofreció su casa para que cocinara paella e hicieramos fiesta española para todo el departamento.

Sin todos y cada uno de esos encuentros, es imposible entender mi presente en el ámbito profesional. Pero más que ninguno sin mi familia, mis colegas y mis amigas y amigos, que a lo largo de mi trayectoria vital, han estado siempre cercanos, asequibles. A Dios y a ellos les debo mucho más que un caluroso agradecimiento. Aprovecho esta tribuna también para hacer llegar mi más cálido y afectuoso agradecimiento a la Universidad de Navarra -que propició mi enriquecimiento humano y profesional y que facilita mi permanente deseo de servicio a los estudiantes y a la sociedad-, a mis mentores, a mis compañeros de trabajo en la Facultad, a cada profesor, alumno y empleado. Particularmente, a cada una de las jóvenes doctoras con las que tanto he compartido y disfrutado. Me gustaría nombrarlos a todos, pero pienso que no debo agotar la paciencia del auditorio.

En el plano personal, a mis padres y hermanos, particularmente a mi padre que trabajó en esta villa más de 20 años, con gran dedicación y acierto, al servicio de la justicia, desde su querido Palacio de las Salesas; me conmueve recordar su cariño, su "hacer el bien" y su espléndida coherencia cristiana de vida.

Naturalmente, quiero recordar también a mis "maestros y compañeros de camino", de los que aprendí a soñar, de su talento generoso y magnánimo en el que se aúnan los grandes ideales con el cuidado y la atención al quehacer pequeño y a veces gris de cada día. A Dios y a todos, ellas y ellos, debo, con la más absoluta certeza, el camino recorrido que me ha conducido hasta aquí.

## 6. REFERENCIAS

1. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. Who.int. [cited 2021 Apr 10]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases>
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, *et al*. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2015;131(4):e29-322.
3. Fardet A, Chardigny J-M. Plant-based foods as a source of lipotropes for human nutrition: a survey of in vivo studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2013;53(6):535-90.
4. Babio N, Casas-Agustench P, Salas-Salvadó J. ALIMENTOS ULTRAPROCESADOS: Revisión crítica, limitaciones del concepto y posible uso en salud pública [Internet]. *nutricio.urv.cat*. 2021 [cited 2021 Jan 6].
5. Marti A. Ultra-processed foods are not "real food" but really affect your health. *Nutrients*. 2019;11(8):1902.
6. Ramachandran D, Kite J, Vassallo AJ, Chau JY, Partridge S, Freeman B, *et al*. Food trends and popular nutrition advice online - implications for public health. *Online J Public Health Inform*. 2018;10(2):e213.
7. Martí del Moral A, Calvo C, Martínez A. Ultra-processed food consumption and obesity-a systematic review. *Nutr Hosp*. 2021;38(1):177-85.
8. Monteiro CA, Cannon G, Moubarac J-C, Levy RB, Louzada MLC, Jaime PC. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutrition*. Cambridge University Press; 2018;21(1):5-17.
9. Moubarac J-C, Batal M, Louzada ML, Martinez Steele E, Monteiro CA. Consumption of ultra-processed foods predicts diet quality in Canada. *Appetite*. 2017;108:512-20.
10. Fardet A, Méjean C, Labouré H, Andreeva VA, Feron G. The degree of processing of foods which are most widely consumed by the French elderly population is associated with satiety and glycemic potentials and nutrient profiles. *Food Funct*. 2017;8(2):651-8.
11. Fardet A. Minimally processed foods are more satiating and less hyperglycemic than ultra-processed foods: a preliminary study with 98 ready-to-eat foods. *Food Funct*. 2016;7(5):2338-46.
12. Fardet A, Boirie Y. Associations between diet-related diseases and impaired physiological mechanisms: a holistic approach based on meta-analyses to identify targets for preventive nutrition. *Nutr Rev*. 2013;71(10):643-56.
13. Alonso-Pedrero L, Ojeda-Rodríguez A, Martínez-González MA, Zalba G, Bes-Rastrollo M, Marti A. Ultra-processed food consumption and the risk of short telomeres in an elderly population of the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Project. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(6):1259-66.
14. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507-11.



15. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, Andrianasolo RM, *et al.* Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ*. 2019;365:11451.
16. Xu M, Huang T, Lee AW, Qi L, Cho S. Ready-to-eat cereal consumption with total and cause-specific mortality: Prospective analysis of 367,442 individuals. *J Am Coll Nutr*. 2016;35(3):217–23.
17. Zhong G-C, Gu H-T, Peng Y, Wang K, Wu Y-Q-L, Hu T-Y, *et al.* Association of ultra-processed food consumption with cardiovascular mortality in the US population: long-term results from a large prospective multicenter study. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2021;18(1):21.
18. Zhang Z, Jackson SL, Martinez E, Gillespie C, Yang Q. Association between ultraprocessed food intake and cardiovascular health in US adults: a cross-sectional analysis of the NHANES 2011–2016. *Am J Clin Nutr*. 2021;113(2):428–36.
19. Smaira FI, Mazzolani BC, Peçanha T, Dos Santos KM, Rezende DAN, Araujo ME, *et al.* Ultra-processed food consumption associates with higher cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(5):1423–8.
20. Juul F, Vaidean G, Lin Y, Deierlein AL, Parekh N. Ultra-processed foods and incident cardiovascular disease in the Framingham offspring study. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(12):1520–31.
21. Montero-Salazar H, Donat-Vargas C, Moreno-Franco B, Sandoval-Insauti H, Civeira F, Laclaustra M, *et al.* High consumption of ultra-processed food may double the risk of subclinical coronary atherosclerosis: the Aragon Workers' Health Study (AWHS). *BMC Med*. 2020;18(1):235.
22. Martínez Steele E, Juul F, Neri D, Rauber F, Monteiro CA. Dietary share of ultra-processed foods and metabolic syndrome in the US adult population. *Prev Med*. 2019;125:40–8.
23. Baraldi LG, Moreira PVL, Moubarac J-C, Monteiro CA, Newton A, Capewell S, *et al.* Comparing different policy scenarios to reduce the consumption of ultra-processed foods in UK: Impact on cardiovascular disease mortality using a modelling approach. *PLoS One*. 2015;10(2):e0118353.
24. Moreira PVL, Hyseni L, Moubarac J-C, Martins APB, Baraldi LG, Capewell S, *et al.* Effects of reducing processed culinary ingredients and ultra-processed foods in the Brazilian diet: a cardiovascular modelling study. *Public Health Nutr*. 2018;21(1):181–8.
25. Andrade C. Ultraprocessed food and cardiovascular risk: Estimating the Number Needed to Harm in an unfamiliar situation. *Indian J Psychol Med*. 2019;41(5):501–2.
26. Olvera Lopez E, Ballard BD, Jan A. Cardiovascular Disease. In: *Stat-Pearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
27. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Added sugars drive coronary heart disease via insulin resistance and hyperinsulinaemia: a new paradigm. *Open Heart*. 2017;4(2):e000729.
28. Eshak ES, Iso H, Kokubo Y, Saito I, Yamagishi K, Inoue M, *et al.* Soft drink intake in relation to incident ischemic heart disease, stroke, and stroke subtypes in Japanese men and women: the Japan Public Health Centre-based study cohort I. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(6):1390–7.
29. Wang X, Lin X, Ouyang YY, Liu J, Zhao G, Pan A, *et al.* Red and processed meat consumption and mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Public Health Nutr*. 2016;19(5):893–905.
30. Cruz-Topete D, Dominic P, Stokes KY. Uncovering sex-specific mechanisms of action of testosterone and redox balance. *Redox Biol*. 2020;31(101490):101490.
31. Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Endogenous Testosterone Levels and Cardiovascular Risk: Meta-analysis of Observational Studies. *J Sex Med*. 2018;15(9):1260–71.
32. Khaw K-T, Dowsett M, Folkard E, Bingham S, Wareham N, Luben R, *et al.* Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation*. 2007;116(23):2694–701.
33. M Webb C, Collins P. Role of testosterone in the treatment of cardiovascular disease. *Eur Cardiol*. 2017;12(2):83–7.
34. Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, Orwoll E, Labrie F, Karlsson MK, *et al.* High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(16):1674–81.
35. McRae MP. Dietary fiber is beneficial for the prevention of cardiovascular disease: An umbrella review of meta-analyses. *J Chiropr Med*. 2017;16(4):289–99.
36. Barber TM, Kabisch S, Pfeiffer AFH, Weickert MO. The health benefits of dietary fibre. *Nutrients*. 2020;12(10):3209.
37. Zhang Q, Bai Y, Yang Z, Tian J, Meng Z. The molecular mechanisms of sodium metabisulfite on the expression of K ATP and L-Ca2+ channels in rat hearts. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015;72(3):440–6.
38. Singh K, Ahluwalia P. Effect of monosodium glutamate on lipid peroxidation and certain antioxidant enzymes in cardiac tissue of alcoholic adult male mice. *J Cardiovasc Dis Res*. 2012;3(1):12–8.
39. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, *et al.* Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*. 2015;519(7541):92–6.
40. Bhattacharyya S, O-Sullivan I, Katyal S, Unterman T, Tobacman JK. Exposure to the common food additive carrageenan leads to glucose intolerance, insulin resistance and inhibition of insulin signalling in HepG2 cells and C57BL/6J mice. *Diabetologia*. 2012;55(1):194–203.



