

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

VOLUMEN 89. NÚMERO 2 (2023) · ABRIL - JUNIO
ACCESO ABIERTO





ANALES

RANF

REAL ACADEMIA
NACIONAL DE FARMACIA

REVISTA CIENTÍFICA
AÑO 2023 - NÚMERO 02
DOI: <https://doi.org/10.53519/analesranf>
ISSN: 1697-428X / E-ISSN: 1697-428X

VOLUMEN 89. NÚMERO 2 (2023) · ABRIL - JUNIO

SUMARIO

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

TRICHOMONAS VAGINALIS: DIAGNÓSTICO DE UNA INFECCIÓN DE TRANSMISIÓN SEXUAL OLVIDADA
JUDIT ESTER MÉNDEZ, CRISTINA FONSECA Y ALEXANDRA IBÁÑEZ

INFLUENCIA DEL CONSUMO CRÓNICO DE ESTATINAS EN EL ESTADO DE HIDRATACIÓN DE PERSONAS MAYORES
SARA LOPEZ-OLIVA, ANA M. PUGA, CARMELA MAZA-ALBARRÁN, ET AL.

LA ACADEMIA DE FARMACIA SANTA MARÍA DE ESPAÑA DE LA REGIÓN DE MURCIA: ORIGEN Y ANTECEDENTES
STELLA MORENO GRAU

UNA PROFESIÓN, UNA (BIO)ÉTICA. UNA VISIÓN CONCEPTUAL
A. FRANKLIN PINTO MARQUES

EVALUACIÓN DE UN INMUNOENSAYO PARA LA MEDIDA DE ANTICUERPOS ANTI-TIROGLOBULINA Y ANTI-TIROPEROXIDASA
JOSÉ LUIS MARTÍN-CALDERÓN

NANOTRANSPORTADORES ACTIVOS DE CANNABINOIDES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ATROSCLOEROSIS
LUCÍA MARTÍN-NAVARRO, MARÍA DOLORES HERRERA Y LUCÍA MARTÍN-BANDERAS

RECORRIDO HISTÓRICO POR LA FARMACOPA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. UN ORGULLO DE LA PROFESIÓN FARMACÉUTICA MEXICANA
JOSÉ MANUEL CÁRDENAS GUTIÉRREZ

MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS INTELIGENTES: ¿OPORTUNIDAD O QUIMERA?
ANGEL CONCEIRO NINE

ARLANZÓN: EL BALNEARIO QUE PUDO SER Y APENAS FUE (1879-1902)
JOSÉ MANUEL LÓPEZ GÓMEZ

NOTICIAS

FÁRMACOS DE NUEVA APROBACIÓN

FÁRMACOS NOVEDOSOS AUTORIZADOS RECIENTEMENTE POR LA EMA Y LA FDA (2º TRIMESTRE DE 2023)
SANTIAGO CUÉLLAR RODRÍGUEZ

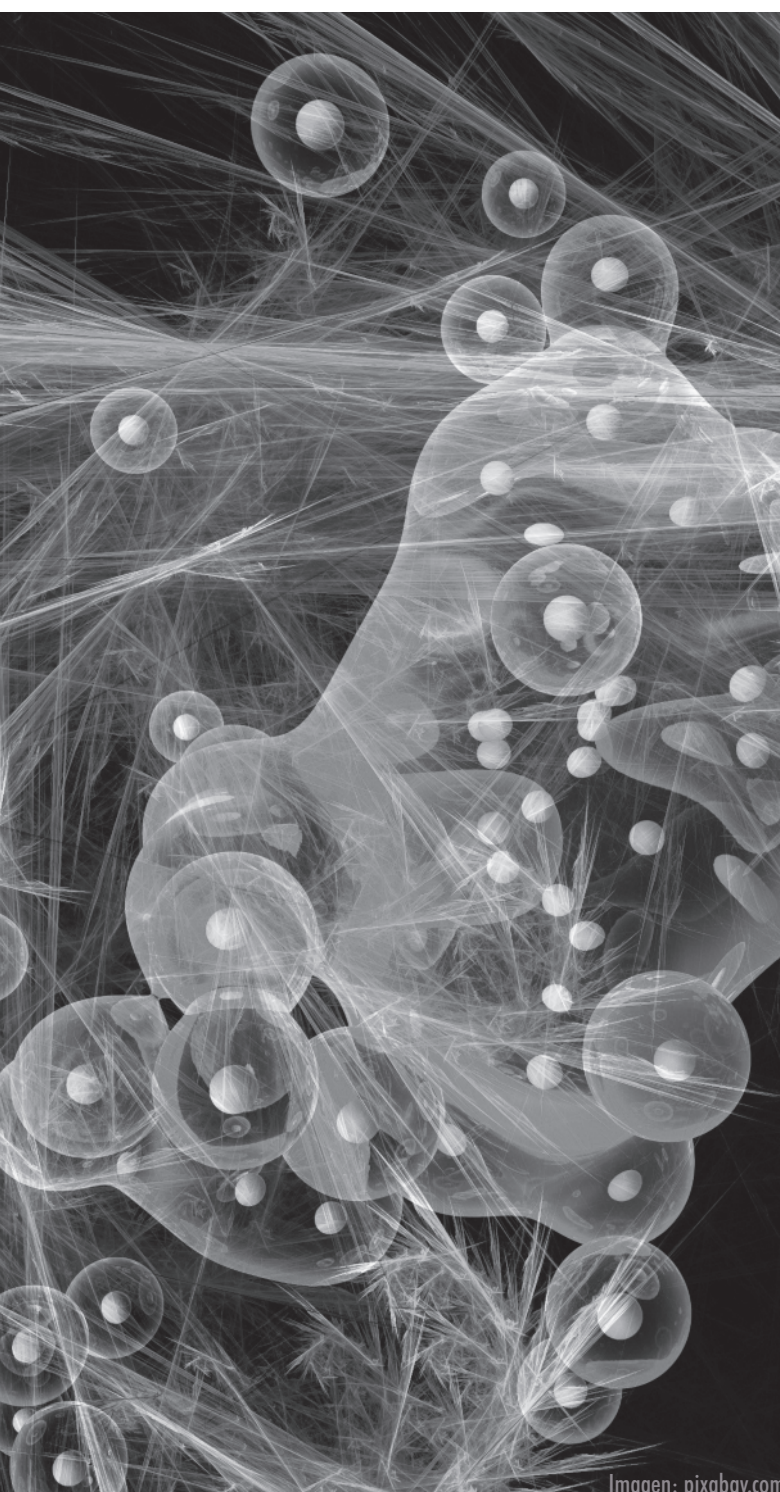


Imagen: pixabay.com

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

Edición online 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^a

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^a Pilar

González Bueno, Antonio I.

Molina Martín, María

Martínez Lanao, José

Daniel de la Cruz Sánchez Mata

Tomás Girbes Juan

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

p. 135

TRICHOMONAS VAGINALIS: DIAGNÓSTICO DE UNA INFECCIÓN DE TRANSMISIÓN SEXUAL OLVIDADA
JUDIT ESTER MÉNDEZ , CRISTINA FONSECA Y ALEXANDRA IBÁÑEZ

p. 149

INFLUENCIA DEL CONSUMO CRÓNICO DE ESTATINAS EN EL ESTADO DE HIDRATACIÓN DE PERSONAS MAYORES
SARA LOPEZ-OLIVA, ANA M. PUGA, CARMELA MAZA-ALBARRÁN, ANA MONTERO-BRAVO, MARÍA DE LOURDES SAMANIEGO-VAESKEN,
MAR RUPERTO, TERESA PARTEARROYO Y GREGORIO VARELA-MOREIRAS

p. 163

LA ACADEMIA DE FARMACIA SANTA MARÍA DE ESPAÑA DE LA REGIÓN DE MURCIA: ORIGEN Y ANTECEDENTES
STELLA MORENO GRAU

p. 177

UNA PROFESIÓN, UNA (BIO)ÉTICA. UNA VISIÓN CONCEPTUAL
A. FRANKLIM PINTO MARQUES

p. 191

EVALUACIÓN DE UN INMUNOENSAYO PARA LA MEDIDA DE ANTICUERPOS ANTI-TIROGLOBULINA Y ANTI-TIROPEROXIDASA
JOSÉ LUIS MARTÍN-CALDERÓN

p. 197

NANOTRANSPORTADORES ACTIVOS DE CANNABINOIDES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ATROSCLEROSIS
LUCÍA MARTÍN-NAVARRO, MARÍA DOLORES HERRERA Y LUCÍA MARTÍN-BANDERAS

p. 203

RECORRIDO HISTÓRICO POR LA FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. UN ORGULLO DE LA PROFESIÓN FARMACÉUTICA MEXICANA
JOSÉ MANUEL CÁRDENAS GUTIÉRREZ

p. 211

MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS INTELIGENTES: ¿OPORTUNIDAD O QUIMERA?
ANGEL CONCHEIRO NINE

p. 217

ARLANZÓN: EL BALNEARIO QUE PUDO SER Y APENAS FUE (1879-1902)
JOSÉ MANUEL LÓPEZ GÓMEZ

p. 225

FÁRMACOS NOVEDOSOS AUTORIZADOS RECIENTEMENTE POR LA EMA Y LA FDA (2º TRIMESTRE DE 2023)
SANTIAGO CUÉLLAR RODRÍGUEZ

TRICHOMONAS VAGINALIS: DIAGNÓSTICO DE UNA INFECCIÓN DE TRANSMISIÓN SEXUAL OLVIDADA

TRICHOMONAS VAGINALIS: DIAGNOSIS OF A FORGOTTEN SEXUALLY TRANSMITTED INFECTION

Judit Ester Méndez Izquierdo, Cristina Fonseca Berzal y Alexandra Ibáñez Escribano

Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Farmacia de la UCM.

corresponding author: juditester98@gmail.com

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Premio ASISA del Concurso Científico de la RANF 2022

RESUMEN

Trichomonas vaginalis es el protozoo parásito responsable de una de las infecciones de transmisión sexual curables que presenta mayor incidencia anual en todo el mundo. Sin embargo, los métodos de diagnóstico empleados con mayor frecuencia no son lo suficientemente sensibles, siendo incapaces de detectar un elevado porcentaje de los casos, principalmente en individuos asintomáticos. Estas técnicas tradicionales tampoco son lo suficientemente rápidas, y la mayoría no son adecuadas para el diagnóstico de la infección en el varón, agravándose aún más la situación. En las últimas décadas, se han desarrollado nuevas pruebas para el diagnóstico de la tricomonosis, que muestran valores de sensibilidad, especificidad y rapidez mucho más aceptables, permitiendo además reducir el tiempo de diagnóstico. De esta manera, su puesta en práctica conduciría a la obtención de un resultado en pocas horas, facilitando el inicio del tratamiento en aquellos casos en los que este sea necesario. Ante esta situación, en el presente trabajo se lleva a cabo una revisión bibliográfica de las técnicas más relevantes, incluyendo pruebas disponibles para el diagnóstico en el varón, así como las que permiten detectar la presencia de coinfecciones, indicándose la utilidad y las ventajas e inconvenientes de cada una.

ABSTRACT

Trichomonas vaginalis is the protozoan parasite causative of one of the curable sexually transmitted infections that shows the highest annual incidence worldwide. However, the diagnostic methods most frequently used, are not sensitive enough and therefore, a large percentage of cases are not detected, especially in asymptomatic people. These traditional tests are not fast enough, and most of them are not suitable for carrying out diagnosis in men, with the consequent aggravation of the situation. In the last decades, new diagnostic techniques for trichomoniasis have been developed, which show much more acceptable sensitivity and specificity values, making it possible to reduce the time to diagnosis. Accordingly, their implementation could lead to a result in a few hours and thus, facilitate the start of treatment in those cases in which it is needed. In this framework, a bibliographic review of the most relevant techniques is carried out in the present work, including tests that are available for diagnosis in men, as well as for the detection of co-infections, highlighting their usefulness and both the advantages and disadvantages of each one.

Palabras Clave:

Trichomonas vaginalis
infección de transmisión sexual
diagnóstico
sensibilidad
especificidad
asintomático
point-of-care

Keywords:

Trichomonas vaginalis
sexually transmitted infection
diagnosis
sensitivity
specificity
asymptomatic
point-of-care

1. INTRODUCCIÓN

Cada día, más de un millón de personas contraen una infección de transmisión sexual (ITS) curable en el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, anualmente, cerca de 376 millones de individuos adquieren alguna de las siguientes ITS curables de origen no viral: clamidiosis, gonorrea, sífilis y tricomonosis (1). Esta última, está causada por el protozoo parásito *Trichomonas vaginalis*, siendo responsable de casi la mitad de los casos de infección antes mencionados (2). Dicho microorganismo, es la única especie de protozoo que produce una infección de tipo genitourinario en el ser humano. La tricomonosis se trata de una enfermedad difícil de diagnosticar, ya que una gran parte de la población infectada no presenta ningún síntoma (3), y en caso de que se manifiesten, estos son muy variables e inespecíficos. Tanto la ausencia de pruebas realizadas en estos pacientes asintomáticos, como los errores cometidos en el diagnóstico, son los responsables de que, muy probablemente, se estén infraestimando los datos epidemiológicos (3, 4). Todos estos motivos remarcan la necesidad urgente de adoptar estrategias de diagnóstico dirigidas a la población de riesgo, que sean lo suficientemente eficaces y adecuadas como para detectar tanto los casos sintomáticos como los portadores sanos.

T. vaginalis posee un ciclo de vida muy sencillo. Este parásito no presenta ninguna forma de resistencia tipo quiste en su ciclo biológico, sino únicamente la de trofozoíto, la cual se reproduce asexualmente por fisión binaria longitudinal en el aparato genitourinario del hospedador, en un proceso denominado criptopleuromitosis. La infección se transmite principalmente a

través del coito y constituye una parasitosis de tipo antroponótico teniendo, por tanto, como único hospedador al ser humano (5).

El trofozoíto de *T. vaginalis* debe su motilidad a la presencia de cuatro flagelos libres en posición anterior, junto a un quinto flagelo recurrente que se encuentra asociado a una membrana ondulante. Mediante examen microscópico directo, se distinguen fácilmente dichos flagelos, y una estructura de naturaleza microtubular denominada axostilo. Esta se origina desde los cinetosomas y recorre el cuerpo del trofozoíto, llegando a sobresalir en forma de proyección por la parte posterior del cuerpo celular del protozoo (5). La realización de técnicas de tinción permite observar con claridad los trofozoítos, que pueden encontrarse en la muestra en forma ameboidea o con aspecto piriforme, tal y como se observa en la Figura 1. En ella, se puede apreciar con claridad la presencia de estructuras características de *T. vaginalis*, como el núcleo, la proyección axostilar o los flagelos.

Una característica especial en cuanto a los orgánulos de *T. vaginalis* se refiere, es la ausencia de mitocondrias y peroxisomas (5). Su metabolismo energético recae principalmente sobre los hidrogenosomas, relacionados evolutivamente con las mitocondrias, los cuales llevan a cabo la fermentación de los carbohidratos (6). En concreto, la principal actividad bioquímica que desempeñan consiste en una oxidación anaerobia del piruvato dependiente de coenzima A, gracias a la actividad de sistemas enzimáticos como en los que intervienen la piruvato ferredoxin oxidoreductasa (PFOR) y la hidrogenasa. Dicha reacción permite la síntesis de una molécula de ATP por cada molécula de piruvato mediante una fosforilación a nivel de sustrato, además de producir hidrógeno gaseoso, dióxido de carbono y acetato (7).