41. DeJarnett N, Conklin DJ, Riggs DW, Myers JA, O'Toole TE, Hamzeh I, *et al.* Acrolein exposure is associated with increased cardiovascular disease risk. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(4).
42. Rancière F, Lyons JG, Loh VHY, Botton J, Galloway T, Wang T, *et al.* Bisphenol A and the risk of cardiometabolic disorders: a systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence. *Env Environ Health.* 2015;14(1):46.
43. Juul F, Vaidean G, Parekh N. Ultra-processed Foods and Cardiovascular Diseases: Potential Mechanisms of Action. *Adv Nutr* 2021 May 3; Online ahead of print.

Si desea citar nuestro artículo:

**Ultra-processed Food Intake and Risk of Cardiovascular Disease: a systematic review**

Amelia Marti del Moral y Sofía Aimi Arrúe Ishiyama

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 87. nº 3 (2021) · pp. 339-350

DOI: 10.53519/analesranf.2021.87.03.09

# VESÍCULAS EXTRACELULARES EN LA COMUNICACIÓN HOSPEDADOR-HELMINTO: APLICACIONES BIOMÉDICAS

## EXTRACELLULAR VESICLES IN THE HOST-HELMINTH COMMUNICATION: BIOMEDICAL APPLICATIONS

**Antonio Marcilla Díaz**

Área de Parasitología, Depto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Parasitología. Facultat de Farmàcia, Universitat de València. Av. V.A. Estellés, s/n, 46100-Burjassot (Valencia).  
Sección: Biología, Biotecnología y Farmacogenómica

**corresponding author:** antonio.marcilla@uv.es

**DOI:** 10.53519/analesranf.2021.87.03.10

### REVISIÓN

#### RESUMEN

Las vesículas extracelulares constituyen un nuevo mecanismo de comunicación intercelular, junto a los clásicos mediados por contacto directo entre células y por la emisión de moléculas. Su estudio ha despertado considerable interés desde su descubrimiento en 1983 en reticulocitos. El término incluye diferentes tipos de vesículas que varían en tamaño y origen, considerándose fundamentalmente exosomas, microvesículas y cuerpos apoptóticos.

Estas estructuras se encuentran formadas por una membrana lipídica, donde se enclavan diversos tipos de receptores, y pueden transportar diversas moléculas como azúcares, proteínas y ácidos nucleicos, así como metabolitos. Se han descrito en todos los reinos de la naturaleza (participando en diversos tipos de interacciones, tanto intercelulares como inter-específicas), así como en todo tipo de fluidos biológicos, constituyendo parte de lo que se conoce como "biopsia líquida". De hecho, su presencia en muestras procedentes tanto de procesos fisiológicos como en procesos patológicos las ha hecho excelente biomarcadores. Su papel en salud y enfermedad está siendo ampliamente investigado.

En este contexto, el estudio de las vesículas extracelulares producidas por parásitos, y en concreto por helmintos, constituye un campo de investigación en expansión, de gran interés biomédico, como es el control de las infecciones causadas por estos. De hecho, dichas vesículas pueden ser utilizadas para realizar un diagnóstico rápido y específico, así como constituir herramientas para vacunación, y ser posibles dianas de nuevos tratamientos.

La capacidad de las vesículas extracelulares de modular la respuesta inmunitaria, abre asimismo nuevas posibilidades de su uso frente a enfermedades autoinmunes.

#### ABSTRACT

*Extracellular vesicles participate in intercellular communications, altogether with classic mechanisms like direct contact between cells and the secretion of mediators. They have attracted considerable interest since their discovery in reticulocytes in 1983. The term includes different types of vesicles that vary in size and origin, with exosomes, microvesicles and apoptotic bodies as the major ones.*

*These structures are surrounded by a lipid membrane, where various types of receptors are located, and can carry different cargo molecules, including sugars, proteins, nucleic acids and metabolites. They have been described in all kingdoms in nature (participating in both intercellular and inter-specific communications), in all types of biological fluids (as part of liquid biopsy). In fact, their presence in samples from both physiological and pathological processes has suggested them as excellent biomarkers. Their role in health and disease is being widely investigated.*

*In this context, the study of extracellular vesicles produced by parasites, and specifically by helminths, constitutes a growing field of research, with great biomedical interest, mainly in the control of infections caused by them. In fact, these vesicles can be used to generate rapid and specific diagnosis systems, to produce new tools for vaccination, and to identify targets for new treatments.*

*The ability of extracellular vesicles to modulate the immune response also opens new possibilities for their use against autoimmune diseases.*

#### Palabras Clave:

Vesículas extracelulares  
Helmintos  
Comunicación parásito-hospedador

#### Keywords:

Extracellular vesicles  
Helminths  
Host-parasite communication

## 1. INTRODUCCIÓN

Algunos autores mencionan a Darwin y sus estudios de la Pangénesis, donde se citan las “gémulas”, como los precursores de lo que hoy conocemos como material secretado por las células en forma de ácidos nucleicos circulantes, priones y vesículas extracelulares (1). Pero siendo más precisos, los primeros estudios sobre su existencia datarían de 1947, donde se detectaron como “polvo celular” en residuos de plaquetas. Curiosamente, 20 años después también se detectaron estructuras compatibles en plantas (1).

Pero fue en dos artículos científicos publicados en 1983, por los grupos de Phil Stahl de la Washington University en St. Louis, USA y Rose Johnstone en McGill University, en Montreal, Canadá, quienes las describieron en el reciclaje de receptores de transferrina en reticulocitos (2, 3).

El campo de estudio sobre vesículas extracelulares ha evolucionado espectacularmente en los últimos años, encontrándose cerca de 25000 artículos científicos si hacemos una búsqueda bibliográfica utilizando “extracellular vesicles”, y se ha editado la revista científica *Journal of Extracellular Vesicles* (<https://onlinelibrary.wiley.com/journal/20013078>), muy reconocida en el campo de la Biología Celular.