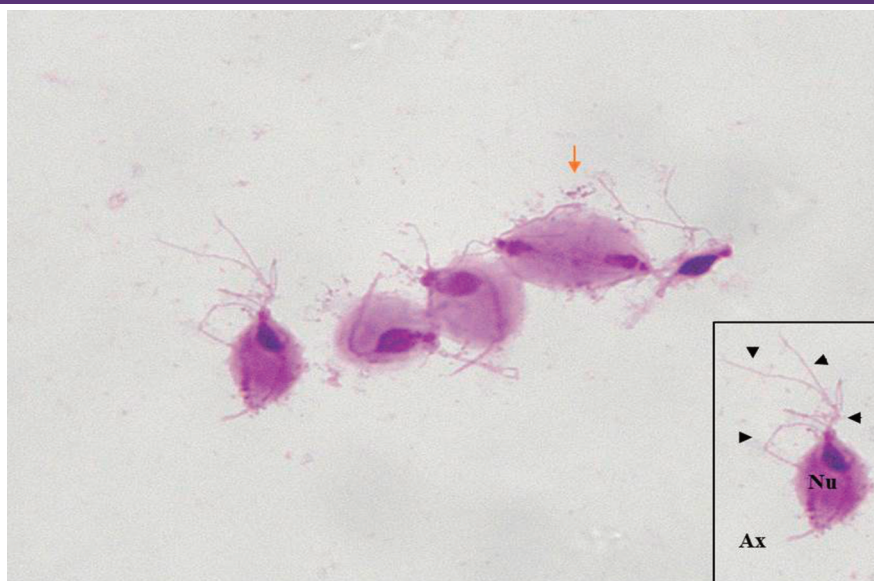


Figura 1. Tinción Giemsa de un cultivo de *Trichomonas vaginalis* (1000X). Los trofozoítos teñidos pueden ser identificados gracias a la observación de los cuatro flagelos anteriores (flechas), la presencia del núcleo (Nu) en la región anterior y el axostilo, que atraviesa el cuerpo del trofozoíto sobresaliendo por la parte posterior en forma de proyección axostilar (Ax). Se observa la división del parásito por criptopleuromitosis de uno de los trofozoítos teñidos (flecha naranja).

Trichomonas vaginalis: diagnosis of a forgotten sexually transmitted infection

Judit E. Méndez, Cristina Fonseca y Alexandra Ibáñez

An. Real Acad. Farm. Vol. 89, nº 2 (2023) - pp. 135-148

A nivel genético, este parásito es uno de los seres unicelulares más complejos que se conocen: sus más de 60.000 genes codificantes hacen que *T. vaginalis* sea capaz de colonizar y sobrevivir en un hábitat tan complejo y hostil, en cuanto a fluctuaciones de pH, hormonas, presión osmótica y nutrientes se refiere, como es el aparato genitourinario (5, 8). Estos genes, codifican una serie de moléculas que le confieren una gran capacidad de evasión del sistema inmune del hospedador. De esta manera, es capaz de lisar neutrófilos por activación de la vía de las caspasas, degradar células epiteliales mediante la acción de proteasas, evadir el sistema del complemento por la lisis de C3b, degradar inmunoglobulinas o fagocitar células del sistema inmune, eritrocitos, células del epitelio vaginal o microorganismos de la propia microbiota del paciente, entre otras estrategias (5, 9). Por otra parte, los anticuerpos que genera el hospedador para protegerse de la infección son anti-proteasas o anti-fosfolipasas, moléculas que presenta *T. vaginalis* para llevar a cabo su colonización y supervivencia en el mismo (6).

La sintomatología que produce la infección por *T. vaginalis* es bastante variable, mostrando distintos grados de gravedad. Así, la patogenia no solo va a estar condicionada por aspectos intrínsecos del parásito, sino también por las condiciones del ambiente que coloniza. Por ejemplo, los síntomas son habitualmente más intensos cuando el entorno es rico en hierro y los niveles de estrógenos en la mujer son bajos (5). Ambos (hierro y estrógenos) parecen condicionar la expresión de determinados factores de virulencia del parásito (9, 10). De otra manera, alrededor del 50–85% de los pacientes varones y entre el 25–50% de las mujeres infectadas no experimenta ningún signo o síntoma, y el tiempo en el que estos se presentan tras la exposición al parásito es bastante variable, siendo normalmente de 4–28 días y alargándose en algunos casos hasta los 6 meses (3, 6).

Los síntomas más comunes, tanto en el hombre como en la mujer, son el prurito en la zona genital y molestias al orinar, debido a que la uretra de estos individuos se encuentra colonizada por el parásito. La secreción vaginal suele presentar mal olor y adquirir un color amarillo-verdoso, pudiendo mostrar un aspecto espumoso (3). Además, tanto la vagina como la zona cervical pueden exhibir una apariencia edematosa y/o eritematosa (6). En algunos casos, la infección puede conducir al desarrollo de una patología más grave, como uretritis no gonocócica o prostatitis en el hombre (5), mientras que en la mujer se ha relacionado con vaginitis o cervicitis. Con respecto a esta última, puede llegar a producirse el característico “cervix de fresa” (*strawberry cervix*) (11); sin embargo, este signo se observa únicamente en un 5% de las pacientes (12). Asimismo, la infección puede ocasionar secuelas de mayor importancia y gravedad, como es el desarrollo de la

enfermedad inflamatoria pélvica (12) y, en el caso de mujeres embarazadas, la tricomonosis puede afectar al feto, aumentando el riesgo de desencadenar partos prematuros, bajo peso al nacer, rotura prematura de membranas o abortos (6, 11).

En los procesos de colonización e infección, la adhesión del trofozoito a la superficie de las células del aparato genitourinario es una fase crucial. Para este contacto parásito-célula, *T. vaginalis* no solo se sirve de un citoesqueleto con numerosas estructuras microtubulares, sino también de receptores capaces de reconocer moléculas que se expresan en la superficie de las células del hospedador, además de poseer unas proteínas de superficie que reciben el nombre de adhesinas (5, 9). Los anticuerpos que produce el hospedador frenan la extensión de la infección y le proporcionan cierta protección; sin embargo, no consiguen destruir al patógeno y eliminarlo por completo, por lo que dicha respuesta es limitada (3). De esta manera, parece que la inmunidad innata, que incluye la acción de los neutrófilos, resulta clave para el control de la enfermedad, no interviniendo tanto la respuesta inmune adquirida (13). Como se ha comentado anteriormente, el parásito es capaz de degradar las inmunoglobulinas producidas por el hospedador, de manera que, transcurridos 6–12 meses desde la eliminación de la infección, no se encuentran anticuerpos ni células B de memoria en la circulación, quedando así el hospedador expuesto a una posible reinfección (14). Además, algunos estudios realizados con ratones inoculados con suero aislado de pacientes con y sin síntomas, señalan que el título de IgG en los animales que recibieron suero de individuos asintomáticos, tanto de mujeres, como de hombres, fue menor (15, 16). Más concretamente, parece que las inmunoglobulinas predominantes en varones sintomáticos son las de tipo IgG1 e IgM (16).

La tricomonosis también se ha relacionado con un mayor riesgo de padecer otras ITS, como SIDA, sífilis, gonorrea, herpes genital, clamidiosis o papiloma humano (17, 18). Entre otras razones, la inflamación local y la rotura de las barreras mucosas, junto con la existencia de factores de riesgo comunes, favorecen tales coinfecciones (19). *T. vaginalis* tiene la capacidad de fagocitar bacterias del género *Lactobacillus*, ocasionando una alteración de la microbiota vaginal y el consiguiente aumento del pH, lo que también favorece la colonización de otros patógenos (5). Esto parece explicar por qué entre un 40 y un 60% de las mujeres con tricomonosis muestran, al mismo tiempo, vaginosis bacteriana. Curiosamente, las pacientes con esta patología también manifiestan una mayor predisposición para infectarse con *T. vaginalis*, lo que podría deberse a que la disbiosis vaginal es otro de los numerosos factores que se encuentran asociados a un aumento de la patogenicidad de este parásito (12).



El tratamiento por excelencia para la tricomonosis recae en el fármaco metronidazol, aunque también se utilizan en menor medida otros 5-nitroimidazoles, como el tinidazol. Como primera línea de tratamiento, tanto la OMS como el CDC recomiendan la administración en dosis única de uno de los dos fármacos mencionados, mientras que tratar con dosis diarias de metronidazol durante 7 días se propone como segunda línea (20). En el caso de pacientes embarazadas, la OMS no recomienda el tratamiento con metronidazol en el primer trimestre a pesar de ser este un fármaco de categoría B, salvo que se indique expresamente con el fin de prevenir ciertos riesgos (21, 22). Asimismo, la resistencia al metronidazol es un problema preocupante (20); sin embargo, en ocasiones resulta difícil distinguir un fallo en el tratamiento de una reinfección temprana (23). Por ello, la resistencia clínica al metronidazol se describe como un fallo en la curación junto con la detección de *T. vaginalis* tras la administración de al menos dos ciclos de tratamiento consecutivos, sin posibilidad de reinfección (23). En estos casos, se recomienda no investigar la presencia de trofozoítos en el paciente hasta pasadas tres semanas desde el inicio del tratamiento, ya que puede dar lugar a falsos positivos (21). Para ser farmacológicamente activos, los 5-nitroimidazoles necesitan sufrir la reducción del grupo nitro, de modo que una disminución en la actividad de las enzimas implicadas en su activación, como la PFOR o la tiorredoxin reductasa, entre otras, podría considerarse causante de resistencia (6, 24). Asimismo, es importante tener en cuenta el carácter microaerófilo de este parásito, es decir, su capacidad para sobrevivir en ausencia de oxígeno, pero también en presencia de una cierta presión del mismo, tal y como puede suceder a nivel genitourinario (5, 9). De esta manera, un aumento en la concentración de oxígeno intracelular podría conducir a la reoxidación del correspondiente nitroimidazol activado, dando lugar, de nuevo, al profármaco. Dicho fenómeno se conoce como "ciclo fútil", habiéndose contemplado como otro posible mecanismo de resistencia al fármaco de primera línea (24). Análisis proteómicos más recientes han puesto de manifiesto que, en aislados resistentes del parásito, algunas enzimas involucradas en la glucólisis y en el metabolismo del hidrogenosoma, como las relacionadas con el complejo ATP sintasa, se encuentran reguladas a la baja (25). Todos estos nuevos datos parecen indicar que la resistencia a estos fármacos va a estar condicionada por el ambiente genitourinario, el cual, va a ser determinante para que el parásito modifique la expresión de unas u otras enzimas metabólicas, confiriéndole finalmente resistencia al metronidazol (25). No obstante, todavía quedan muchas dudas por resolver en lo que respecta a las rutas y vías de señalización involucradas, a fin de poder buscar nuevas alternativas farmacológicas que sean eficaces para tratar el creciente aumento de casos de tricomonosis resistente (5).

2. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO CLÁSICOS

Las razones anteriormente expuestas señalan la importancia de realizar cribados en población en riesgo de padecer ITS. Entre los factores que predisponen a la infección por *T. vaginalis*, se incluyen la existencia de múltiples parejas sexuales, el intercambio de sexo por dinero o drogas, y la presencia de antecedentes de otras enfermedades venéreas (26).

El método tradicional de diagnóstico consiste en tomar una muestra del paciente y examinarla inmediatamente al microscopio, con el fin de identificar la morfología y motilidad características del trofozoíto. En el caso de las mujeres, *T. vaginalis* puede detectarse en muestras de exudado vaginal; mientras que, en el hombre, se suele solicitar una muestra de exudado uretral (27). Este método puede llegar a tener una especificidad del 100%, aunque hay que llevarlo a cabo de forma suficientemente rápida y a una temperatura que no perjudique la viabilidad del trofozoíto, ya que sus valores de sensibilidad pueden decaer durante el tiempo que transcurre desde la toma de la muestra hasta su examinación al microscopio (11). Con respecto a las tinciones, la coloración de la muestra con Giemsa o Papanicolaou (Pap) no se considera lo suficientemente fiable, aunque el empleo de la tecnología Pap líquida aumenta la sensibilidad hasta un 60-96% y la especificidad al 98-100% (11). El cultivo de la muestra en medio TYM, Diamond o Roiron es una metodología sencilla y barata, pero requiere de la observación mediante examen microscópico directo durante un periodo comprendido entre los 2 a 7 días (27). Una buena manera de proceder es la denominada "inoculación retrasada", método en el cual se combinan ambas técnicas: en primer lugar, se observa la muestra en examen en fresco y, si resulta negativa, se procede a su incubación en el medio de cultivo, observándolo durante 2-5 días (6).

La metodología tradicional de diagnóstico es de fácil realización y económica. Sin embargo, estas técnicas no son demasiado sensibles, ya que se estima que dicho valor se encuentra entre un 44 y un 68%. En el caso del cultivo, la sensibilidad puede elevarse hasta un 81-94% dependiendo del medio empleado. Sin embargo, la contaminación de la muestra con bacterias puede llegar a ser muy frecuente (28). Recientemente, se han desarrollado algunos medios de cultivo especiales para mejorar la viabilidad de los trofozoítos, como es el *InPouch® TV test*; sin embargo, sigue siendo un procedimiento que requiere observar la muestra durante bastantes días, no siendo un método de diagnóstico rápido (11, 27). En el caso del paciente varón, el número de individuos asintomáticos es mayor que entre las mujeres, y la carga parasitaria en los mismos es menor (29). En este contexto, un estudio multicéntrico estadounidense señaló que, en torno al 76,8% de los varones



infectados por *T. vaginalis* eran asintomáticos, frente al 26,8% de las mujeres (30). Por esta razón, el diagnóstico se suele realizar cuando el paciente presenta síntomas compatibles con uretritis, confirmando que esta no sea de etiología gonocócica (29). Los métodos de diagnóstico más comúnmente utilizados en el hombre son, de nuevo, el examen en fresco y el cultivo a partir de una muestra de orina del paciente. Algunos estudios realizados en mujeres exponen que este tipo de muestra no ofrece buenos valores de sensibilidad (31), y en otros, se afirma que el examen en fresco falla en la detección del 50-90% de varones infectados por *T. vaginalis* (29).

Como alternativa, existen técnicas más rápidas que presentan buenos valores de sensibilidad y especificidad, como las denominadas POC (*point of care*), que actualmente se están implantando en algunos servicios de diagnóstico. Se trata de pruebas que ofrecen resultados en minutos, más asequibles, y sencillas de realizar (32), por lo que no necesitan equipamiento sofisticado ni ser llevadas a cabo por profesionales, ya que siguen procedimientos simples que se pueden ejecutar recibiendo un entrenamiento mínimo (33). En su mayoría, las pruebas POC son de tipo inmunocromatografía, ensayos moleculares rápidos o basadas en reacciones de aglutinación (32).

Ante esta situación, es necesario desarrollar y poner en práctica pruebas que sean más sensibles y específicas, a la vez que rápidas, las cuales permitan realizar un diagnóstico precoz en la población de riesgo e incluso la identificación de los casos que cursan sin signos ni síntomas. De esta manera, se favorecería un inicio temprano en la administración de los tratamientos, así como la interrupción de la transmisión de *T. vaginalis* entre la población.

3. MÉTODOS DE INMUNODIAGNÓSTICO

3.1. Técnicas de aglutinación en látex

Una de las técnicas empleadas para el serodiagnóstico de la tricomonosis es la aglutinación en látex. Algunas casas comerciales han desarrollado pruebas de este tipo para la detección de *T. vaginalis*, entre las que destaca *Kalon TV latex® agglutination test*. El kit incluye una suspensión que contiene partículas de látex sensibilizadas con anticuerpos IgG de conejo anti-*T. vaginalis* (5), que se debe poner en contacto con una gota de muestra diluida de exudado vaginal de la paciente (34). De esta manera, si la muestra es positiva y contiene antígenos de *T. vaginalis*, se produce una reacción de aglutinación entre el anticuerpo y el antígeno (inmunocomplejo), detectable de forma directa y visualizándose en forma de agregados (34).

Se trata de una prueba muy rápida, ya que tarda menos de tres minutos en ofrecer los resultados, por lo que permite comenzar el tratamiento el mismo día de su realización en caso de

obtener un resultado positivo (35). Por otro lado, es una técnica muy sencilla de llevar a cabo, y no requiere de microscopio o cualquier otro tipo de equipo especial, ni tampoco de personal especializado. Únicamente hay que dispensar dos gotas sobre un portaobjetos: una de la muestra diluida en PBS y otra de la suspensión de látex. El resultado se visualiza tras remover manualmente durante un par de minutos (35).

Los métodos de aglutinación en látex ofrecen una sensibilidad mejor que la del examen en fresco y comparable a la del cultivo de la muestra, siendo esta del 98,8% (35), llegando hasta el 100% en estudios más recientes y siendo también una técnica con una relación coste-efectividad bastante aceptable (34). Además, algunos laboratorios, como el de Darani y colaboradores, han desarrollado kits de aglutinación que permiten detectar en la muestra la presencia de *T. vaginalis* (36), y también una prueba capaz de detectar otros microorganismos que causan infecciones vaginales, como *Candida* spp., pudiéndose llevar a cabo un diagnóstico diferencial (37). Para ello, dichas pruebas emplean dos sueros distintos, uno sensibilizado con anticuerpos anti-*T. vaginalis*, y otro con anticuerpos anti-*Candida* spp. (37).

Por tanto, las pruebas de aglutinación presentan bastantes ventajas, debido principalmente a su rapidez y su facilidad de realización. Su especificidad es totalmente comparable a la del cultivo, con la diferencia de que permiten obtener un resultado en el mismo día (35). Sin embargo, en los casos negativos que presentan síntomas, es necesario la repetición de la prueba aplicando otro tipo de metodología, como son las técnicas de diagnóstico molecular, con el objetivo de (i) evitar pasar por alto posibles infecciones por *T. vaginalis* ante un falso negativo y (ii) confirmar los verdaderos positivos (34, 35). Esto se debe a su bajo valor predictivo positivo, siendo de sólo un 60% (34). Cabe mencionar que estos test no pueden emplearse para el diagnóstico en varones, debido a que únicamente se pueden realizar con muestras de exudado vaginal (34, 35).

3.2. ELISA

La técnica de ELISA (*enzyme-linked immuno-sorbent assay*) indirecto, es una prueba de serodiagnóstico que permite la detección de anticuerpos específicos que ponen de manifiesto la exposición del paciente al parásito. Es un ensayo que utiliza antígenos inmovilizados en una microplaca multipocillo de poliestireno, los cuales son reconocidos de forma específica por los anticuerpos del hospedador (38). En este caso, para poder observar la formación del inmunocomplejo debido a la presencia de anticuerpos específicos anti-*Trichomonas* en el suero del paciente, se utiliza un segundo anticuerpo marcado con una enzima, llamado conjugado. Este conjugado suele ser IgG de cabra anti-IgG humana (39), y habitualmente se encuentra marcado con peroxidasa o



fosfatasa alcalina. De esta manera, al añadir el sustrato cromógeno, tiene lugar una reacción enzimática que produce color. La absorbancia registrada es directamente proporcional a la cantidad de anticuerpo presente en la muestra (38), permitiendo de esta manera determinar el título del suero.

Los epítomos que los anticuerpos reconocen deben ser específicos de *T. vaginalis*, y no presentar homología con los de otros microorganismos, ni con los de las propias células del hospedador, evitando así la aparición de reacciones cruzadas y falsos positivos (40, 41). Con relación a los antígenos, algunas de las proteínas más inmunogénicas de *T. vaginalis* son la α -actinina, la α -enolasa, la aldolasa y la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (41).

Existe la posibilidad de obtener, de manera recombinante, péptidos sintéticos que contengan la mayor cantidad posible de epítomos, de modo que sean reconocidos por diferentes anticuerpos específicos del hospedador. Normalmente, estos se sintetizan en plásmidos bacterianos, como los de *Escherichia coli* (41). Se busca que los péptidos diseñados sean sintetizados por la bacteria en altas cantidades y fáciles de purificar, evaluando que durante este proceso no se produzcan fenómenos de desnaturalización, ya que podrían llegar a alterar la integridad de la proteína (42). Con el paso del tiempo, estas proteínas quiméricas recombinantes se han ido perfeccionando, con el objetivo de incluir epítomos adicionales y eliminar aquellos que comparten cierta homología con proteínas de otros organismos, aumentando así la sensibilidad de esta técnica para cribar sueros de pacientes (41, 43). La síntesis de proteínas quiméricas recombinantes utilizando plásmidos de bacterias resulta mucho más ventajosa y eficaz que la utilización de células completas o lisados de las mismas: a menudo, las segundas incluyen epítomos comunes a los de otros microorganismos, pudiéndose desencadenar una reacción cruzada (41). Sin embargo, cuando no se dispone de una tecnología tan sofisticada de fabricación de antígenos recombinantes, es común utilizar un lisado de distintas cepas del parásito para realizar el ELISA indirecto y cuantificar la seropositividad de los pacientes. Algunos estudios llevados a cabo a partir de muestras de varones, han mostrado valores de sensibilidad y especificidad del 71,2 y 96,3% respectivamente (39). La muestra más adecuada para la detección de anticuerpos de exposición a *T. vaginalis* es el suero, ya que las IgG se encuentran en mayor porcentaje que en el exudado vaginal, donde según algunos estudios, las IgM ni siquiera se detectan (44). Además, el empleo del suero como muestra permite que esta metodología sea apta para el diagnóstico de la infección en ambos sexos (42). Sin embargo, si lo que se pretende es detectar anticuerpos de tipo IgA, isotipo predominante en secreciones seromucosas, el exudado vaginal y endocervical son muestras más apropiadas (45).

Así, el ELISA indirecto es una de las pruebas más específicas y además permite detectar, tanto casos de infección activa, como una exposición a la misma en el pasado. La obtención de péptidos quiméricos en el laboratorio ofrece ventajas adicionales a esta técnica, debido a que evita el riesgo de que se produzcan reacciones cruzadas cuando se emplean lisados del parásito, aumentando así la especificidad (41). Sin embargo, esta metodología sólo es capaz de detectar una infección pasada relativamente reciente, puesto que los niveles de anticuerpos se vuelven indetectables en torno a los 6-12 meses de la infección (14). Asimismo, se trata de una técnica sofisticada que requiere de personal especializado para su realización, además de un equipamiento de laboratorio especial que puede no estar disponible en algunos ámbitos.

Por otro lado, la técnica de ELISA sándwich utiliza anticuerpos específicos de captura inmovilizados sobre la placa de microtitulación, para la detección de antígenos de *T. vaginalis*. Una vez que esta unión se ha producido, se añade un anticuerpo específico conjugado con una enzima o con biotina (46). Con la adición del sustrato cromógeno, se produce una reacción colorimétrica que es cuantificable, de modo que la absorbancia obtenida es proporcional a la concentración de antígeno en la muestra (38).

Estudios recientes han constatado que este tipo de ELISA posee un 88,9% de sensibilidad y un 97,1% de especificidad en la detección del antígeno de *T. vaginalis*, usando el cultivo como método de referencia (31). Estos valores ya habían sido definidos en estudios previos, en los que se utilizaron anticuerpos monoclonales para detectar un antígeno de superficie del parásito en muestras de exudado vaginal (47). Sin embargo, es necesario considerar que existe una tasa de falsos positivos del 2,9% al comparar esta prueba con el cultivo de dicho tipo de muestra. Este hecho podría deberse a la detección de trofozoítos no viables en la misma, algo que ocurre con menos frecuencia en el cultivo, por centrarse este fundamentalmente en la identificación de organismos viables con motilidad (31).

3.3. Técnicas de inmunofluorescencia

Las técnicas de inmunofluorescencia se usan preferiblemente para llevar a cabo estudios de investigación, más que como prueba diagnóstica. En los últimos años, se ha utilizado con frecuencia la inmunofluorescencia directa (IFD), empleando como conjugado, anticuerpos monoclonales marcados con fluoróforos para detectar antígenos de *T. vaginalis*, como la proteína de adhesión AP33 (48). Además, se recurre habitualmente a la IFD para el estudio de las características morfológicas y metabólicas del parásito, tales como, la organización de los microtúbulos utilizando

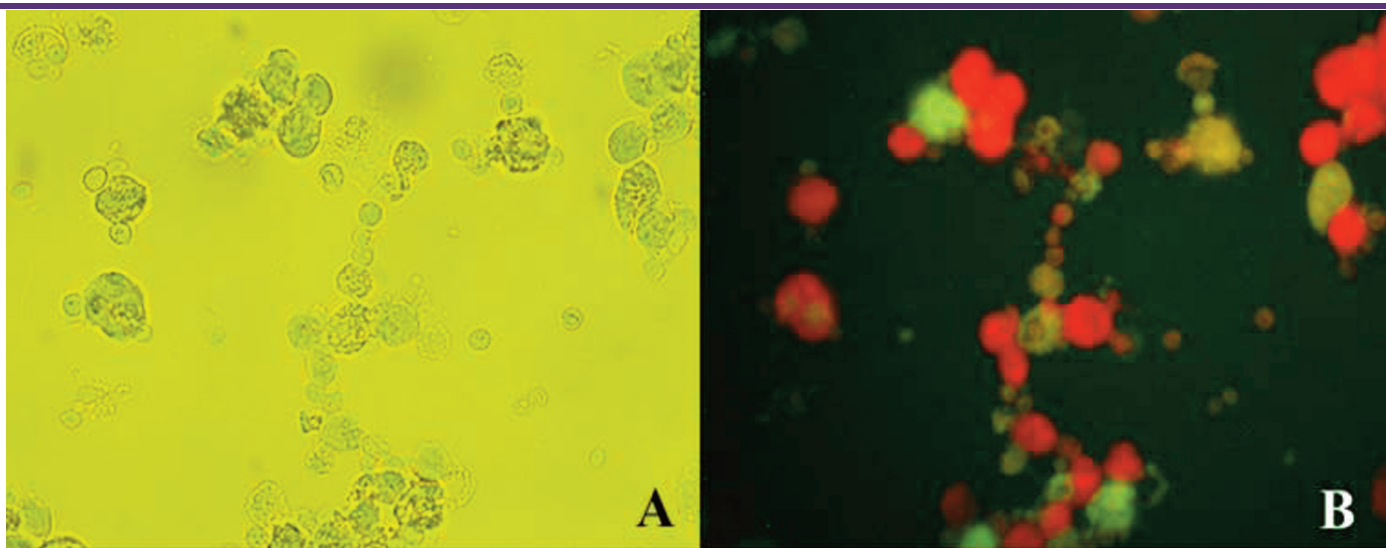


Figura 2. Inmunofluorescencia indirecta de un aislado clínico de *Trichomonas vaginalis* con presencia de virus. Trofozoítos observados mediante microscopía óptica, 400X (A). Misma muestra observada en el microscopio de fluorescencia, 400X (B). Los trofozoítos TVV+ aparecen de color verde tras ser marcados con el anticuerpo monoclonal C20A3 anti-P270, molécula que se expresa en su superficie. Los parásitos que no contienen TVV aparecen de color rojo, al ser teñidos con Azul de Evans.

como conjugado anticuerpos anti-tubulina (49). Recientemente, la aplicación de dicha técnica ha permitido evaluar la presencia de *Trichomonas vaginalis* virus (TVV) en el interior del trofozoíto, mediante la utilización del anticuerpo monoclonal C20A3 dirigido hacia la proteína P270 (50) (Figura 2). Dicha molécula sufre un cambio fenotípico, siendo expresada en la superficie del parásito cuando este presenta TVV (51).

En el diagnóstico de la tricomonosis, se pueden utilizar también técnicas de tinción fluorescente, empleando por ejemplo el naranja de acridina, que pueden alcanzar valores de sensibilidad del 73,5% según algunos estudios (52). En cuanto a la IFD, se trata de una prueba con una sensibilidad superior a la del examen en fresco, alcanzando valores del 96%. Cabe destacar que estas cifras se alcanzan cuando se utiliza como muestra el exudado vaginal de mujeres infectadas únicamente con este parásito, mientras que si la paciente padece de otras ITS este valor decae hasta el 67% (53).

El uso de técnicas de inmunofluorescencia para el diagnóstico de *T. vaginalis* puede ofrecer ciertas ventajas, al ser una prueba muy específica y precisa, proporcionando resultados de fácil interpretación. No obstante, disponer de ella como primera opción para el diagnóstico de rutina puede resultar complicado, por ser bastante sofisticada y requerir de un microscopio de fluorescencia, así como de personal capacitado para su manejo. De esta manera, sería más útil para la confirmación de resultados negativos tras un examen microscópico directo de la muestra o la realización de un cultivo, por ejemplo (54).

3.4. Inmunocromatografía

Como se ha mencionado anteriormente, la mayoría de las pruebas POC que se han desarrollado hasta la fecha son de tipo

inmunocromatografía. Este es el caso del *OSOM[®] Trichomonas test*, un inmunoensayo de flujo lateral capaz de detectar una adhesina de *T. vaginalis* (55). La sensibilidad de este test es del 83-90%, comparable a la de los NAAT (*nucleic acid amplification test*), y su especificidad en muestras de exudado vaginal es excelente, siendo esta superior al 98,8% (Tabla 2). Además, se trata de una prueba sencilla de realizar, siendo posible incluso llevarla a cabo en el propio domicilio del paciente (56).

OSOM[®] Trichomonas test utiliza anticuerpos monoclonales inmovilizados sobre la membrana de nitrocelulosa, que se unen de forma específica al antígeno en cuestión. Esta prueba emplea además otro anticuerpo, conjugado con partículas de color azul, de manera que al formarse el inmunocomplejo, aparece una línea de este color que manifiesta un resultado positivo (Figura 3). Como en cualquier inmunocromatografía, para considerar la prueba válida siempre debe aparecer la línea control, en este caso, de color rojo (57).

4. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Las técnicas moleculares resultan útiles para la detección de aquellos microorganismos que son difíciles de aislar y/o cultivar, y una alternativa esperanzadora para el diagnóstico de aquellos casos en los que la muestra exhibe un escaso número de patógenos (32). Por ello, hoy en día están convirtiéndose en una buena alternativa diagnóstica, debido al aumento de su rapidez y exactitud, así como a su mayor sensibilidad y especificidad (56).

Existen tres tipos de técnicas moleculares: amplificación, hibridación y secuenciación. La última es más empleada en laboratorios de investigación, para identificar y tipificar, mientras que las dos primeras son frecuentemente utilizadas en el diagnóstico



Tabla 1. Ventajas e inconvenientes de las diferentes técnicas de inmunodiagnóstico diseñadas para el diagnóstico de la tricomonosis en muestras humanas.

Tipo de prueba	Nombre comercial (cuando proceda)	Sensibilidad (S) Especificidad (E)	Patógeno(s) que identifica	Ventajas	Inconvenientes
Aglutinación	<i>Kalon® TV latex agglutination test</i> (Kalon Biological)	S: 98,8%, E: 92,1% (35)	<i>T. vaginalis</i>	Rapidez, sencillez, buena relación coste-efectividad	Especificidad peor que examen en fresco y cultivo No permite el diagnóstico en el varón
	Test de Darani y colaboradores	S: 70%, E: 96% (<i>T. vaginalis</i>); S: 80%, E: 90% (<i>C. albicans</i>) (37)	<i>T. vaginalis</i> <i>C. albicans</i>		
ELISA indirecto ^a		S: 71,2—73% E: 96,3% (39)	<i>T. vaginalis</i>	Detección de exposición en el pasado Disponible para varones	Técnica sofisticada
ELISA sándwich		S: 88,9%, E: 97,1% (exudado vaginal) (31)	<i>T. vaginalis</i>	Buenas sensibilidad y especificidad	Detección solo de infección activa
IFD ^b		S: 96% E: no especificada (53)	<i>T. vaginalis</i>	Muy visual, buena sensibilidad	Técnica sofisticada
IC ^c	<i>OSOM® Trichomonas test</i> (Sekisui Diagnostics)	S: 83–90%, E: 98,8% (exudado vaginal) (56)	<i>T. vaginalis</i>	Rapidez, sencillez, buena sensibilidad	No indicado en asintomáticos

a Empleando como antígeno lisado celular. b Inmunofluorescencia directa. c Inmunocromatografía.

de rutina (32). De las tres, la amplificación resulta la mejor opción para el diagnóstico de pacientes asintomáticos, debido a que, en estos casos, las pruebas de hibridación no ofrecen resultados tan satisfactorios (56).