En los últimos años ha existido cierta controversia en cuanto a la nomenclatura a emplear, utilizándose diversos nombres para referirse a dichas vesículas, habiéndose consensuado por parte de la *International Society for Extracellular Vesicles* (ISEV, <https://www.isev.org/>), la utilización precisamente del término “vesículas extracelulares” (VEs), que abarcaría a los tres tipos principales, identificados por su tamaño y origen, tal cual son exosomas (las más pequeñas y que se liberan por la fusión de cuerpos multivesiculares con la membrana plasmática), microvesículas (secretadas por gemación a partir de la membrana plasmática) y cuerpos apoptóticos (derivados de la rotura celular) (4) (Figura 1).

Por lo que se refiere a su composición, utilizaré una imagen publicada en 2013 por el grupo del Dr. Sánchez-Madrid (Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia), donde se puede ver que dichas vesículas contienen en su superficie numerosas moléculas incluyendo receptores y tetraspaninas (estas consideradas como marcadores de vesículas), así como fosfolípidos y azúcares. Asimismo, en su interior transportan diverso material que incluye proteínas de origen citosólico (enzimas como enolasa, proteínas del citoesqueleto, de choque térmico, etc.), así como ácidos nucleicos (RNAs, como mRNAs y miRNAs, así como DNA) (5) (Figura 2).

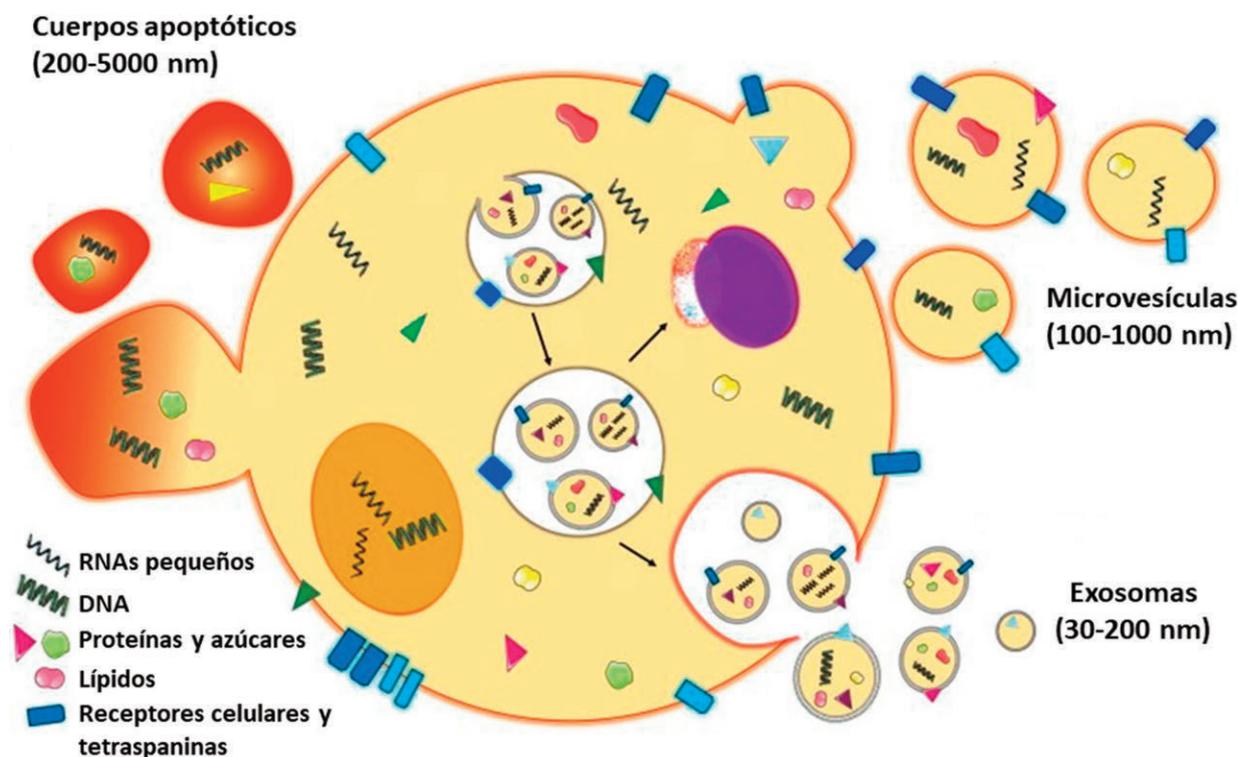


Figura 1. Biogénesis de los principales tipos de vesículas extracelulares (Modificada de Drurey *et al.* (4); Reproducida bajo licencia de Creative Commons)

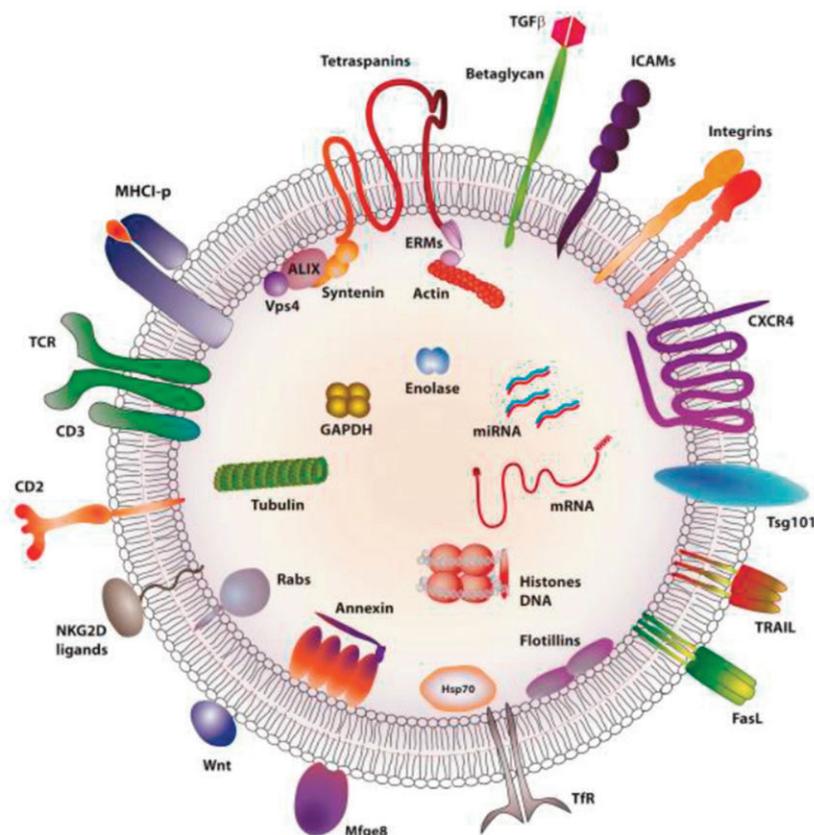


Figura 2. Esquema de la estructura y componentes presentes en vesículas extracelulares (Tomada de Gutiérrez-Vázquez *et al.*, (5); Reproducida con permiso de John Wiley and Sons)

## 2. VESÍCULAS EXTRACELULARES COMO UN NUEVO PARADIGMA EN LA COMUNICACIÓN INTERCELULAR EN BIOMEDICINA

El envío de dichos componentes protegidos por una membrana lipídica constituye un nuevo paradigma en la comunicación intercelular, que se une a los mecanismos clásicos de comunicación que incluyen el contacto directo entre células o por moléculas mediadoras (i.e. citoquinas, hormonas, etc.).

En el congreso del Grupo Español de Investigación e Innovación en Vesículas Extracelulares (GEIVEX, <http://www.geivex.org>) de 2016 celebrado en Donostia, los Dres. Matías Sáenz y David Otaegui acuñaron el término de “*whatsapp celular*” para referirse a estas vesículas y su papel en la comunicación, haciendo un analogismo con los sistemas de comunicación que utilizamos los humanos en la actualidad. De hecho, las VEs participan en muy distintos procesos de comunicación en distintos tejidos que incluyen el desarrollo de tumores, la respuesta inmunitaria, o la comunicación madre-feto, y por ello estas vesículas y sus componentes pueden ser utilizadas como biomarcadores en diagnóstico, como dianas de tratamiento o vehículos para el transporte de fármacos, o incluso como sistemas de vacunación (6) (Figura 3).