Entre las pruebas diagnósticas que detectan el material genético mediante amplificación, se encuentran los NAAT. Estos muestran una sensibilidad muy alta y, además, no precisan de una etapa de incubación o de conservación del material genético, debido a que no requieren que el microorganismo esté vivo (11). Un ejemplo es *Aptima™ TV Assay*, prueba que en la actualidad se encuentra aprobada tanto por la FDA (*Food Drug Administration*), como por la Unión Europea (11). Este ensayo captura el ARNr de *T. vaginalis* mediante un oligómero específico, para después amplificarlo mediante AMT (amplificación mediada por transcripción). Los amplicones obtenidos se detectan por hibridación con una sonda de ADN marcada por quimioluminiscencia (58). Se trata de una prueba que requiere de personal muy especializado

para su realización. No obstante, es muy sensible y específica, con valores del 88-100% y 98-100%, respectivamente (11). Otro ejemplo es *AmpliVue™ Trichomonas Assay*, prueba que en tan solo 45 minutos obtiene resultados de sensibilidad y especificidad del 100 y 98,2%, respectivamente. En este caso, la técnica de detección es bastante compleja, basada en una amplificación isotérmica dependiente de helicasa, por lo que requiere lisar la preparación e incubarla antes de llevar a cabo la amplificación. La detección es colorimétrica, mediante una técnica de flujo lateral (56).

Existen algunas técnicas de PCR múltiple, como el ensayo *Seeplex® Kit PCR assay*, capaz de detectar *T. vaginalis* junto con otros cinco agentes causales de enfermedades genitourinarias: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*. En cuanto a lo que se refiere a *T. vaginalis*, la sensibilidad es bastante alta si se utiliza junto con un método de extracción previo adecuado (59). En numerosas ocasiones, el paciente padece coinfecciones de estos patógenos, por

Trichomonas vaginalis: diagnosis of a forgotten sexually transmitted infection

Judit E. Méndez, Cristina Fonseca y Alexandra Ibáñez

An. Real Acad. Farm. Vol. 89, nº 2 (2023) - pp. 135-148

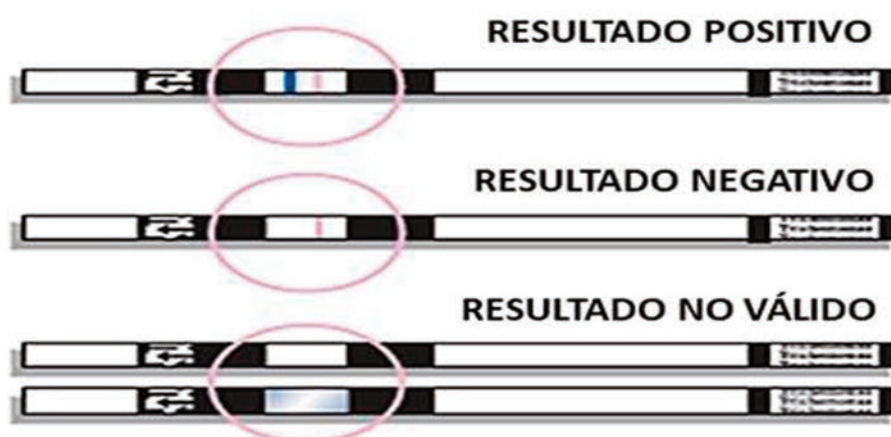


Figura 3. Posibles resultados obtenidos con el test de inmunocromatografía OSOM® Trichomonas test (Sekisui Diagnostics) para la detección de antígenos de *Trichomonas vaginalis*. Fuente: adaptación de la figura propuesta en el Testing Handbook provisto con la prueba diagnóstica.

lo que detectar su presencia de forma conjunta puede suponer una reducción en el gasto de reactivos (59).

Volviendo a los test POC, muchos de ellos son pruebas de diagnóstico molecular. Por ejemplo, *Xpert® TV Assay* se basa en la amplificación del material genético de *T. vaginalis*. En tan solo 90 minutos y de manera automatizada, este ensayo ofrece resultados con una sensibilidad superior al 99% en el caso de muestras de exudado vaginal y endocervical, y del 97,2-99% para muestras de orina en el hombre (28).

Recientemente, se han desarrollado algunas pruebas de hibridación de ácidos nucleicos (NAH) para el diagnóstico de *T. vaginalis*. Este tipo de tecnología detecta una secuencia específica del material genético (ADN o ARN) del parásito, utilizando una sonda complementaria a dicha región, la cual se encuentra marcada radiactivamente, con fluoróforos o de manera química, permitiendo así visualizar la hibridación en caso de que se produzca (32). Entre estas pruebas se encuentra *Affirm™ VPIII*, que permite detectar en un único ensayo el material genético de *T. vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* y *C. albicans*, mediante hibridación por sonda (Figura 4).

Sin embargo, no es la opción más rápida para el diagnóstico, y tampoco muestra una sensibilidad tan alta como la de otras pruebas moleculares (56).

En resumen, las pruebas NAAT presentan muchas ventajas, sobre todo aquellas que son POC, al combinar la excelente sensibilidad de los métodos de diagnóstico molecular, con la rapidez y facilidad de llevarlos a cabo en cualquier ámbito. Los test de amplificación no requieren conservar la muestra previamente para mantener el parásito viable, por lo que su implantación es una muy buena elección para realizar un diagnóstico rápido y sensible (11). Además, este tipo de técnicas son la mejor opción para el diagnóstico de la tricomonosis en el hombre y permiten incluso la detección de casos asintomáticos. De hecho, ambos grupos engloban a un alto porcentaje de la población afectada y suelen pasar desapercibidos, mostrando dichas pruebas valores de sensibilidad muy buenos (29, 56). Cabe destacar que se obtiene un resultado con mayor rapidez que con las técnicas tradicionales, como es el cultivo y, además, permite utilizar no solamente la orina como muestra, sino también semen y otras secreciones del tracto genital (60). De hecho, se ha

Resultados

POSITIVO:



COLORACIÓN AZUL

NEGATIVO:



AUSENCIA DE
COLORACIÓN AZUL

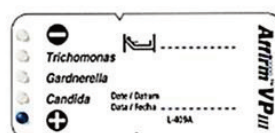
Resultados cualitativos: los resultados positivos pueden ser más claros o más oscuros que el control

Controles

TEST VÁLIDO:

Control positivo = AZUL

Control negativo = SIN COLOR



Consultar el prospecto del test para la interpretación del control trivalente: *Trichomonas*, *Gardnerella*, *Candida*

Figura 4. Resultados y controles del test *Affirm™ VP III* (Beckton Dickinson and Company). Fuente: adaptación de la figura propuesta en el Testing Handbook provisto con la prueba diagnóstica.



Tabla 2. Ventajas e inconvenientes de las diferentes técnicas de diagnóstico molecular diseñadas para el diagnóstico de *Trichomonas vaginalis*.

Tipo de prueba	Nombre comercial (cuando proceda)	Sensibilidad (S) Especificidad (E)	Patógeno(s) que identifica	Ventajas	Inconvenientes
Diagnóstico molecular amplificación NAAT ^a	<i>Aptima™ TV Assay</i> (Hologic)	S: 88—100% E: 98—100% (11)	<i>T. vaginalis</i>	Muy buenas sensibilidad y especificidad	Proceso largo, equipamiento sofisticado, necesidad de personal cualificado
	<i>AmpliVue™ Trichomonas Assay</i> (Quidel)	S: 100%, E: 98,2% (56)	<i>T. vaginalis</i>		
	<i>Seeplex® S TD 6 ACE Detection</i> (Seegene)	Altas	<i>T. vaginalis</i> <i>U. urealyticum</i> <i>M. hominis</i> <i>M. genitalium</i> <i>C. trachomatis</i> <i>N. gonorrhoeae</i>		
Diagnóstico molecular de amplificación POC ^b	<i>Xpert® TV Assay</i> (Cepheid)	S: 99,5—100% (mujer) S: 97,2 % (orina, varón) E: 99,4—99,9% (mujer) E: 99,9 % (orina, varón) (28)	<i>T. vaginalis</i>	Rapidez, sencillez, buena sensibilidad Posibilidad de utilización en hombres	
Diagnóstico molecular hi- bridación	<i>Affirm™ VPIII</i> (Becton Dickinson and Company)	S: 92,8% (Tv) E: 99,9% (Tv), ambos comparados con examen fresco (64)	<i>T. vaginalis</i> <i>C. albicans</i> <i>G. vaginalis</i>	Muy buena especificidad	Proceso largo y complejo, sensibilidad menor que otros test moleculares
Diagnóstico molecular LAMP ^c		Mayor que NAAT (63)	<i>T. vaginalis</i>	Menor límite de detección que la PCR anidada	Muy sensible a contaminación

demonstrado que la combinación de varios tipos de muestra obtenidas en el varón, puede ofrecer mejores valores de sensibilidad (27). Sin embargo, si se decide apostar por una prueba de diagnóstico molecular no POC, la mejor opción es la PCR a tiempo real, la cual no requiere de un procesamiento post-amplificación, y posee un 90,1% de sensibilidad y hasta un 100% de especificidad (27). Una metodología de detección molecular más reciente y que ofrece buenos resultados es la técnica LAMP (*loop-mediated isothermal amplification*). Esta prueba consiste en la amplificación de la región diana deseada, utilizando una ADN polimerasa que trabaja en condiciones isotérmicas, junto con dos parejas distintas de cebadores. La primera pareja señala el sitio de comienzo de la amplificación. La polimerasa desplaza las cadenas a medida que inserta los nuevos

nucleótidos en la síntesis, de forma que la cadena molde original queda por encima formando un “loop” o estructura circular de ADN. Este “loop” sirve a su vez como molde para la síntesis, que se inicia gracias a la segunda pareja de cebadores, originando múltiples copias. Dicha reacción cíclica continúa, consiguiéndose un alto número de copias en un corto periodo de tiempo y una excelente selectividad, gracias a la utilización de los dos pares de cebadores que reconocen la región diana en secuencias distintas (61).

La tecnología LAMP puede utilizarse como método de detección del material genético de *T. vaginalis*. En este caso, la región diana escogida corresponde a la proteína AP65, la cual desempeña una función dual: como adhesina en la unión a las células del hospedador cuando se expresa en la superficie del

parásito, o actuando como enzima málica cuando se localiza en el interior de los hidrogenosomas del trofozoíto (62). Este método presenta una especificidad muy buena debido al uso de los cuatro cebadores que reconocen seis secuencias distintas (61), no existiendo reacciones cruzadas con otros microorganismos como *C. albicans*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli* o *Toxoplasma gondii*, al ser la molécula AP65 una proteína específica de este parásito. Su sensibilidad ha sido comparada también con la de otras técnicas moleculares como la PCR anidada, y autores como Li y colaboradores (63) afirman que es incluso superior, aunque sin especificar valores concretos. Por todos estos motivos, el empleo de la tecnología LAMP puede ofrecer muchas ventajas, ya que no es necesario el uso de un termociclador, los resultados pueden revelarse mediante electroforesis, como en una PCR habitual y no se demora más de una hora en presentarlos (61). Sin embargo, esta tecnología también muestra inconvenientes como, por ejemplo, una extrema sensibilidad a la contaminación con otro material genético. Además, algunos componentes como el SYBR-green -utilizado para la cuantificación del producto amplificado-, así como la presencia de restos de sangre, orina o PBS, pueden ejercer un efecto inhibitorio sobre la amplificación (63).

5. CONCLUSIONES

La infección causada por *Trichomonas vaginalis* es una de las enfermedades de transmisión sexual curables de mayor incidencia en el mundo; sin embargo, las metodologías tradicionales que se usan para su diagnóstico (examen en fresco y cultivo), no son lo suficientemente sensibles y prácticas. Como alternativa, han surgido las pruebas *point of care*, más adecuadas para llevar a cabo cribados en poblaciones de riesgo, mostrando valores de sensibilidad y especificidad excelentes, siendo además sencillas de realizar. En cuanto a las técnicas inmunoenzimáticas disponibles, el ELISA sándwich posee una sensibilidad y especificidad muy buenas para la detección de antígenos, mientras que el ELISA indirecto resulta excelente para identificar exposiciones previas al parásito y diferenciar una infección activa de una pasada que haya ocurrido recientemente. Con respecto al diagnóstico de la tricomonosis en el varón, la mejor opción son las pruebas moleculares, las cuales permiten detectar casos asintomáticos y son compatibles con el tipo de muestra requerida. En concreto, los test POC de amplificación del material genético son la mejor alternativa para el diagnóstico de la tricomonosis en el hombre. Estos ensayos ofrecen diversas ventajas, como es la utilización de distintos tipos de muestra para poder llevarlos a cabo. Cabe destacar la importancia de aquellas pruebas que son capaces de detectar la presencia de varios patógenos, puesto que es frecuente la existencia de coinfecciones en

la población parasitada con *T. vaginalis*. Si se dispone de un método de extracción adecuado, la mejor elección es el kit de PCR múltiple, capaz de identificar hasta cinco microorganismos distintos, con una buena sensibilidad. Sin embargo, si lo que se requiere es una prueba más rápida y menos laboriosa, conviene apostar por las técnicas de aglutinación, algunas de las cuales permiten además detectar simultáneamente antígenos de *Candida* spp. junto con los de *T. vaginalis*.

En definitiva, las nuevas técnicas actualmente disponibles para el diagnóstico de infecciones causadas por *T. vaginalis* han demostrado ser mejores, tanto en términos de sensibilidad como de rapidez, en comparación con los métodos tradicionales de examen en fresco y cultivo de la muestra. Por esta razón, deberían implementarse en los protocolos para el diagnóstico de esta infección de transmisión sexual, con el objetivo de (i) detectar el mayor número de casos posible de manera precoz, incluyendo a los pacientes asintomáticos y varones, (ii) favorecer un comienzo inmediato en la administración de los tratamientos y, en consecuencia, (iii) evitar el riesgo de sufrir complicaciones derivadas de dicha parasitosis.

Abreviaturas

ADN, ácido desoxirribonucleico; AMT, amplificación mediada por transcripción; ARN, ácido ribonucleico; ARNr, ARN ribosómico; CDC, del inglés, *Center for Disease Control and Prevention*; ELISA, del inglés, *enzyme-linked immunosorbent assay*; FDA, del inglés, *Federal Drug Administration*; IFD, inmunofluorescencia directa; IgA, inmunoglobulina A; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; ITS, infección de transmisión sexual; LAMP, del inglés, *loop mediated isothermal amplification*; NAAT, del inglés, *nucleic acid amplification test*; NAH, del inglés, *nucleic acid hybridization*; OMS, Organización Mundial de la Salud; Pap, Papanicolaou; PBS, tampón fosfato salino; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PFOR, piruvato ferredoxin oxidoreductasa; POC, del inglés, *point of care*; SIDA, síndrome de la inmunodeficiencia adquirida; Tv, *Trichomonas vaginalis*; TVV, *Trichomonas vaginalis* virus; TYM, del inglés, *tripticase yeast maltose*.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún tipo de relación comercial o haber recibido financiación alguna para la realización del presente artículo de revisión, que pudiera ocasionar un posible conflicto de interés.



6. REFERENCIAS

1. WHO. More than 1 million new curable sexually transmitted infections every day. Geneva (Switzerland): News release; 6 Jun 2019. Acceso: mayo de 2022. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/06-06-2019-more-than-1-million-new-curable-sexually-transmitted-infections-every-day>.
2. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, Chico RM, Smolak A, Newman L, Gottlieb S, Thwin SS, Broutet N, Taylor MM. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ. 2019;97:548—562.
3. Menezes CB, Frasson AP, Tasca T. Trichomoniasis — are we giving the deserved attention to the most common non-viral sexually transmitted disease worldwide? Microb Cell. 2016;3:404—419.
4. Wiringa AE, Ness RB, Darville T, Beigi RH, Haggerty CL. Trichomonas vaginalis, endometritis and sequelae among women with clinically suspected pelvic inflammatory disease. Sex Transm Infect. 2020;96:436—438.
5. Ibáñez-Escribano A, Gómez-Barrio A. Trichomonas vaginalis: la versatilidad de un parásito tenaz. An Real Acad Farm. 2017;83:10—47.
6. Schwebke JR, Burgess D. Trichomoniasis. Clin Microbiol Rev. 2004;17:794—803.
7. Tachezy J, Makki A, Hrdý I. The hydrogenosome of Trichomonas vaginalis. J Eukaryot Microbiol. 2022:e12922.
8. Carlton JM, Hirt RP, Silva JC, Delcher AL, Schatz M, Zhao Q, Wortman JR, Bidwell SL, Alsmark UC, Besteiro S, Sicheritz-Ponten T, Noel CJ, Dacks JB, Foster PG, Simillion C, Van de Peer Y, Miranda-Saavedra D, Barton GJ, Westrop GD, Müller S, Johnson PJ. Draft genome sequence of the sexually transmitted pathogen Trichomonas vaginalis. Science. 2007;315:207-212.
9. Figueroa-Angulo EE, Rendón-Gandarilla FJ, Puente-Rivera J, Calla-Choque JS, Cárdenas-Guerra RE, Ortega-López J, Quintas-Granados LI, Alvarez-Sánchez ME, Arroyo R. The effects of environmental factors on the virulence of Trichomonas vaginalis. Microbes Infect. 2012;14:1411—1427.
10. Garber GE, Lemchuk-Favel LT, Rousseau G. Effect of beta-estradiol on production of the cell-detaching factor of Trichomonas vaginalis. J Clin Microbiol. 1991;29:1847—1849.
11. Hobbs MM, Seña AC. Modern diagnosis of Trichomonas vaginalis infection. Sex Transm Infect. 2013;89:434—438.
12. Kissinger PJ, Gaydos CA, Seña AC, Scott-McClelland R, Soper D, Secor WE, Legendre D, Workowski KA, Muzny CA. Diagnosis and management of Trichomonas vaginalis: summary of evidence reviewed for the 2021 centers for disease control and prevention sexually transmitted infections treatment guidelines. Clin Infect Dis. 2022;74(Suppl_2):152—161.
13. Fichorova RN. Impact of T. vaginalis infection on innate immune responses and reproductive outcome. J Reprod Immunol. 2009;83:185—189.
14. Cudmore SL, Delgaty KL, Hayward-McClelland SF, Petrin DP, Garber GE. Treatment of infections caused by metronidazole-resistant Trichomonas vaginalis. Clin Microbiol Rev. 2004;17:783—793.
15. Yadav M, Gupta I, Malla N. Kinetics of immunoglobulin G, M, A and IgG subclass responses in experimental intravaginal trichomoniasis: prominence of IgG1 response. Parasite Immunol. 2005;27:461—467.
16. Imam NF, Eassa AH, Shoeib EY, Abo-Raia GY. Antibody isotypes in urethral swabs of symptomatic and asymptomatic men infected with Trichomonas vaginalis. J Egypt Soc Parasitol. 2007;37:977—988.
17. Allsworth JE, Ratner JA, Peipert JF. Trichomoniasis and other sexually transmitted infections: results from the 2001—2004 National Health and Nutrition Examination Surveys. Sex Transm Dis. 2009;36:738—744.
18. Belfort I, Cunha A, Mendes F, Galvão-Moreira LV, Lemos RG, de Lima Costa LH, Monteiro P, Ferreira MB, Dos Santos G, Costa JL, de Sá Ferreira A, Brito L, Brito L, Vidal F, Monteiro S. Trichomonas vaginalis as a risk factor for human papillomavirus: a study with women undergoing cervical cancer screening in a northeast region of Brazil. BMC Womens Health. 2021;21:174.
19. Sorvillo F, Kerndt P. Trichomonas vaginalis and amplification of HIV-1 transmission. Lancet. 1998;351:213—214.
20. Ngobese B, Singh R, Han KSS, Tinarwo P, Mabaso N, Abbai NS. Detection of metronidazole resistance in Trichomonas vaginalis using uncultured vaginal swabs. Parasitol Res. 2022;121:2421—2432.
21. Kissinger P. Trichomonas vaginalis: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues. BMC Infect Dis. 2015;15:307.
22. Koss CA, Baras DC, Lane SD, Aubry L, Marcus M, Markowitz LE, Koumans EH. Investigation of metronidazole use during pregnancy and adverse birth outcomes. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:4800—4805.
23. Marques-Silva M, Lisboa C, Gomes N, Rodrigues AG. Trichomonas vaginalis and growing concern over drug resistance: a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35:2007—2021.
24. Leitsch D, Janssen BD, Kolarich D, Johnson PJ, Duchêne M. Trichomonas vaginalis flavin reductase 1 and its role in metronidazole resistance. Mol Microbiol. 2014;91:198—208.
25. Lin HC, Chu LJ, Huang PJ, Cheng WH, Zheng YH, Huang CY, Hong SW, Chen LC, Lin HA, Wang JY, Chen RM, Lin WN, Tang P, Huang KY. Proteomic signatures of metronidazole-resistant Trichomonas vaginalis reveal novel proteins associated with drug resistance. Parasit Vectors. 2020;13:274.
26. Muzny CA. Why does Trichomonas vaginalis continue to be a “neglected” sexually transmitted infection?. Clin Infect Dis. 2018;67:218—220.



27. Galán Montemayor JC, Lepe Jiménez JA, Otero Guerra L, Serra Pladevall J, Vázquez Valdés F. Procedimientos en Microbiología Clínica. 24a. Diagnóstico micro—biológico de las infecciones de transmisión sexual y otras infecciones genitales. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2018.
28. Van Gerwen OT, Muzny CA. Recent advances in the epidemiology, diagnosis, and management of *Trichomonas vaginalis* infection. *F1000 Res*. 2019;8:1666.
29. Krieger JN. Trichomoniasis in men: old issues and new data. *Sex Transm Dis*. 1995;22:83—96.
30. Seña AC, Miller WC, Hobbs MM, Schwebke JR, Leone PA, Swygard H, Atashili J, Cohen MS. *Trichomonas vaginalis* infection in male sexual partners: implications for diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis*. 2007;44:13—22.
31. Adjei C, Boateng R, Dompreeh A, Okyere B, Owiredo EW. Prevalence and the evaluation of culture, wet mount, and ELISA methods for the diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection among Ghanaian women using urine and vaginal specimens. *Trop Med Health*. 2019;47:33.
32. Muralidhar S. Molecular methods in the laboratory diagnosis of sexually transmitted infections. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2015;36:9—17.
33. Adamson PC, Loeffelholz MJ, Klausner JD. Point-of-Care Testing for Sexually Transmitted Infections: A Review of Recent Developments. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144:1344-1351.
34. Mahmoud A, Sherif NA, Abdella R, El-Genedy AR, El Kateb AY, Askalani AN. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* infection among Egyptian women using culture and latex agglutination: cross-sectional study. *BMC Womens Health*. 2015;15:7.
35. Adu-Sarkodie Y, Opoku BK, Danso KA, Weiss HA, Mabey D. Comparison of latex agglutination, wet preparation and culture for the detection of *Trichomonas vaginalis*. *Sex Transm Infect*. 2004;80:201—203.
36. Darani HY, Ahmadi F, Zabardast N, Yousefi HA, Shirzad H. Development of a latex agglutination test as a simple and rapid method for diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2010;2:63—66.
37. Yousofi-Darani H, Sharafi S, Heidari M, Poor S, Jafari R, Hosseini S. Diagnosis of vaginal candidiasis and *Trichomonas vaginalis* infection by antibody coated latex particles. *J Adv Med Med Res*. 2017;24:1—5.
38. Gan SD, Patel KR. Enzyme immunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay. *J Invest Dermatol*. 2013;133:e12.
39. Kim JH, Moon HS, Kim KS, Hwang HS, Ryu JS, Park SY. Comparison of seropositivity to *Trichomonas vaginalis* between men with prostatic tumor and normal men. *Korean J Parasitol*. 2019;57:21—25.
40. Alderete JF, Neace CJ. Identification, characterization, and synthesis of peptide epitopes and a recombinant six-epitope protein for *Trichomonas vaginalis* serodiagnosis. *Immunotargets Ther*. 2013;2:91—103.
41. Alderete JF. Advancing prevention of STIs by developing specific serodiagnostic targets: *Trichomonas vaginalis* as a model. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:5783.
42. Alderete JF. Epitopes within recombinant α -actinin protein is serodiagnostic target for *Trichomonas vaginalis* sexually transmitted infections. *Heliyon*. 2017;3:e00237.
43. Alderete JF. Recombinant protein of immunogenic metabolic enzyme epitopes of *Trichomonas vaginalis* are common to humans and microorganisms. *Am J Biomed Sci & Res*. 2021;13:630—638.
44. Bedair NH, Ali HZ. Comparison of trichomoniasis diagnosis by microscopic methods and indirect ELISA technique in a sample of Iraqi women. *Iraqi J Sci*. 2020;61:742—748.
45. Street DA, Taylor-Robinson D, Ackers JP, Hanna NF, McMillan A. Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of antibody to *Trichomonas vaginalis* in sera and vaginal secretions. *Br J Vener Dis*. 1982;58:330—333.
46. Watt RM, Philip A, Wos SM, Sam GJ. Rapid assay for immunological detection of *Trichomonas vaginalis*. *J Clin Microbiol*. 1986;24:551—555.
47. Lisi PJ, Dondero RS, Kwiatkowski D, Spence MR, Rein MF, Alderete JF. Monoclonal-antibody-based enzyme-linked immunosorbent assay for *Trichomonas vaginalis*. *J Clin Microbiol*. 1988;26:1684—1686.
48. Zhang Z, Li Y, Wang S, Hao L, Zhu Y, Li H, Song X, Duan Y, Sang Y, Wu P, Li X. The molecular characterization and immunity identification of *Trichomonas vaginalis* adhesion protein 33 (AP33). *Front Microbiol*. 2020;11:1433.
49. Juliano C, Rubino S, Zicconi D, Cappuccinelli P. An immunofluorescent study of the microtubule organization in *Trichomonas vaginalis* using antitubulin antibodies. *J Protozool*. 1986;33:56—59.
50. Bolumburu C, Zamora V, Muñoz-Algarra M, Portero-Azorín F, Escario JA, Ibáñez-Escribano A. Trichomoniasis in a tertiary hospital of Madrid, Spain (2013—2017): prevalence and pregnancy rate, coinfections, metronidazole resistance, and endosymbiosis. *Parasitol Res*. 2020;119:1915—1923.
51. Khoshnan A, Alderete JF. *Trichomonas vaginalis* with a double-stranded RNA virus has upregulated levels of phenotypically variable immunogen mRNA. *J Virol*. 1994;68:4035-4038.
52. Khatoon R, Jahan N, Ahmad S, Khan HM, Rabbani T. Comparison of four diagnostic techniques for detection of *Trichomonas vaginalis* infection in females attending tertiary care hospital of North India. *Indian J Pathol Microbiol*. 2015;58:36—39.



53. Bickley LS, Krisher KK, Punsalang A Jr, Trupe MA, Reichman RC, Menegus MA. Comparison of direct fluorescent antibody, acridine orange, wet mount, and culture for detection of *Trichomonas vaginalis* in women attending a public sexually transmitted diseases clinic. *Sex Transm Dis.* 1989;16:127 — 131.
54. Smith RF. Detection of *Trichomonas vaginalis* in vaginal specimens by direct immunofluorescence assay. *J Clin Microbiol.* 1986;24:1107 — 1108.
55. Alderete JF. *Trichomonas vaginalis*, reproductive health, and a minority scientist's experiences. *Biol Reprod.* 2011;85(Suppl_1):96.
56. Gaydos CA, Klausner JD, Pai NP, Kelly H, Coltart C, Peeling RW. Rapid and point-of-care tests for the diagnosis of *Trichomonas vaginalis* in women and men. *Sex Transm Infect.* 2017;93:31 — 35.
57. Sekisui Diagnostics. Training lesson of OSOM® *Trichomonas* IFU. Sekisui Diagnostics; 2023. Acceso: mayo de 2023. Disponible en: https://sekisuidiagnostics.com/wp-content/uploads/2023/01/3084-2_OSOM-Trich-181_IFU.pdf.
58. Hologic. Aptima™ *Trichomonas vaginalis* assay. Hologic; 2017. Acceso: mayo de 2022. Disponible en: https://www.hologic.com/sites/default/files/package-insert/503684-IFU-PI_002_01.pdf.
59. Noh CS, Kim SS, Park SY, Moon HS, Kong Y, Ryu JS. Comparison of two PCR assays for *Trichomonas vaginalis*. *Korean J Parasitol.* 2019;57:27 — 31.
60. Dalimi A, Payameni S. *Trichomonas vaginalis* infection in men with high-risk sexual behaviors. *Iran J Parasitol.* 2021;16:411 — 417.
61. Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, Yonekawa T, Watanabe K, Amino N, Hase T. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res.* 2000;28:E63.
62. Garcia AF, Alderete J. Characterization of the *Trichomonas vaginalis* surface-associated AP65 and binding domain interacting with trichomonads and host cells. *BMC Microbiol.* 2007;7:116.
63. Li Y, Wang S, Li H, Song X, Zhang H, Duan Y, Luo C, Wang B, Ji S, Xie Q, Zhang Z. Development of a convenient detection method for *Trichomonas vaginalis* based on loop-mediated isothermal amplification targeting adhesion protein 65. *BMC Infect Dis.* 2020;20:319.
64. Becton Dickinson and Company. Affirm™ VPIII Microbial identification test. Sparks, MD, USA; 2017. Acceso: octubre de 2022. Disponible en: <https://www.bd.com/resource.aspx?IDX=14055>.

Si desea citar nuestro artículo:

***Trichomonas vaginalis*: diagnóstico de una infección de transmisión sexual olvidada**

Judit Ester Méndez Izquierdo, Cristina Fonseca Berzal
y Alexandra Ibáñez Escribano
An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 89. nº2 (2023) · pp. 135-148
DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.02.01>

INFLUENCIA DEL CONSUMO CRÓNICO DE ESTATINAS EN EL ESTADO DE HIDRATACIÓN DE PERSONAS MAYORES

INFLUENCE OF CHRONIC STATIN USE ON THE HYDRATION STATUS OF OLDER PEOPLE

Sara López-Oliva, Ana M. Puga, Carmela Maza-Albarrán, Ana Montero-Bravo, María de Lourdes Samaniego-Vaesken, Mar Ruperto, Teresa Partearroyo, Gregorio Varela-Moreiras

Grupo USP-CEU de Excelencia "Nutrición Para la Vida (Nutrition for Life)", Ref: E02/0720, Departamento de Ciencias Farmacéuticas y de la Salud, Facultad de Farmacia, Universidad San Pablo-CEU, CEU Universities, 28660 Boadilla del Monte, Spain

corresponding author: anapuga.azcarate@gmail.com

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Premio del Consejo Gral. de Col. Of. de Farmacéuticos del Concurso Científico de la RANF 2022

RESUMEN

Introducción: Las personas de edad avanzada en tratamiento crónico con fármacos son uno de los grupos de población con mayor riesgo de desarrollar alteraciones en el estado de hidratación. Uno de los fármacos más consumidos por este grupo de población y que pueden desencadenar la aparición de deshidratación son las estatinas. Sin embargo, hasta la fecha, estas interacciones no se han estudiado en profundidad.

Objetivo: El objetivo del presente estudio fue evaluar la influencia del consumo crónico de estatinas sobre el estado de hidratación en personas de edad avanzada que acuden a la farmacia comunitaria.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio de casos y controles en voluntarios de edades comprendidas entre los 60 y 79 años residentes en Madrid, consumidores crónicos de estatinas (casos) y pacientes del mismo rango de edad, no consumidores de fármacos de forma crónica (controles).

Resultados: El análisis de los datos generales de la población revelaron una elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad, así como un elevado porcentaje de grasa corporal. Por su parte, el análisis de orina evidenció un mejor estado de hidratación de las mujeres frente a los hombres. Respecto al efecto de las estatinas en el estado de hidratación, se observó que los distintos parámetros analizados de los pacientes en tratamiento crónico con estatinas eran indicativos de deshidratación, frente al adecuado estado de hidratación de los pacientes sin tratamiento. Estos resultados se confirmaron con el análisis de la prevalencia de deshidratación en los distintos grupos.

Conclusiones: Se concluye del presente estudio la importancia de monitorizar el consumo crónico de fármacos, como las estatinas, en las personas de edad avanzada, para evitar el desarrollo de patologías, incluyendo la aparición de deshidratación y sus complicaciones asociadas. Los farmacéuticos comunitarios como profesionales expertos en el medicamento son los profesionales más idóneos para llevar a cabo este seguimiento.

ABSTRACT

Introduction: Elderly people on chronic drug treatment are one of the population groups with the highest risk of developing alterations in hydration status. One of the drugs most consumed by this population group and that can trigger the onset of dehydration are statins. However, up to date, these interactions have not been studied in depth.