Dichas VEs pueden promover o atenuar una enfermedad, encontrándose presentes en todos los fluidos biológicos analizados hasta ahora, como se indica en el artículo de revisión dirigido por Dra. Yañez-Mó, y donde tuve el honor de participar junto a numerosos investigadores españoles (7). Dicha publicación, tiene ya (a fecha 8 de mayo de 2021) más de 1200 citas en Pubmed y de 2500 en Google Scholar.

## 3. UTILIDAD DE LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES EN HELMINTOS: UTILIDAD EN EL CONTROL DE ENFERMEDADES

El control de las helmintiasis, infecciones que llevan con los humanos desde su origen, y que son consideradas como “enfermedades desatendidas” (<https://www.who.int/teams/control-of-neglected-tropical-diseases/overview>) (8), requiere en la actualidad de nuevas herramientas, que permitan tanto un diagnóstico rápido y específico, la posibilidad de generar vacunas, así como la identificación de dianas para nuevos tratamientos (9). Precisamente, en nuestro grupo de investigación del Área de Parasitología en la Universitat de València hemos venido participando en estudios de caracterización de la interacción hospedador-helminto, analizando

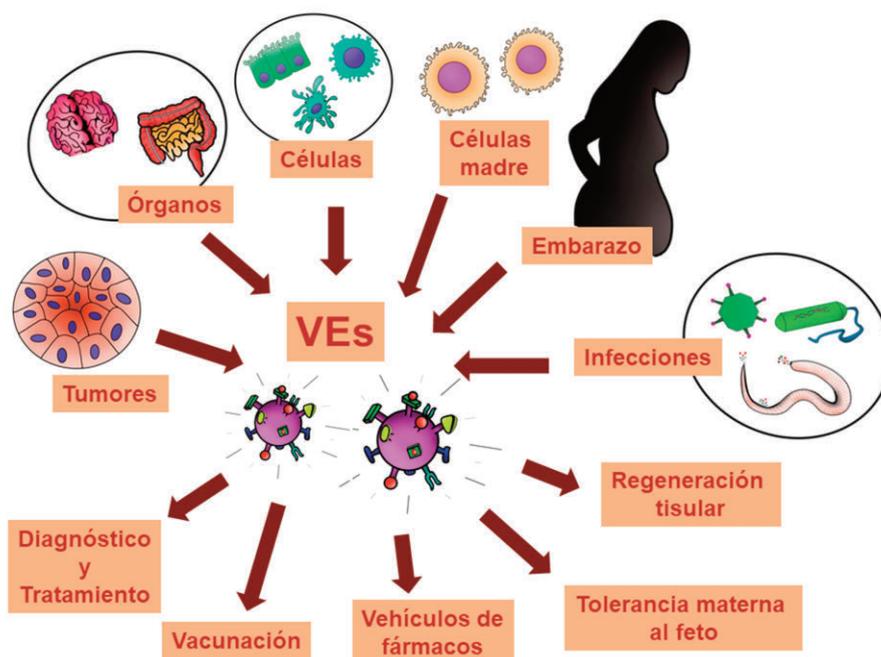


Figura 3. Aplicaciones biomédicas de vesículas extracelulares. Modificado de Gholizadeh *et al.* (6)

los materiales que secretan los helmintos (denominados de excreción/secreción). Así, allá por los primeros años de este siglo, y utilizando técnicas de Proteómica pudimos identificar numerosas proteínas citosólicas, denominadas por entonces como “moonlighting proteins”, por su aparente función dual, distinta durante el día como enzimas glicolíticas-; o “a la luz de la luna”, -como participantes en la interacción con el hospedador. Estas proteínas citosólicas como la piruvato hidratasa, o enolasa, carecen de las señales típicas de rutas de secreción clásicas, como son la presencia de péptido señal o dominios GPI (glicosil fosfatidil inositol). Por tanto, explicar su presencia en productos de excreción/secreción de helmintos era realmente una cuestión no resuelta por entonces, como también ocurría en levaduras o artrópodos, por citar otros organismos.

Y justamente en 2010 cayó en nuestras manos un artículo de revisión sobre caracterización proteómica de exosomas (VEs más pequeñas), de los Dres. Mathivanan y Simpson de Australia, y que resultó altamente inspirador (10). En él se mostraba como muchas de esas moléculas que habíamos identificado mediante técnicas de Proteómica en materiales de excreción/secreción de helmintos, eran secretadas en exosomas en mamíferos. Rápidamente nos pusimos manos a la obra para confirmar si los helmintos secretaban también VEs, adaptando los protocolos previamente descritos para cultivos de células de mamífero al cultivo de adultos de dos trematodos, *Echinostoma caproni* y *Fasciola hepatica* (o duela grande del hígado), obtenidos de infecciones experimentales en roedores en el primer caso, y de infecciones naturales (hígados decomisados de mataderos) en el segundo caso.

Tras un proceso de aislamiento mediante procesos de centrifugación diferencial, filtración y ultracentrifugación, las vesículas fueron caracterizadas mediante microscopía electrónica de transmisión, microscopía electrónica de barrido y mediante técnicas de Proteómica. Dichos estudios confirmaron la presencia de dichas vesículas secretadas por helmintos, y que las mismas contenían efectivamente proteínas como enolasa. Pudimos, asimismo, comprobar que este mecanismo de secreción mediante VEs es mayoritario en helmintos, ya que más del 50% de las proteínas secretadas lo hacían dentro de estas vesículas. Etiquetamos dichas vesículas con un fluoróforo y comprobamos su incorporación específica a células intestinales de mamífero en cultivo. Dichos resultados fueron publicados finalmente en 2012 (11).

Con posterioridad, nuestro grupo también ha sido pionero en la identificación de RNAs pequeños (microRNAs) en VEs de helmintos, en concreto las secretadas por el *trematodo* parásito del ganado *Dicrocoelium dendriticum* (duela pequeña del hígado) (12). Desde entonces numerosos estudios han descrito VEs en diversos helmintos, tanto trematodos, cestodos como nematodos, utilizando diferentes técnicas de aislamiento e identificando tanto proteínas como microRNAs en los mismos, como se muestra en la Tabla I, constituyendo un campo en continuo crecimiento (Tabla I).

De hecho, dichas vesículas han sido recientemente consideradas como “great balls of wonder”, en un número especial de la revista *International Journal for Parasitology* gestado a partir de un Seminario Internacional celebrado en la isla griega de Hydra, y parafraseando el título de una canción de 1957 del discolo Jerry Lee Lewis (13).



Las vesículas extracelulares purificadas a partir de adultos de *Fasciola hepatica*, y aisladas mediante cromatografía de filtración molecular presentan curiosamente gran diversidad morfológica, apareciendo no solamente redondeadas, sino también como tubos, en formas enrolladas, etc., estructuras que desaparecen al degradar la membrana con un detergente (14).

El análisis proteómico y la localización de las proteínas en las vesículas extracelulares de *Fasciola hepatica*, realizada en colaboración con el grupo del Dr. Mark Robinson, en Belfast, UK, muestra una gran similitud con lo que se había descrito en VEs de mamíferos por Mathivanan y colaboradores (10, 15).

### 3.1. Utilidad Diagnóstica

Los estudios de identificación de los componentes de las vesículas extracelulares en infecciones por helmintos están permitiendo su evaluación para sistemas de diagnóstico. En este contexto, se han identificado biomarcadores tanto para infecciones por trematodos y cestodos, ya sea tanto a partir de muestras de animales infestados experimentalmente, como a partir de muestras de pacientes. En la mayoría de los estudios se buscan fundamentalmente miRNAs, tanto del helminto como del hospedador (Tabla I).