Objective: The objective of this study was to evaluate the influence of chronic statin consumption on hydration status in elderly people attending the community pharmacy.

Methods: A case-control study was conducted in volunteers aged between 60 and 79 years living in Madrid, chronic statin users (cases) and patients of the same age range, non-users of statin drugs. chronic form (controls).

Results: Analysis of general population data revealed a high prevalence of overweight and obesity, as well as a high percentage of body fat. On the other hand, the urinalysis showed a better hydration status of women compared to men. Regarding the effect of statins on hydration status, it was observed that the different parameters analyzed in patients on chronic statin treatment were indicative of dehydration, compared to the adequate hydration status of patients without treatment. These results were confirmed by analyzing the prevalence of dehydration in the different groups.

Conclusions: The importance of monitoring the chronic consumption of drugs, such as statins, in the elderly, to avoid the development of pathologies, including the appearance of dehydration and its associated complications, is concluded from the present study. Community pharmacists as expert professionals in the medication are the most suitable professionals to carry out this follow-up.

Palabras Clave:

interacciones fármaco-nutriente
agua
deshidratación
estatinas
atención farmacéutica
farmacia asistencial
envejecimiento saludable

Keywords:

drug-nutrient interactions
water
dehydration
statins
pharmaceutical care
health care pharmacy
healthy aging



1. INTRODUCCIÓN

La mejora en la calidad de vida en los últimos años en nuestro país ha dado lugar a una mayor esperanza de vida y longevidad de la población española (1). Sin embargo, según datos proporcionados por la Encuesta Europea de Salud en España del Instituto Nacional de Estadística (INE) en 2020 (2), un 78,2% de hombres y un 85,2% de mujeres con edades comprendidas entre los 65 y 75 años presentaban algún problema de salud crónico, siendo este uno de los factores que contribuye en mayor medida al elevado consumo de fármacos en este grupo poblacional. Los problemas de salud crónicos más frecuentes de los españoles, que por tanto requieren medicación para su control, son hipertensión arterial (19%), hipercolesterolemia (15,3%), osteoartritis (14,4%), dolor lumbar (13,7%), dolor de cuello (11,3%), alergias (10,8%), varices (7,6%), diabetes (7,5%), migrañas (6,8%), ansiedad crónica (5,7%) y depresión (5,3%) (2). Una de las principales consecuencias del consumo crónico de fármacos es la aparición de interacciones, no solamente entre fármacos, sino entre fármacos y nutrientes. Estas últimas, son efectos inesperados, no siempre adversos o negativos, que aparecen como consecuencia del consumo simultáneo de alimentos y medicamentos. Los grupos de población con mayor riesgo de desarrollar interacciones entre fármacos y nutrientes son las personas que se automedican, las personas en tratamiento crónico y/o polimedicadas, las personas con regímenes alimentarios especiales y, especialmente, las personas de edad avanzada.

Las estatinas son un grupo de fármacos hipolipemiantes que mejoran el perfil lipídico, disminuyendo el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares. Son ampliamente utilizados para el tratamiento de la hipercolesterolemia (3), una enfermedad crónica cuya prevalencia ha aumentado de manera importante en los últimos años (2). Las estatinas más consumidas en España, según un informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), son la atorvastatina y la simvastatina, que representan el 56,49% y el 23,79% del total de estatinas consumidos (3).

Por otro lado, el agua es el más esencial de los nutrientes, pero, sin embargo, no siempre se le presta la atención que merece al hablar de alimentación equilibrada o al emitir un consejo dietético-nutricional. Las necesidades nutricionales de agua se ven influenciadas por distintas situaciones, como la actividad física, las condiciones climáticas, los componentes de la dieta e, incluso, el consumo de fármacos o los excipientes empleados en su formulación (4, 5). Todos estos factores no son siempre constantes y pueden sufrir muchas variaciones, lo cual hace especialmente difícil el poder establecer claramente cuáles son las necesidades diarias concretas

individuales (6). Además, los requerimientos nutricionales de agua también vienen determinados por la edad, el sexo, el peso corporal o el estado de salud, puesto que algunas patologías demandan una mayor ingesta de agua (7). Todo lo anterior supone, sin duda, que sea necesario avanzar hacia el concepto y aplicación de la denominada *hidratación de precisión*. En cualquier caso, de acuerdo con la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), para asegurar un buen estado de hidratación que permita el correcto funcionamiento del organismo son necesarios 2,5 L/día de agua para los hombres y 2 L/día en el caso de las mujeres (8). Las principales fuentes de agua para el organismo son el agua de bebida y otras bebidas, además de la aportada por distintos alimentos sólidos, en especial por las frutas y las verduras. En general, la EFSA recomienda que alrededor del 75-80% del agua proceda del agua y otras bebidas, y que los alimentos aporten el 20-25% restante (8), si bien, estos porcentajes dependen también de las costumbres y hábitos alimentarios propios de cada país (9). De acuerdo con los resultados del estudio ANIBES, encuesta representativa sobre los hábitos de consumo de alimentos y bebidas en población española, los hombres con edades comprendidas entre los 18 y 75 años consumen un 33% menos de agua respecto a los valores marcados por la EFSA mientras que, las mujeres de ese mismo rango de edad, un 21% menos. Estos datos se acentúan con la edad, ya que las personas de edad avanzada, con edades comprendidas entre los 65 y 75 años, ingieren de media 1 L agua/día menos que lo que indican las recomendaciones, en el caso de los hombres, y 1,02 L agua/día menos en el caso de las mujeres, es decir, un 40% y un 50% de las ingestas diarias recomendadas, respectivamente (10). En este sentido, hay que tener en cuenta que las personas de edad avanzada suelen tener disminuida la sensación de sed y se sacian tras ingerir una menor cantidad de agua, lo que da lugar a una menor ingesta de líquidos. Además, en este grupo de población, suelen aparecer problemas de incontinencia, así como necesidad de orinar con más frecuencia (11), lo que lleva frecuentemente a evitar la ingesta de líquidos. Hay que tener en cuenta que bajas ingestas de agua inducen la liberación de la hormona antidiurética, conocida también como hormona arginina vasopresina, con la finalidad de mantener el equilibrio osmótico del cuerpo. Altas concentraciones crónicas de esta hormona han sido relacionadas con algunas alteraciones cardiovasculares, patología renal, obesidad, cáncer y enfermedades metabólicas relacionadas con el metabolismo de la glucosa, como el síndrome metabólico o la diabetes mellitus tipo 2. Por otro lado, un elevado consumo de agua en población sana se relaciona con menor riesgo de enfermedad renal (6).

El estado de hidratación puede ser evaluado mediante distintos métodos, si bien hasta la fecha no se ha establecido cual



es el *gold standard* (12), lo cual hace que sea necesario el uso combinado de distintas metodologías para su evaluación. Una de las más empleadas es la determinación de un parámetro conocido como balance hídrico, calculado mediante la diferencia entre el agua total ingerida y el agua total eliminada a través de distintos mecanismos corporales (orina, heces, exhalación y sudor) (9, 13). Cuando la cantidad de agua ingerida supera a la eliminada, el balance hídrico adquiere signo positivo, mientras que, si ocurre lo contrario, el balance es negativo. La situación ideal es aquella en la cual existe un equilibrio entre la ingesta y la eliminación de agua, en lo que se conoce como estado de euhidratación (13). Balances hídricos negativos son indicativos de deshidratación, siendo las personas de edad avanzada, junto con los niños, los grupos de población más vulnerables de padecer deshidratación (14). Además, es posible evaluar también el estado de hidratación mediante la determinación de la osmolalidad plasmática, el análisis por activación neutrónica o la impedancia bioeléctrica (BIA), además de otras como el volumen de orina producido en 24 horas, variaciones de peso corporal o el color de la orina y su gravedad específica (13).

La BIA es una técnica que mide la resistencia del agua y otros fluidos cuando una corriente eléctrica de baja frecuencia atraviesa el cuerpo, y, a partir de fórmulas específicas, permite calcular el volumen de agua corporal total (7). Esta tecnología ha avanzado con el paso del tiempo hacia dos metodologías: la espectroscopia de impedancia bioeléctrica y el análisis vectorial por bioimpedancia monofrecuencia. Ambos son considerados en la actualidad como los métodos de referencia para la valoración del estado de hidratación (7).

En los últimos años, ha aumentado el interés por el estudio de las interacciones entre el consumo crónico de fármacos y el estado de hidratación, especialmente en las personas de edad avanzada. Así, los datos de un estudio piloto realizado en farmacia comunitaria de Pontevedra han demostrado la existencia de correlaciones entre el consumo crónico de determinados fármacos (metformina, corticoides y diuréticos) y la aparición de deshidratación en personas de edad avanzada. Este estudio demostró, además, que el signo de las interacciones variaba en función de la vía de administración de estos medicamentos, lo que se relacionó con las diferencias en la biodisponibilidad de los fármacos cuando estos se administraban por vía oral frente a su administración vía pulmonar (5). Además, de acuerdo con una revisión bibliográfica recientemente publicada, los fármacos pueden inducir deshidratación mediante cuatro mecanismos: a) disminución de la sensación de sed con la consecuente disminución en la ingesta de líquidos; b) incremento de la eliminación de líquido a través de la orina, el sudor o las heces; c) alteración de la termorregulación a nivel central y d) disminución del apetito. Esta

revisión bibliográfica señala, asimismo, que la evidencia científica disponible hasta la fecha parece sugerir que la afectación del estado de hidratación depende, no solo del principio activo, sino también de los excipientes empleados en el desarrollo de la forma farmacéutica (4). Concretamente, respecto a las estatinas, varios estudios han demostrado que estos fármacos pueden producir inflamación del colon, dando lugar a una situación conocida como colitis microscópica caracterizada por fuertes diarreas persistentes (15, 16), lo que podría dar lugar potencialmente a la aparición de deshidratación.

En base a todo lo anteriormente expuesto, el objetivo del presente trabajo de investigación fue evaluar la influencia del consumo crónico de estatinas en el estado de hidratación de personas de edad avanzada desde la farmacia comunitaria. Hasta donde sabemos, es la primera vez que se lleva a cabo un estudio que trata de dilucidar la influencia del consumo crónico de estos fármacos en el estado de hidratación de una muestra de población española de edad avanzada. Además, para una mayor precisión de los resultados obtenidos, el análisis del estado de hidratación se llevó a cabo de manera holística, valorando no solamente el balance hídrico sino también la composición corporal de los voluntarios, así como la determinación de distintos parámetros bioquímicos en orina.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Selección de voluntarios

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles seleccionando a pacientes que acudían a distintas farmacias comunitarias de Madrid. Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: (1) personas entre 60 y 79 años; (2) mental y físicamente sanos; y (3) consumidores crónicos de estatinas (casos) o no consumidoras de ningún fármaco (controles). Como criterios de exclusión se consideraron: (1) padecer enfermedades renales, relacionadas con el tracto urinario o con el estado de hidratación; (2) padecer episodios de fiebre, vómitos o diarrea durante el periodo de recolección de datos; (3) estar en tratamiento con fármacos que pudieran estar relacionados con alguna alteración del balance hídrico no objeto del estudio; y (4) portadores de dispositivos médicos que impidan el análisis de la composición corporal, como marcapasos. A todos los voluntarios se les explicó el objetivo del estudio, se les citó un día para la realización de las pruebas y se les entregó un documento en el cual se detallaba en qué consistía el estudio, información de las pruebas que se les iban a realizar e instrucciones y aclaraciones sobre cómo debían realizarlas. Todos los participantes cumplimentaron y firmaron el consentimiento informado. Además, todos los datos recopilados fueron tratados de



forma confidencial de manera que sólo los investigadores del estudio tuvieron acceso a los mismos. El diseño y la realización del estudio fue aprobado por el Comité de Ética correspondiente (Código de aprobación 234/17/06). Además, el estudio se realizó de acuerdo con los criterios formulados en la Declaración de Helsinki para estudios de investigación en seres humanos.

2.2. Cuestionarios

A los participantes del estudio se le aplicó un cuestionario de hidratación previamente validado para población española (17), el cual constaba de los siguientes apartados: (1) datos personales, (2) historia de salud, (3) hábitos de hidratación, (4) cuestionario de frecuencia de consumo de bebidas y alimentos, (5) eliminación de líquidos y (6) tratamiento farmacológico.

2.3. Análisis de los cuestionarios

2.3.1. Estimación del agua ingerida

Para estimar el agua total ingerida por los participantes, se tuvo en cuenta el agua de bebida, el agua procedente de otras bebidas y el agua aportada por los alimentos. Para calcular el agua procedente de los alimentos se estableció una relación entre la cantidad de alimento consumida y la frecuencia, teniendo en cuenta la porción comestible y la cantidad de agua aportada al organismo. Estos dos últimos valores se obtuvieron a partir de los datos recogidos en las Tablas de Composición de Alimentos de Moreiras y colaboradores (18).

2.3.2. Estimación del agua perdida por orina

Para la estimación de la pérdida de agua a través de la orina, se tuvo en cuenta la cantidad de veces que los participantes orinaban al día y se estableció una escala de cinco puntos: (1) 1 vez/día, (2) 2-4 veces/día, (3) 5-7 veces/día, (4) 8-10 veces/día y (5) > 10 veces/día. Se determinó la siguiente correspondencia: (1) 750 ml/día, (2) 1187,5 ml/día, (3) 1625 ml/día, (4) 2062,5 ml/día y (5) 2500 ml/día (19).

2.3.3. Estimación del agua perdida por heces

Para la estimación de la pérdida de agua a través de las heces se tuvo en cuenta la cantidad de veces que los participantes defecaban a la semana y se estableció una escala de cinco puntos: (1) ≥ 1 vez/día, (2) 5-6 veces/semana, (3) 3-4 veces/semana, (4) 1-2 veces/semana y (5) < 1 vez/cada 10 días. Se determinó la siguiente correspondencia: (1) 150 ml/día, (2) 131,25 ml/día, (3) 112,5 ml/día, (4) 93,75 ml/día y (5) 75 ml/día (19).

2.3.4. Estimación del agua total eliminada

La cantidad total de agua eliminada calculó mediante el sumatorio de los datos de las pérdidas de agua a través de orina, de heces y de sudor.

2.3.5. Cálculo del balance hídrico

El balance hídrico se calculó mediante la diferencia entre la cantidad total de agua ingerida y la cantidad total de agua eliminada.

2.4. Análisis de la composición corporal

Para poder realizar el análisis de forma estandarizada y protocolizada, los pacientes acudieron a la farmacia comunitaria en ayunas, sin haber consumido ningún tipo de líquido 4 horas antes de las pruebas y sin realizar ejercicio físico el día anterior. El peso fue determinado con una balanza digital con una precisión de 200 gramos (SECATM 876) y para la talla se utilizó un estadiómetro de pared con una precisión de 0,1 cm (SECATM 222). Estas mediciones se realizaron siguiendo los estándares de la Sociedad Internacional para el Avance de la Kineantropometría (ISAK). El perímetro de la cintura y la cadera fue medido con una cinta antropométrica de acero flexible de 2 m de largo y 6 mm de ancho Cescorf (Cescorf, Porto Alegre, Brasil). La cintura se midió en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca, mientras que la cadera fue medida en la zona más ancha del glúteo.

Con los datos de peso y talla se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC) (Ecuación 1). Los datos obtenidos se clasificaron de acuerdo con los valores de referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como: $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$, bajo peso; $18,5 \text{ kg/m}^2 < IMC < 24,9 \text{ kg/m}^2$, normopeso; $25 \text{ kg/m}^2 < IMC < 29,9 \text{ kg/m}^2$, sobrepeso; y $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, obesidad (20).

$$IMC = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{talla (m)}^2} \quad \text{Ecuación 1}$$

El análisis de la composición corporal (masa grasa, masa magra, masa magra seca y agua corporal total) fue medido mediante BIA (Bodystat[®] 1500MDD). La prueba se realizó en condiciones controladas y estandarizadas, con los participantes en ayunas (tanto de líquidos como de sólidos), sin practicar actividad física intensa en las 24 horas previas, en decúbito supino con la colocación correcta de los electrodos.

2.5. Análisis de orina

Los participantes recibieron un contenedor de orina de 24 horas, en el cual debían recoger la orina del día anterior a la realización de la prueba. Los voluntarios debían descartar la primera orina de la mañana y, a partir de ahí, recoger toda la orina del día, incluida la primera orina de la mañana del día siguiente. Las muestras fueron conservadas a una temperatura adecuada (4°C) hasta su llegada al laboratorio. El volumen de orina total recogido

durante 24 horas se determinó con una probeta graduada. El color de la orina se determinó con la escala colorimétrica de Armstrong, con rangos del 1 al 8 (21). Se establecieron los siguientes puntos de corte: bien hidratado, color igual o inferior a 3; moderadamente deshidratados, color entre 4 y 6; deshidratado, resultado superior a 6.

Los parámetros bioquímicos de la orina (concentración de leucocitos, nitritos, urobilinógeno, proteínas, cuerpos cetónicos, bilirrubina y glucosa, así como presencia/ausencia de sangre) se determinaron mediante el empleo de tiras reactivas URIN-10[®] (Spinreact S.A., Gerona, España).

La gravedad específica de la orina y el porcentaje de sólidos totales se analizaron con un refractómetro digital portátil (Misco PA202x Custom Palm Abbe Dual Scale Digital Refractometer). Se establecieron dos puntos de corte: bien hidratado con resultados de gravedad específica entre 1,002 y 1,009 g/L; deshidratado con resultado superior a 1,010 g/L (19).

Finalmente, el pH de la orina se determinó con un pH-metro, estableciéndose dos puntos de corte: hidratado para pH mayor o igual a 5,5 y deshidratado para pH menor a 5,5 (12).

2.6. Análisis estadístico

Los resultados se presentan como mediana y rango intercuartílico. Las diferencias entre las variables se evaluaron con la prueba Mann-Whitney. Las diferencias en las variables categóricas se calcularon mediante la prueba χ^2 de Pearson. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE.UU.).

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se seleccionaron un total de 40 voluntarios con edades comprendidas entre los 60 y 79 años. Tal y como se muestra en la Figura 1, el 62,5% de la población analizada fueron mujeres ($n=25$), frente al 37,5%, hombres ($n=15$). La edad promedio de los hombres fue 68,0 años (r: 61,0-72,0) años mientras que en las mujeres fue de 64,0 (r: 62,5-72,5) años.

3.1. Datos antropométricos

En una primera etapa del trabajo se llevó a cabo un análisis general de la muestra de población, sin considerar el consumo de fármacos. Los datos antropométricos de la población estudiada estratificada por sexo se recogen en la Tabla 1. Al comparar los resultados, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos en todos los parámetros, a excepción del IMC.

Tanto el peso como la talla de los voluntarios fueron mayores en los hombres que en las mujeres. Respecto a la grasa corporal, los datos promedio del porcentaje de grasa corporal fueron significativamente mayores en las mujeres que en los hombres (44,8% vs. 33,3%, $p < 0,001$), siendo valores en ambos casos mayores a los recomendados (12-20% para los hombres adultos y 20-30% para las mujeres adultas) (22). Por otro lado, los valores de masa magra fueron significativamente mayores en los hombres que en las mujeres ($p < 0,001$).

Con respecto al agua corporal total, como hemos comentado con anterioridad, el rango óptimo de valores es muy amplio, entre el 45% y el 75% del total (23). En la muestra estudiada, los valores promedio fueron significativamente mayores

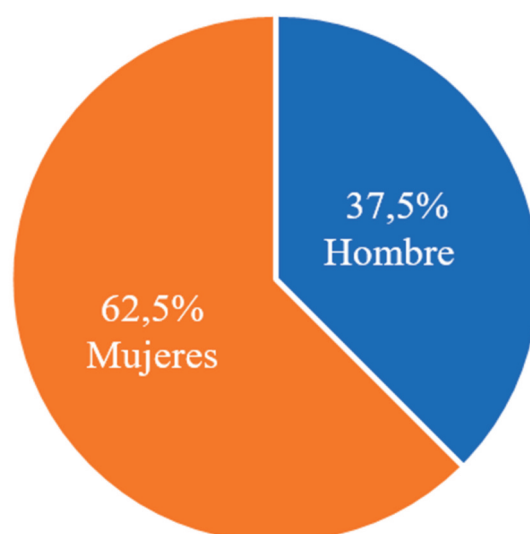


Figura 1. Distribución de la muestra en función del sexo



Tabla 1. Datos generales y antropométricos de los participantes en el estudio

Variables	Hombres (n=15)	Mujeres (n=25)	p valores
Peso (kg)	77,4 (70,9-84,5)	68 (64,4-72,7)	0.005
Talla (cm)	168,0 (166,0-177,0)	159,0 (153,0-165,0)	0
IMC (kg/m ²)	27,9 (25,4-29,3)	27,2 (24,8-30,7)	0.847
Grasa corporal (%)	33,3 (31,3-36,0)	44,8 (42,8-51,0)	0
Grasa corporal (kg)	25,0 (23,3-29,4)	32,2 (27,6-37,5)	0.007
Cintura (cm)	99 (92,0-104,0)	91 (80,7-96,6)	0.007
Masa magra (kg)	50,1 (45,6-57,5)	36,8 (32,9-39,8)	0
Masa magra seca (kg)	12,6 (9,6-16,8)	7 (5,5-8,8)	0
Agua corporal total (L)	37,8 (35,2-40,7)	29,4 (27,4-31,1)	0
Agua corporal total (%)	48,8 (45,3-51,4)	42,8 (40,9-45,4)	0.001

IMC: Índice de Masa Corporal. Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico)

en los hombres que en las mujeres (48,8% vs. 42,8%, $p < 0,001$). Este parámetro, según hemos visto anteriormente en la Introducción, está muy relacionado con la edad y la masa muscular de modo que, el envejecimiento conlleva pérdida de masa muscular y, en consecuencia, disminuye la cantidad de agua del organismo (24).

Además, se determinó el perímetro de cintura como parámetro indicativo de la distribución de grasa abdominal, muy relacionado con el riesgo de sufrir infarto agudo de miocardio y muerte prematura. De acuerdo con las recomendaciones de la OMS, el perímetro de la cintura debe ser menor a 102 y 88 cm, en los hombres y mujeres, respectivamente (25). De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, el perímetro de cintura de los hombres (99 cm) era significativamente mayor que el de las mujeres (91 cm, $p = 0,007$). Sin embargo, teniendo en cuentas los datos de referencia establecidos por la OMS, las mujeres de la muestra presentaban valores superiores a los recomendados, indicativos de obesidad abdominal y riesgo cardiovascular y los hombres no.

Finalmente, respecto al IMC, de acuerdo con la clasificación de la OMS (26), los datos promedio tanto de los hombres (IMC = 27,9 kg/m²) como de las mujeres (IMC = 27,9 kg/m²) participantes en el estudio eran indicativos de sobrepeso ($25 < \text{IMC} < 30$

kg/m²). La prevalencia de normopeso, sobrepeso y obesidad de la muestra se comparó con los datos disponibles de la población española (Figura 2). De acuerdo con los resultados de nuestro estudio (Figura 2A), se observó una prevalencia de normopeso y obesidad del 25% y de sobrepeso del 50%. Al estratificar por sexos, la prevalencia de sobrepeso fue mayor en los hombres, con valores del 60%, respecto a las mujeres, cuya prevalencia de sobrepeso fue del 44%. Además, el 28% de las mujeres de la muestra presentaban obesidad, frente al 20% de los hombres, mientras que el 20% de los hombres y el 28% de las mujeres presentaba normopeso. Datos del estudio ANIBES (27) (Figura 2B) indicaron que la prevalencia de sobrepeso en población española adulta entre 65 y 75 años es del 46,6%, frente a una prevalencia de obesidad del 26,8%. Por su parte, datos recogidos por la Encuesta Europea de Salud en España del INE (2) (Figura 2C) evidenciaron una prevalencia de obesidad del 16% y 37,8% de sobrepeso en la población adulta española. Por su parte, los datos aportados por el estudio ENPE (28) (Figura 2D) difieren un poco respecto a los anteriores, recogiendo una prevalencia del 35,6% y del 44,4% de obesidad y sobrepeso, respectivamente.

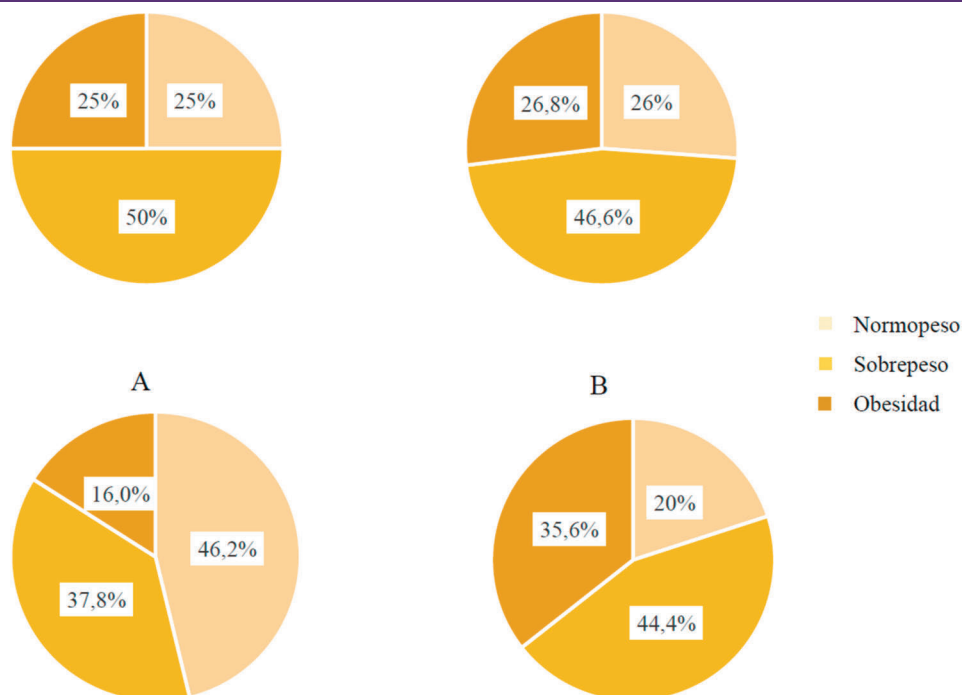


Figura 2. Prevalencia de normopeso ($IMC=18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) y obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) entre los voluntarios del estudio (A), del estudio ANIBES (B), del Instituto Nacional de Estadística (C) y del estudio ENPE (D).

3.2. Consumo, eliminación de agua y balance hídrico

A continuación, se analizaron los datos de consumo y eliminación de agua y el balance hídrico de la población objeto de estudio (Tabla 2). De acuerdo con los resultados obtenidos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los hombres y las mujeres participantes en el estudio.

Los resultados del estudio mostraron que la ingesta de agua total fue 2,62 L/día en el caso de los hombres y 2,74 L/día en las mujeres. Como ya se ha comentado anteriormente, la EFSA recomienda un consumo de 2,5 L/día para hombres y 2 L/día para mujeres para asegurar el correcto funcionamiento del organismo

(8). Los resultados obtenidos en el estudio señalan que los participantes superaban las recomendaciones establecidas. Estos resultados difieren de los datos del estudio ANIBES, de acuerdo con el consumo medio de agua de la población española con edades comprendidas entre 65 y 75 años era de 1,00 L/día en los hombres y 1,02 L en las mujeres, aproximadamente un 40% y un 50% de las ingestas de agua recomendadas por la EFSA para hombres y mujeres, respectivamente (10). Además, la EFSA recomienda que el 80% de la ingesta total de agua proceda de las bebidas y que el 20% restante proceda de alimentos sólidos. En la Figura 3 se observa la proporción en la que contribuyen las distintas fuentes de

Tabla 2. Datos de consumo de agua, eliminación de agua y balance hídrico de los participantes en el estudio.

	Hombres (n=15)	Mujeres (n=25)	p valor
Agua de bebidas (L/día)	1,99 (1,24-2,53)	1,99 (1,45-2,20)	0.679
Agua de alimentos (L/día)	0,81 (0,50-1,10)	0,9 (0,63-1,19)	0.543
Agua total ingerida (L/día)	2,62 (2,05-3,64)	2,74 (2,28-3,14)	0.934
Agua total eliminada (L/día)	1,63 (1,63-2,06)	1,63 (1,19-1,63)	0.088
Balance hídrico (L/día)	0,99 (0,12-2,02)	1,11 (0,66-1,69)	0.526

Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico)

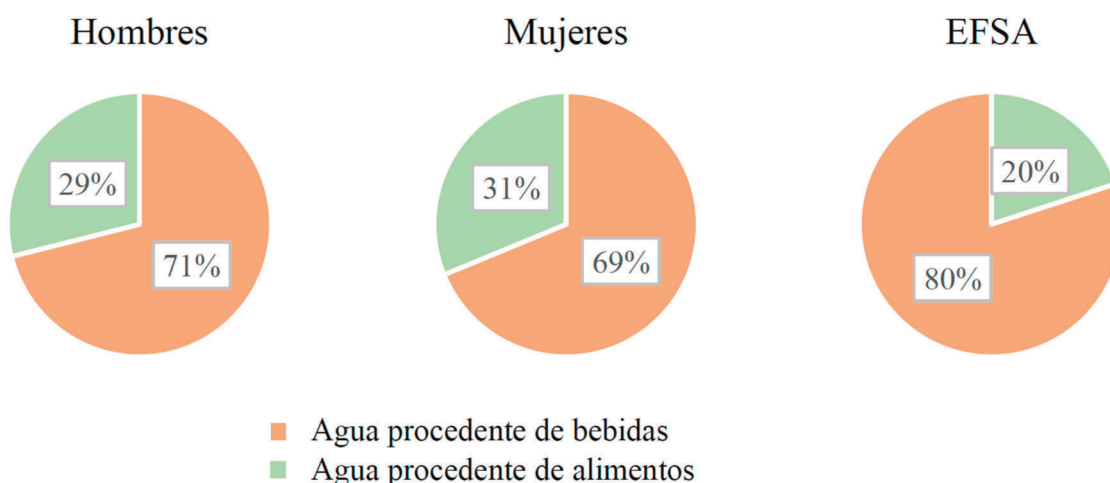


Figura 3. Contribución (%) de bebidas y alimentos a la ingesta total de agua de los participantes del estudio y las recomendaciones de la EFSA

agua a la ingesta total de los participantes del estudio por sexos. Así, los voluntarios en nuestro estudio, tanto hombres como mujeres, mostraron porcentajes más elevados de lo recomendado del agua procedente de los alimentos y una menor proporción del agua procedente de bebidas, respecto a los valores establecidos como referencia. Estos datos coinciden con los recogidos en el estudio ANIBES (10), el cual señala que el agua procedente de las bebidas supone el 67,8% de la ingesta de agua total, mientras que el agua procedente de alimentos representa el 32,2%. Estas diferencias pueden ser explicadas por la disminución de la sensación de sed que aparece en las personas de edad avanzada, lo que conduce a reducir la ingesta de líquidos (11).

Finalmente, para evaluar el estado de hidratación de los voluntarios del estudio, se calculó el balance hídrico como la diferencia entre la cantidad total de agua ingerida y eliminada (13). Al analizar este parámetro en la muestra, el balance hídrico promedio resultó positivo en ambos sexos, siendo ligeramente mayor en el caso de las mujeres (si bien no se hallaron diferencias significativas). Este resultado indica que los participantes pudieran presentar un estado de hiperhidratación. Estos resultados pueden ser atribuidos a la sobreestimación de la ingesta de agua y bebidas, limitación inherente de los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos.

3.3. Datos del análisis de orina

Tal y como se indicó anteriormente, no existe un método *gold standard* para valorar el estado de hidratación. Por ello, para complementar los resultados obtenidos de consumo de agua y de la composición corporal, se analizaron distintos parámetros bioquímicos en muestras de orina de 24 h recogidas por los voluntarios (Tabla 3).

Para evaluar el color de la orina se utilizó la escala de Armstrong (21). De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, el color de la orina de las mujeres del estudio era significativamente menor que el de los hombres ($p=0,046$). De hecho, de acuerdo con los resultados obtenidos, las mujeres voluntarias del estudio estaban correctamente hidratadas mientras que los hombres presentaban deshidratación moderada (Tabla 3).