Con el objetivo de identificar biomarcadores de infección por *Fasciola hepatica* en ganado bovino, nuestro grupo viene colaborando con investigadores del Instituto de Salud Global de Barcelona (Dr. Del Portillo), de la Universidad de Granada (el también Académico Correspondiente de esta Corporación, el Prof. Osuna) y del ISCIII de Madrid (Dr. Sotillo). Para ello, y tras aislar VEs de plasma de vacas sanas y vacas parasitadas mediante cromatografía de filtración molecular, dichas VEs han sido caracterizadas por citometría de flujo (con anticuerpos frente a tetraspaninas de la superficie), se han cuantificado las nanopartículas, y se ha confirmado su aislamiento mediante microscopía electrónica de transmisión. Resultados preliminares de caracterización mediante técnicas de proteómica parece indicar que existen diferencias en cuanto a las proteínas presentes en ambos tipos de muestras, lo que nos debiera conducir a la identificación de posibles biomarcadores de la infección (Tabla I).

### 3.2. Utilidad Vacunal

Por lo que respecta a la evaluación de las VEs como agentes vacunales para prevenir la enfermedad, también aquí nuestro grupo de investigación, con las profesoras Dolores Bernal y María Trelis, y la colaboración del Prof. Rafael Toledo, ha sido pionero en el estudio del uso de VEs de helmintos en vacunación. Se evaluó dicho potencial utilizando un modelo experimental de parasitación con *Echinostoma caproni* en ratón. Los animales fueron inoculados subcutáneamente con VEs purificadas a partir de cultivos del para-

sito, y posteriormente retados vía oral con metacercarias del parásito para generar la infección experimental. Los resultados mostraron que dicha inmunización no prevenía la infección posterior, pero al menos el desarrollo de la parasitación era más benévolo, con una mayor longevidad de los animales vacunados, frente al grupo control no inmunizado. Asimismo, los vermes obtenidos de dicho grupo inmunizado mostraron menor desarrollo y menor fertilidad (16). Más recientemente, otros grupos han descrito el uso de VEs de helmintos en vacunación (Tabla I), y se ha publicado una revisión sobre el tema (4).

### 3.3. Utilidad En El Tratamiento De Enfermedades Autoinmunes

Finalmente, dichas VEs se han utilizado recientemente para modular la respuesta inmunitaria, abriendo la posibilidad de su uso como agente terapéutico en enfermedades autoinmunes. Los estudios pioneros de la Dra. Buck, de Edimburgo, UK, demostraron que las VEs producidas por el nematodo intestinal de roedores *Heligmosomoides polygyrus* podrían modular la respuesta inmunitaria en un modelo experimental de alergia, mejorando la respuesta frente alérgenos del polvo (17).

Ese mismo año nosotros habíamos pronosticado que las VEs podrían modular la respuesta inmunitaria en enfermedades autoinmunes (18), y nos planteamos la siguiente pregunta: ¿Podrían VEs de *Fasciola hepatica* modular la respuesta inmunitaria en enfermedades autoinmunes (p.e. colitis ulcerosa) sin los inconvenientes de una infestación (terapia helmintiana)?

Para contestar esa pregunta, y en colaboración con investigadores de la Universitat de València, liderados por el Dr. Monteagudo, del Departamento de Patología, y las Dras. Recio y Giner, del Departamento de Farmacología, así como con la colaboración del grupo liderado por el Dr. Sánchez Madrid, del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, llevamos a cabo unos ensayos donde administramos subcutáneamente VEs de *Fasciola hepatica*, y después producíamos un proceso de colitis ulcerosa aguda en un modelo de ratón mediante la administración por vía oral del agente químico sulfato sódico de dextrano (DSS). Lo que pudimos observar es que la inmunización previa con las VEs hacía disminuir drásticamente los efectos del dextrano, reduciéndose la ulceración intestinal y el sangrado rectal en dichos ratones, donde se recuperaba la integridad de la mucosa. Demostramos, asimismo, que dicho efecto no se debía a la estimulación de linfocitos T maduros, como pudimos comprobar al realizar idénticos ensayos en ratones deficientes para el gen RAG1, los cuales carecen de los mismos (19). Resultados similares han sido también descritos por otros grupos de investigación, utilizando VEs de nematodos como *Ancylostoma* y *Trichinella*, lo que apoya nuestros resultados (20, 21).



Tabla I. Helminthos parásitos donde se han descrito vesículas extracelulares, indicando su origen, composición y posible utilidad en Biomedicina.

	Especie	Origen VEs	Componentes identificados	Función/utilidad sugeridas	Referencia	DOI	
Trematodos	<i>Fasciola hepatica</i>	adulto	proteínas	comunicación hospedador	Marcilla et al., PLoS One 2012*	<a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045974">10.1371/journal.pone.0045974</a>	
		adulto	proteínas	biogénesis e regulacion respuesta inmunitaria	Cwiklinski et al., Mol Cell Proteomics 2015	<a href="https://doi.org/10.1074/mcp.M115.053934">10.1074/mcp.M115.053934</a>	
		adulto	miRNAs	regulación respuesta inmunitaria	Fromm et al., Int J Parasitol 2015	<a href="https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2015.06.002">10.1016/j.ijpara.2015.06.002</a>	
		adulto	proteínas, miRNAs	regulación respuesta inmunitaria	Roig et al, Front Microbiol 2018	<a href="https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01036">10.3389/fmicb.2018.01036</a>	
		adulto, y suero animales	proteínas	diagnóstico	Galiano et al., PT01.06J Extracell Vesicles 2018	<a href="https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1461450">10.1080/20013078.2018.1461450</a>	
		adulto	proteínas hospedador	regulación respuesta inmunitaria	Murphy et al., PLoS NTD 2020	<a href="https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008626">10.1371/journal.pntd.0008626</a>	
		adulto	proteínas	secuestro drogas antiparasitarias	Davis et al., Sci Reports 2020	<a href="https://doi.org/10.1038/s41598-020-69970-4">10.1038/s41598-020-69970-4</a>	
		huevos y juveniles	ND	comunicación hospedador	Sánchez-López et al., Int J Parasitol 2020	<a href="https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2020.03.011">10.1016/j.ijpara.2020.03.011</a>	
		<i>Echinostoma caproni</i>	adulto	proteínas	comunicación hospedador	Marcilla et al., PLoS One 2012	<a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045974">10.1371/journal.pone.0045974</a>
			adulto	proteínas	vacuna	Trelis et al., Int J Parasitol 2016	<a href="https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2016.07.003">10.1016/j.ijpara.2016.07.003</a>
		<i>Dicrocoelium dendriticum</i>	adulto	miRNAs	regulación respuesta inmunitaria	Bernal et al., J Proteomics 2014	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jprot.2014.02.012">10.1016/j.jprot.2014.02.012</a>
		<i>Schistosoma japonicum</i>	adulto	proteínas	comunicación y regulacion r. inmunitaria	Wang et al., Parasitol Res 2015	<a href="https://doi.org/10.1007/s00436-015-4373-7">10.1007/s00436-015-4373-7</a>
			adulto	proteínas y miRNAs	ND	Du et al., PLoS NTD 2020	<a href="https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008618">10.1371/journal.pntd.0008618</a>
			huevos, y suero animales	miRNAs	comunicación y diagnóstico	Zhu et al., Parasites & Vectors 2016	<a href="https://doi.org/10.1186/s13071-016-1845-2">10.1186/s13071-016-1845-2</a>
			adulto	miRNAs	regulación respuesta inmunitaria	Liu et al., PLoS Pathogens 2019	<a href="https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007817">10.1371/journal.ppat.1007817</a>
			huevos	miRNA	suprime fibrosis hepática	Wang et al., J Extracell Vesicles 2020	<a href="https://doi.org/10.1080/20013078.2020.1785738">10.1080/20013078.2020.1785738</a>
		<i>Schistosoma mansoni</i>	adulto	proteínas	vacuna	Sotillo et al., Int J Parasitol 2016	<a href="https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2015.09.002">10.1016/j.ijpara.2015.09.002</a>
	esquistosómula		proteínas, miRNAs, tsRNAs	regulación respuesta inmunitaria	Nowacki et al., J Extracell Vesicles 2015	<a href="https://doi.org/10.3402/jev.v4.28665">10.3402/jev.v4.28665</a>	
	adulto (suero humano)		miRNAs	diagnóstico	Meningher et al., J Infect Dis 2017	<a href="https://doi.org/10.1093/infdis/jiw539">10.1093/infdis/jiw539</a>	
	adultos, y suero animales		proteínas, miRNAs	diagnóstico y regulación r. inmunitaria	Samoil et al., Sci Reports 2018	<a href="https://doi.org/10.1038/s41598-018-21587-4">10.1038/s41598-018-21587-4</a>	
	adulto		proteínas	comunicación con hospedador	Kifle et al., Mol Biochem Parasitol 2020	<a href="https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2020.111264">10.1016/j.molbiopara.2020.111264</a>	
	adulto		proteínas hospedador	vacuna	Kifle et al., Intl J Parasitol 2020	<a href="https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2020.05.005">10.1016/j.ijpara.2020.05.005</a>	
	<i>Schistosoma bovis</i>	adulto	ND	ND	De la Torre-Escudero et al., Mol Biochem Parasitol 2017	<a href="https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2016.07.009">10.1016/j.molbiopara.2016.07.009</a>	
	<i>Schistosoma haematobium</i>	adulto	proteínas	vacunación	Mekkonen et al., Vaccines 2020	<a href="https://doi.org/10.3390/vaccines8030416">10.3390/vaccines8030416</a>	
	<i>Opisthorchis viverrini</i>	adulto	proteínas	comunicación y carcinógeno	Chaiyadet et al., J Infect Dis 2015	<a href="https://doi.org/10.1093/infdis/jiv291">10.1093/infdis/jiv291</a>	
	<i>Calicophoron daubneyi</i>	adulto	proteínas	ND	Huson et al., Parasit Vectors 2018	<a href="https://doi.org/10.1186/s13071-018-3225-6">10.1186/s13071-018-3225-6</a>	
Cestodos	<i>Echinococcus multilocularis</i>	metacestodo	proteínas	comunicación y regulacion r. inmunitaria	Zheng et al., Vet Parasitol 2017	<a href="https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.01.012">10.1016/j.vetpar.2017.01.012</a>	
		metacestodo	proteínas, miRNAs	regulación respuesta inmunitaria	Ancarola et al., Int J Parasitol 2016	<a href="https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2017.05.003">10.1016/j.ijpara.2017.05.003</a>	
	<i>Echinococcus granulosus</i>	quiste hidatídico	proteínas	factor virulencia, biogénesis y diagnosis	Siles-Lucas et al., Vet Parasitol 2017	<a href="https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.01.022">10.1016/j.vetpar.2017.01.022</a>	
		quiste hidatídico	proteínas suero	diagnóstico	Fratini et al., PLoS NTD 2020	<a href="https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008586">10.1371/journal.pntd.0008586</a>	
		protoescolex, metacestodo	proteínas	comunicación hospedador	Nicolao et al., Parasit Vectors 2019	<a href="https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007032">10.1371/journal.pntd.0007032</a>	
	protoescolex	proteínas	comunicación hospedador	Wu et al., Acta Trop 2021	<a href="https://doi.org/10.1016/j.actaTrop.2020.105756">10.1016/j.actaTrop.2020.105756</a>		



	<i>Taenia asiatica</i>	huevos	ND	biogénesis	<b>Galan-Puchades et al., Parasitol Res 2016</b>	<a href="https://doi.org/10.1007/s00436-016-5165-4">10.1007/s00436-016-5165-4</a>
	<i>Taenia crassiceps</i>	metacestodo	proteínas, miRNAs	regulación respuesta inmunitaria	<b>Ancarola et al., Int J Parasitol 2016</b>	<a href="https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2017.05.003">10.1016/j.ijpara.2017.05.003</a>
	<i>Mesocestoides corti</i>	metacestodo	proteínas, miRNAs	regulación respuesta inmunitaria	<b>Ancarola et al., Int J Parasitol 2016</b>	<a href="https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2017.05.003">10.1016/j.ijpara.2017.05.003</a>
<b>Nematodos</b>	<i>Heligmosomoides bakeri</i>	adulto	proteínas, miRNAs	comunicación y regulación r. inmunitaria	Buck et al., Nature Comm 2014	<a href="https://doi.org/10.1038/ncomms6488">10.1038/ncomms6488</a>
		adulto	lipids	biogénesis	Simbari et al., J Extracell Vesicles 2016	<a href="https://doi.org/10.3402/jev.v5.30741">10.3402/jev.v5.30741</a>
		adulto	miRNAs	comunicación y vacuna	Cookley et al., Cell Reports 2017	<a href="https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.05.001">10.1016/j.celrep.2017.05.001</a>
		adulto	miRNAs	comunicación con hospedador	White et al., Intl J Parasitol 2020	<a href="https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2020.06.002">10.1016/j.ijpara.2020.06.002</a>
	<i>Brugia malayi</i>	larva	proteínas, miRNAs	comunicación y regulación r. inmunitaria	Zamanian et al., PLoS One 2015	<a href="https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004069">10.1371/journal.pntd.0004069</a>
		larva	proteínas, miRNAs	comunicación y regulación r. inmunitaria	Harischyra et al., PLoS NTD 2018	<a href="https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006438">10.1371/journal.pntd.0006438</a>
	<i>Trichuris suis</i>	larva	miRNAs	regulación respuesta inmunitaria	Hansen et al., J Parasitol 2015	<a href="https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.03.025">10.1016/j.vetpar.2016.03.025</a>
	<i>Teladorsagia circumcincta</i>	larva	proteínas	regulación respuesta inmunitaria	Tzelos et al., Vet Parasitol 2016	<a href="https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.03.008">10.1016/j.vetpar.2016.03.008</a>
	<i>Trichuris muris</i>	adulto	proteínas, miRNAs	biogénesis	Tritten et al., Exp Parasitol 2017	<a href="https://doi.org/10.1016/j.exppara.2017.05.003">10.1016/j.exppara.2017.05.003</a>
		adulto	proteínas, mRNA, miRNAs	comunicación hospedador y organoides	Eichenberger et al., J Extracell Vesicles 2018	<a href="https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1428004">10.1080/20013078.2018.1428004</a>
adulto		proteínas	vacuna	Shears et al., Parasite Immunol 2018	<a href="https://doi.org/10.1111/pim.12536">10.1111/pim.12536</a>	
adulto		RNAs hospedador	comunicación hospedador (organoide)	Duque-Correa et al., Intl J Parasitol 2020	<a href="https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2020.06.001">10.1016/j.ijpara.2020.06.001</a>	
adulto		miRNA	comunicación con hospedador	White et al., Intl J Parasitol 2020	<a href="https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2020.06.002">10.1016/j.ijpara.2020.06.002</a>	
<i>Trichinella spiralis</i>	larva	proteínas	regulación respuesta inmunitaria	Kosanovic et al., Parasite Immunol 2019	<a href="https://doi.org/10.1111/pim.12665">10.1111/pim.12665</a>	
	larva	proteínas	comunicación y regulación r. inmunitaria	Gao et al., Acta Trop 2021	<a href="https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105761">10.1016/j.actatropica.2020.105761</a>	
<i>Nippostrongylus brasiliensis</i>	adulto	proteínas, miRNAs	comunicación y regulación r. inmunitaria	Eichenberger et al., Front Immunol 2018	<a href="https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00850">10.3389/fimmu.2018.00850</a>	
<i>Ascaris suum</i>	adulto	proteínas, miRNAs	comunicación y regulación r. inmunitaria	<b>Hansen et al., J Extracell Vesicles 2019</b>	<a href="https://doi.org/10.1080/20013078.2019.1578116">10.1080/20013078.2019.1578116</a>	
<i>Oesophagostomum dentatum</i>	adulto	proteínas, miRNAs	comunicación y regulación r. inmunitaria	Hansen et al., personal comm.	ND	
<i>Heterorhabditis bacteriophora</i>	adulto	proteínas	comunicación hospedador	<b>Toubarro et al., (LBS07.07) J Extracell Vesicles 2018</b>	<a href="https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1461450">10.1080/20013078.2018.1461450</a>	
<i>Steinernema carpocapsae</i>	adulto	proteínas	comunicación hospedador	<b>Toubarro et al., (LBS07.07) J Extracell Vesicles 2018</b>	<a href="https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1461450">10.1080/20013078.2018.1461450</a>	

ND: no determinado. <sup>a</sup>En negrita se muestran las publicaciones donde ha participado el autor

#### 4. PERSPECTIVAS FUTURAS

Como hemos visto, las vesículas extracelulares de helmintos pueden tener utilidad no solo para controlar helmintiasis, sino también para el control de procesos autoinmunes. La posible utilización de las VEs y sus componentes a nivel biomédico, tanto a nivel veterinario como clínico, requerirá de ensayos de validación y estandarización, que permitan poder escalar, mediante técnicas relativamente sencillas y reproducibles, la producción de moléculas discretas (¿proteínas, miRNAs?) para su uso. Ello además requerirá finalmente cumplir los requerimientos de las agencias reguladoras, como la Agencia Europea del Medicamento (EMA) o la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). El camino no será ni fácil ni corto, pero "caminando se hace camino", y en nuestro caso siempre en compañía.

#### 5. CONCLUSIONES

En los últimos años hemos vivido un gran auge en el estudio de las vesículas extracelulares de numerosos seres vivos, habiéndose descrito su papel no solo como material de desecho sino como mediadores en la comunicación entre células y organismos, incluso de reinos diferentes. Su identificación y caracterización en helmintos ha permitido resolver algunas cuestiones no resueltas hasta entonces, como era la presencia de moléculas de origen citosólico en la superficie, así como en los materiales secretados y excretados por los mismos. Asimismo, se ha podido confirmar esta vía de secreción como una de las principales en helmintos.

El estudio de las vesículas extracelulares de helmintos además de promover el conocimiento sobre las mismas a nivel de cien-



cia básica, ha permitido la identificación de biomarcadores que pueden ser de utilidad en ciencia aplicada, como es el control de helmintiasis, por cuanto facilitarían el diagnóstico y la prevención de la enfermedad. Asimismo, dichos estudios están generando nuevas dianas de tratamiento e incluso nuevas posibilidades de tratamiento, no solo de helmintiasis, sino también de enfermedades de tipo autoinmune. Futuros ensayos debieran validar dichos resultados permitiendo la estandarización de protocolos de producción de moléculas discretas con posible potencial clínico.

### Agradecimientos

Mi sincero agradecimiento a los miembros de la Real Academia Nacional de Farmacia por el honor que me hacen con este nombramiento y por su cariñosa acogida.

Mi más sentido agradecimiento a las personas e instituciones que me han apoyado a lo largo de mi vida:

En primer lugar, al Sistema Educativo Público y de Calidad, sin cuyas ayudas y becas un joven de una ciudad pequeña de España con inquietudes científicas no hubiera podido realizar su sueño.

Por orden cronológico quiero agradecer a las personas que hicieron nacer en mí la curiosidad científica y que me enseñaron el camino, y a quienes considero mis referentes. A mis queridos profesores, tanto de secundaria como José Antonio Almendros, como de universidad, los profesores Enrique Herrero y Rafael Sentandreu. Este último Académico de Número de esta institución, quien me animó a presentar mi candidatura a Académico Correspondiente, y quien ha realizado un cariñosa presentación de mi trayectoria durante el acto de toma de posesión. Todos ellos me abrieron la mente hacia la investigación. A la Dra. María Victoria Elorza, "Toyi", con quien inicié mi tarea investigadora, su ejemplo de tesón y perseverancia todavía me siguen inspirando. Gracias a mis compañeros de tesis doctoral en el Departamento de Microbiología de la Facultad de Farmacia de la Universitat de València, quienes siempre han sido siempre un estímulo. Gracias a los compañeros de estancia postdoctoral en Estados Unidos, a los compañeros del Área de Parasitología de la Universitat de València, con el Profesor Santiago Mas-Coma a la cabeza, que me abrieron nuevos campos de investigación.

Gracias especiales a referentes científicos que me han ido acompañando en lo laboral y en lo personal durante estos años, Dres. Pascual Sanz, Eulogio Valentín, Lucas Del Castillo y Pedro Pérez-Bermúdez. Gracias a mis compañeros de la Unidad Mixta de investigación en el IIS La Fe, liderados por los Dres. Francisco Merino y José Miguel Soriano. Gracias a mis compañeros y amigos de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de València.

Muchas gracias especialmente a mis queridos compañeros del grupo de investigación ParaSalut, profesores y estudiantes de

doctorado, que me han hecho y hacen muy fácil el trabajo diario, compartiendo y enseñándome al mismo tiempo.

Y dejo para el final el inmenso agradecimiento a mis familias en plural: la de origen, la familia de Albacete, un recuerdo especial a mis padres, Antonio y María Josefa, quienes desde su humilde condición me enseñaron el valor del esfuerzo y la constancia; y a mis hermanos, que siempre me ayudaron y confiaron en mí.

A mi segunda familia, los amigos, personas que aun estando geográficamente lejos, siempre han estado cerca, en mi caso desde la infancia y la adolescencia.

Y finalmente, la tercera familia. Mi eterno agradecimiento a mi familia Valenciana, mis padres adoptivos Matilde y Pepe, siempre dispuestos a hacernos la vida más fácil. A mis hijos Jordi, Pau y Xavier, quienes han sufrido muchas de mis ausencias. Y gracias especialmente a Mati, mi compañera de vida, sin cuyo constante estímulo, apoyo y buen hacer, nada hubiese sido posible.

Concluyo con un viejo proverbio africano anónimo, que hago mío en esta ocasión, y que reza así: "Si quieres llegar rápido viaja solo, si quieres llegar lejos ve acompañado". Muchas gracias.

### 6. REFERENCIAS

1. Liu Y. In search of Darwin's imaginary Gemmules. *Adv Genet.* 2018;101:87-114. doi: 10.1016/bs.adgen.2018.05.004. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30037394.
2. Harding C, Heuser J, Stahl P. Receptor-mediated endocytosis of transferrin and recycling of the transferrin receptor in rat reticulocytes. *J Cell Biol.* 1983 Aug;97(2):329-39. doi: 10.1083/jcb.97.2.329. PMID: 6309857; PMCID: PMC2112509.
3. Pan BT, Johnstone RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor. *Cell.* 1983 Jul;33(3):967-78. doi: 10.1016/0092-8674(83)90040-5. PMID: 6307529.
4. Drurey C, Coakley G, Maizels RM. Extracellular vesicles: new targets for vaccines against helminth parasites. *Int J Parasitol.* 2020 Aug;50(9):623-633. doi: 10.1016/j.ijpara.2020.04.011. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32659278.
5. Gutiérrez-Vázquez C, Villarroja-Beltri C, Mittelbrunn M, Sánchez-Madrid F. Transfer of extracellular vesicles during immune cell-cell interactions. *Immunol Rev.* 2013 Jan;251(1):125-42. doi: 10.1111/imr.12013. PMID: 23278745; PMCID: PMC3740495.
6. Gholizadeh S, Shehata Draz M, Zarghooni M, Sanati-Nezhad A, Ghavami S, Shafiee H, Akbari M. Microfluidic approaches for isolation, detection, and characterization of extracellular vesicles: Current status and future directions. *Biosens Bioelectron.* 2017 May 15;91:588-605. doi: 10.1016/j.bios.2016.12.062. Epub 2016 Dec 30. PMID: 28088752; PMCID: PMC5323331.



7. Yáñez-Mó M, Siljander PR, Andreu Z, Zavec AB, Borràs FE, Buzas EI, Buzas K, Casal E, Cappello F, Carvalho J, Colás E, Cordeiro-da Silva A, Fais S, Falcon-Perez JM, Ghobrial IM, Giebel B, Gimona M, Graner M, Gursel I, Gursel M, Heegaard NH, Hendrix A, Kierulf P, Kokubun K, Kosanovic M, Kralj-Iglic V, Krämer-Albers EM, Laitinen S, Lässer C, Lener T, Ligeti E, Lin E, Lipps G, Llorente A, Lötvall J, Manček-Keber M, Marcilla A, Mittelbrunn M, Nazarenko I, Nolte H, Hoen EN, Nyman TA, O'Driscoll L, Oliván M, Oliveira C, Pállinger É, Del Portillo HA, Reventós J, Rigau M, Rohde E, Sammar M, Sánchez-Madrid F, Santarém N, Schallmoser K, Ostenfeld MS, Stoorvogel W, Stukelj R, Van der Grein SG, Vasconcelos MH, Wauben MH, De Wever O. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J Extracell Vesicles*. 2015 May 14;4:27066. doi: 10.3402/jev.v4.27066. PMID: 25979354; PMCID: PMC4433489.
8. Hotez PJ, Brindley PJ, Bethony JM, King CH, Pearce EJ, Jacobson J. Helminth infections: the great neglected tropical diseases. *J Clin Invest*. 2008 Apr;118(4):1311-21. doi: 10.1172/JCI34261. PMID: 18382743; PMCID: PMC2276811.
9. Hotez PJ, Pecoul B, Rijal S, Boehme C, Aksoy S, Malecela M, Tapia-Conyer R, Reeder JC. Eliminating the Neglected Tropical Diseases: Translational Science and New Technologies. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Mar 2;10(3):e0003895. doi: 10.1371/journal.pntd.0003895. PMID: 26934395; PMCID: PMC4774924.
10. Mathivanan S, Ji H, Simpson RJ. Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication. *J Proteomics*. 2010 Sep 10;73(10):1907-20. doi: 10.1016/j.jprot.2010.06.006. Epub 2010 Jul 1. PMID: 20601276.
11. Marcilla A, Trelis M, Cortés A, Sotillo J, Cantalapiedra F, Minguez MT, Valero ML, Sánchez del Pino MM, Muñoz-Antoli C, Toledo R, Bernal D. Extracellular vesicles from parasitic helminths contain specific excretory/secretory proteins and are internalized in intestinal host cells. *PLoS One*. 2012;7(9):e45974. doi: 10.1371/journal.pone.0045974. Epub 2012 Sep 24. PMID: 23029346; PMCID: PMC3454434.
12. Bernal D, Trelis M, Montaner S, Cantalapiedra F, Galiano A, Hackenberg M, Marcilla A. Surface analysis of *Dicrocoelium dendriticum*. The molecular characterization of exosomes reveals the presence of miRNAs. *J Proteomics*. 2014 Jun 13;105:232-41. doi: 10.1016/j.jprot.2014.02.012. Epub 2014 Feb 21. PMID: 24561797.
13. Hoffmann KF, Hokke CH, Loukas A, Buck AH. Helminth extracellular vesicles: great balls of wonder. *Int J Parasitol*. 2020 Aug;50(9):621-622. doi: 10.1016/j.ijpara.2020.07.002. PMID: 32771117.
14. Sánchez-López CM, Trelis M, Jara L, Cantalapiedra F, Marcilla A, Bernal D. Diversity of extracellular vesicles from different developmental stages of *Fasciola hepatica*. *Int J Parasitol*. 2020 Aug;50(9):663-669. doi: 10.1016/j.ijpara.2020.03.011. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32531305.
15. Cwiklinski K, de la Torre-Escudero E, Trelis M, Bernal D, Dufresne PJ, Brennan GP, O'Neill S, Tort J, Paterson S, Marcilla A, Dalton JP, Robinson MW. The Extracellular Vesicles of the Helminth Pathogen, *Fasciola hepatica*: Biogenesis Pathways and Cargo Molecules Involved in Parasite Pathogenesis. *Mol Cell Proteomics*. 2015 Dec;14(12):3258-73. doi: 10.1074/mcp.M115.053934. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26486420; PMCID: PMC4762619.
16. Trelis M, Galiano A, Bolado A, Toledo R, Marcilla A, Bernal D. Subcutaneous injection of exosomes reduces symptom severity and mortality induced by *Echinostoma caproni* infection in BALB/c mice. *Int J Parasitol*. 2016 Nov;46(12):799-808. doi: 10.1016/j.ijpara.2016.07.003. Epub 2016 Aug 30. PMID: 27590846.
17. Buck AH, Cookley G, Simbari F, McSorley HJ, Quintana JF, Le Bihan T, Kumar S, Abreu-Goodger C, Lear M, Hargus Y, Ceroni A, Babayan SA, Blaxter M, Ivens A, Maizels RM. Exosomes secreted by nematode parasites transfer small RNAs to mammalian cells and modulate innate immunity. *Nat Commun*. 2014 Nov 25;5:5488. doi: 10.1038/ncomms6488. Erratum in: *Nat Commun*. 2015;6:8772. PMID: 25421927; PMCID: PMC4263141.
18. Montaner S, Galiano A, Trelis M, Martín-Jaular L, Del Portillo HA, Bernal D, Marcilla A. The role of extracellular vesicles in modulating the host immune response during parasitic infections. *Front Immunol*. 2014 Sep 8;5:433. doi: 10.3389/fimmu.2014.00433. PMID: 25250031; PMCID: PMC4157553.
19. Roig J, Saiz ML, Galiano A, Trelis M, Cantalapiedra F, Monteagudo C, Giner E, Giner RM, Recio MC, Bernal D, Sánchez-Madrid F, Marcilla A. Extracellular vesicles from the helminth *Fasciola hepatica* prevent DSS-induced acute ulcerative colitis in a T-lymphocyte independent mode. *Front Microbiol*. 2018 May 23;9:1036. doi: 10.3389/fmicb.2018.01036. PMID: 29875750; PMCID: PMC5974114.
20. Eichenberger RM, Ryan S, Jones L, Buitrago G, Polster R, Montes de Oca M, Zuvelek J, Giacomini PR, Dent LA, Engwerda CR, Field MA, Sotillo J, Loukas A. Hookworm secreted extracellular vesicles interact with host cells and prevent inducible colitis in mice. *Front Immunol*. 2018 Apr 30;9:850. doi: 10.3389/fimmu.2018.00850. PMID: 29760697; PMCID: PMC5936971.
21. Gao X, Yang Y, Liu X, Wang Y, Yang Y, Boireau P, Liu M, Bai X. Extracellular vesicles derived from *Trichinella spiralis* prevent colitis by inhibiting M1 macrophage polarization. *Acta Trop*. 2021 Jan;213:105761. doi: 10.1016/j.actatropica.2020.105761. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33221281.



Si desea citar nuestro artículo:  
**Vesículas extracelulares en la comunicación hospedador-helmintho: aplicaciones biomédicasw**

Antonio Marcilla Díaz

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 87, nº 3 (2021) · pp 351-360

DOI: 10.53519/analesranf.2021.87.03.10