En el resto de los parámetros analizados no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos. Respecto al pH, los valores normales en la orina fluctúan entre el 4,5 y el 8, considerándose un pH inferior a 5,5 indicativo de deshidratación (19). Los datos promedio de los voluntarios de ambos sexos se encuentran dentro de este margen. Sin embargo, en el caso de los hombres, de acuerdo con los valores de pH obtenidos, padecían deshidratación, mientras que las mujeres mostraban un adecuado estado de hidratación.

Por su parte, la gravedad específica es un parámetro utilizado para comparar la densidad de la orina con la de un líquido de referencia con densidad conocida, el agua. Valores de gravedad específica superiores a 1,010 g/L son indicativos de deshidratación (19). En este estudio, la gravedad específica de las muestras se midió empleando un refractómetro. En los hombres se obtuvo un valor promedio de 1,0137 g/L, mientras que en las mujeres el valor promedio fue de 1,0120 g/L. Estos resultados clasificaron a los voluntarios como potencialmente deshidratados. El resto de los parámetros analizados en la orina (glucosa, bilirrubina, cuerpos cetónicos, proteínas, urobilinógeno, nitritos y leucocitos) se encontraban dentro de la normalidad.

El conjunto de todos los resultados del análisis de orina (color, pH y gravedad específica) indicaron que los hombres participantes en el estudio presentaban un estado de deshidratación. En el caso de las mujeres, solo la gravedad específica indicó deshidratación.

Tabla 3. Datos del análisis de orina de los participantes en el estudio

Variables	Hombres (n=15)	Mujeres (n=25)	p valor
Color de la orina	4 (3,0-6,0)	3 (3,0-4,5)	0.046
Glucosa (mg/dL)	0 (0,0-0,0)	0 (0,0-0,0)	1
Bilirrubina (mg/dL)	0 (0,0-0,0)	0 (0,0-0,0)	0.89
Cuerpos cetónicos (mg/dL)	0 (0,0-0,0)	0 (0,0-0,0)	0.783
Gravedad específica (g/L)	1,0137 (1,0096-1,0191)	1,012 (1,0096-1,0152)	0.6
pH	5 (5,0-6,0)	6 (5,0-6,5)	0.305
Albúmina (mg/dL)	15 (0,0-15,0)	0 (0,0-15,0)	0.332
Urobilinógeno (mg/dL)	0,2 (0,0-0,2)	0,2 (0,2-0,2)	0.956
Nitritos (mg/dL)	0 (0,0-0,0)	0 (0,0-0,0)	1
Leucocitos (Leu/ μ L)	0 (0,0-0,0)	0 (0,0-0,0)	0.679
Sólidos totales (%)	3,0 (2,10-4,40)	2,70 (2,13-3,30)	0.562
Volumen total (L)	1,835 (1,335-2,249)	1,65 (1,131-1,991)	0.331

Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico)

3.4. Influencia del consumo crónico de estatinas en el estado de hidratación

Para evaluar el impacto de los fármacos en el consumo y eliminación de agua, así como en el balance hídrico se estratificó la muestra en función de si eran consumidores crónicos, o no, de estatinas. En la Tabla 4 se muestran los datos de consumo y eliminación de agua, así como el balance hídrico. En este caso, en ninguno de los parámetros analizados se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Al comparar ambos grupos, se evidenció un menor consumo de agua en la población con consumo crónico de estatinas, si bien los resultados obtenidos se encontraban dentro de las recomendaciones diarias de la EFSA (2-2,5 l/día) (8). El balance hídrico en ambos grupos resultó positivo, indicativo de un estado de hiperhidratación. Sin embargo, los valores de balance hídrico fueron mayores en los pacientes no consumidores de estatinas, lo cual podría ser indicativo de un estado de hidratación más favorable en estos con respecto a los pacientes que consumen estatinas de forma crónica.

En la Tabla 5 se presentan los datos del análisis de orina de los voluntarios indicativos del estado de hidratación, estratificados en función del tratamiento farmacológico. Así, se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para la densidad ($p=0,042$), el pH ($p=0,008$) y la gravedad específica de la orina ($p=0,024$). Respecto al pH, tal y como se comentó anteriormente, valores de pH inferiores a 5,5 son indicativos de deshidratación (19). De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, los pacientes en tratamiento con estatinas tenían un valor de pH de orina indicativo de deshidratación frente a los no tratados, cuyo valor de pH era indicativo de un adecuado estado de hidratación. Por su parte, los valores de gravedad específica de la orina fueron significativamente mayores en los pacientes tratados con estatinas (clasificados como deshidratados atendiendo a este parámetro) frente a los no tratados (clasificados como correctamente hidratados).

En el caso del color de la orina, los pacientes en tratamiento con estatinas mostraron valores indicativos de deshidratación, mientras que, en los no consumidores, su color de

Tabla 4. Datos de consumo de agua, eliminación de agua y balance hídrico de los participantes en el estudio

Variables	Consumo crónico de estatinas (n=20)	Sin consumo de estatinas (n=20)	p valor
Agua de bebidas (L/día)	1,66 (1,23-2,14)	2,03 (1,52-2,49)	0.081
Agua de alimentos (L/día)	0,76 (0,56-1,06)	0,95 (0,67-1,22)	0.304
Agua total ingerida (L/día)	2,45 (1,82-3,15)	2,85 (2,33-3,57)	0.105
Agua total eliminada (L/día)	1,63 (1,19-1,63)	1,63 (1,63-2,06)	0.2
Balance hídrico (L/día)	0,92 (0,21-1,84)	1,15 (0,65-1,95)	0.245

Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico)

orina era indicativo de un adecuado estado de hidratación (si bien no se pudieron determinar diferencias significativas entre ambos grupos, aunque los resultados obtenidos estaban próximos a la significación ($p=0,068$). Por tanto, de acuerdo con las diferencias obtenidas, los pacientes en tratamiento con estatinas presentaban un mayor grado de deshidratación que los no tratados.

Para confirmar estos datos, se calculó la prevalencia de los pacientes hidratados y deshidratados de acuerdo con los puntos de corte de referencia establecidos para cada uno de los parámetros, en función del tratamiento farmacológico crónico o no con estatinas (Figura 4). De acuerdo con el balance hídrico, los pacientes en tratamiento con estatinas presentan una mayor prevalencia de deshidratación que aquellos sin tratamiento, si bien no pudieron determinar diferencias estadísticamente significativas. En el caso del color de la orina, los pacientes consumidores de estatinas mostraron una prevalencia de deshidratación significativamente mayor que los pacientes no consumidores (65% vs. 35%, $p=0,048$). Para la gravedad específica, se observó una elevada prevalencia de

deshidratación en ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas. La mayor diferencia se observó en el caso del pH, que reflejaba una mayor prevalencia de deshidratación en los tratados con estatinas respecto a los no tratados (65% vs. 25%, $p=0,011$). En definitiva, de acuerdo con los resultados obtenidos, en general se observa una mayor prevalencia de deshidratación en base a los distintos parámetros analizados en los pacientes en tratamiento con estatinas frente a los no tratados, confirmando la hipótesis de que estos fármacos afectan al estado de hidratación.

3.5. Limitaciones

El estudio llevado a cabo presenta una serie de limitaciones que deben tenerse en cuenta. En primer lugar, el tipo de estudio de casos y controles no permite establecer relaciones de causalidad, es decir, no puede asegurar que el efecto sea debido a los factores de estudio, tratándose por tanto de relaciones de asociación.

Tabla 5. Datos del análisis de orina de los participantes en el estudio

Variables	Consumo crónico de estatinas (n=20)	Sin consumo de estatinas (n=20)	p valor
Color de la orina	4,0 (3,0-6,0)	3,0 (3,0-4,0)	0.068
Gravedad específica (g/L)	1,015 (1,011-1,019)	1,01 (1,001-1,014)	0.024
pH	5 (5,0-6,0)	6 (5,3-6,5)	0.008
Sólidos totales (%)	3,1 (2,43-4,35)	2,45 (1,95-3,09)	0.042
Volumen total (L)	1,47 (0,99-2,00)	1,86 (1,49-2,05)	0.112

Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico)

Influence of chronic statin use on the hydration status of older people

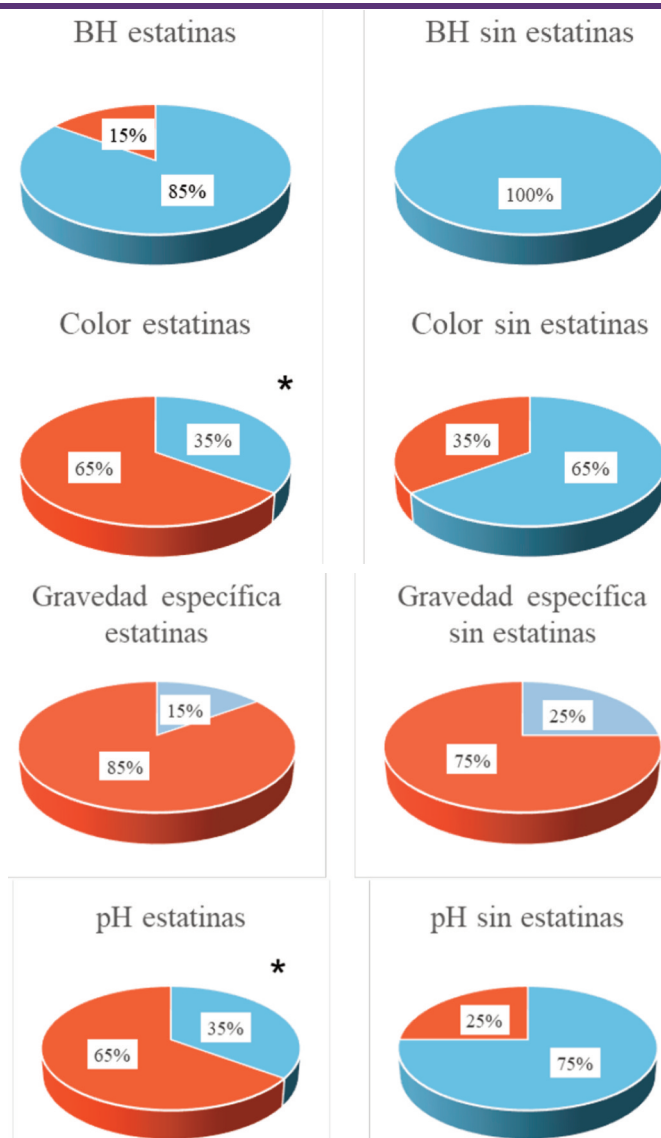


Figura 4. Prevalencia (%) de hidratación (azul) y deshidratación (naranja) en los distintos grupos de la muestra (tratamiento con estatinas y sin tratamiento con estatinas) según criterios de balance hídrico, color de la orina, gravedad específica y pH. * $p < 0,05$ frente a pacientes no sin tratamiento crónico con estatinas.

Otro factor para tener en cuenta es que, durante la realización de los cuestionarios, las respuestas de los participantes pueden verse afectadas por el sesgo de memoria, especialmente en aquellos voluntarios de mayor edad. Asimismo, los cuestionarios pueden llevar a una sobreestimación de las ingestas por parte de los pacientes, al tratarse de cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos.

Por último, hay que destacar que el estudio fue llevado a cabo en un número limitado de voluntarios pertenecientes a una única localización (Madrid), lo que supone que no se pueden generalizar los resultados obtenidos en la población general. Sería conveniente aumentar el tamaño de la muestra y ampliar el territorio de estudio para poder establecer unas conclusiones aplicables a la población general. La situación sanitaria del COVID-19 ha supuesto en muchas ocasiones un obstáculo para el reclutamiento de voluntarios.

4. CONCLUSIONES

Se ha evaluado la influencia del consumo crónico de estatinas sobre la composición corporal y, más concretamente, sobre el estado de hidratación, en personas mayores con edades comprendidas entre 60 y 79 años, residentes en Madrid. Los resultados obtenidos han permitido extraer las siguientes conclusiones:

1. La valoración antropométrica de la muestra evidenció un IMC indicativo de sobrepeso en los participantes, junto con elevado porcentaje de grasa corporal. La prevalencia de sobrepeso fue superior en el caso de los hombres. Las mujeres presentaron perímetro de la cintura superior a las recomendaciones, indicativo de riesgo cardiovascular.
2. Los participantes del estudio mostraron ingestas de agua



adecuadas, superiores a las recomendaciones diarias de ingesta, si bien la proporción de agua aportada por las bebidas era inferior a la recomendada. El balance hídrico, determinado a través de los cuestionarios, mostró resultados de hiperhidratación; sin embargo, este dato no se correlaciona con los datos obtenidos en el análisis de orina, indicativos de deshidratación.

3. Al analizar la muestra en función del tratamiento farmacológico, se observó que los pacientes en tratamiento con estatinas consumían menor cantidad de agua que los que no estaban tratados. Además, los resultados del análisis de orina mostraron parámetros indicativos de deshidratación en los pacientes en tratamiento con fármacos, frente a valores de un adecuado estado de hidratación en los no tratados. La prevalencia de deshidratación obtenida confirmó dichos hallazgos.
4. Se deriva de este estudio la necesidad de monitorizar el consumo crónico de fármacos, incluyendo las estatinas, así como el de hidratación de las personas de edad avanzada, con el fin de evitar complicaciones y patologías asociadas, especialmente teniendo en cuenta el elevado riesgo de deshidratación de este colectivo. Los farmacéuticos de farmacia comunitaria, por su cercanía con el paciente, son los profesionales más idóneos para llevar a cabo este seguimiento de los pacientes.

Lista de abreviaturas

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
BIA: Impedancia Bioeléctrica
EFSA: Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria
IMC: Índice de Masa Corporal
INE: Instituto Nacional de Estadística
ISAK: Sociedad Internacional para el Avance de la Kineantropometría
OMS: Organización Mundial de la Salud

Conflicto de Interés

Ninguno de los autores tiene conflicto de intereses en relación con la temática estudiada.

6. REFERENCIAS

1. Iglesias Rosado C, Villarino Marín AL, Martínez JA, Cabrerizo L, Gallo M, Lorenzo H, et al. [Importance of water in the hydration of the Spanish population: FESNAD 2010 document]. *Nutrición hospitalaria*. 2011;26(1):27-36.
2. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Europea de Salud en España 2020- 2021 Available from: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176784&menu=resultados&idp=1254735573175.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos hipolipemiantes en España 2021 [Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes/>].
4. Puga AM, Lopez-Oliva S, Trives C, Partearroyo T, Varela-Moreiras G. Effects of Drugs and Excipients on Hydration Status. *Nutrients*. 2019;11(3).
5. Puga AM, Partearroyo T, Varela-Moreiras G. Hydration status, drug interactions, and determinants in a Spanish elderly population: a pilot study. *Journal of physiology and biochemistry*. 2018;74(1):139-51.
6. Armstrong LE, Johnson EC. Water Intake, Water Balance, and the Elusive Daily Water Requirement. *Nutrients*. 2018;10(12).
7. Salas Salvadó J, Maraver Eizaguirre F, Rodríguez-Mañas L, Saenz de Pipaón M, Vitoria Miñana I, Moreno Aznar L. [The importance of water consumption in health and disease prevention: the current situation]. *Nutrición hospitalaria*. 2020;37(5):1072-86.
8. EFSA Panel on Dietetic Products N, and Allergies. Scientific Opinion on Dietary reference values for water. *EFSA Journal*. 2010;8.
9. Athanasatou A, Malisova O, Kandyliari A, Kapsokafalou M. Water Intake in a Sample of Greek Adults Evaluated with the Water Balance Questionnaire (WBQ) and a Seven-Day Diary. *Nutrients*. 2016;8(9).
10. Nissensohn M, Sánchez-Villegas A, Ortega RM, Aranceta-Bartrina J, Gil Á, González-Gross M, et al. Beverage Consumption Habits and Association with Total Water and Energy Intakes in the Spanish Population: Findings of the ANIBES Study. *Nutrients*. 2016;8(4):232.
11. Jimoh OF, Brown TJ, Bunn D, Hooper L. Beverage Intake and Drinking Patterns- Clues to Support Older People Living in Long-Term Care to Drink Well: DRIE and FISE Studies. *Nutrients*. 2019;11(2).
12. Garrett DC, Rae N, Fletcher JR, Zarnke S, Thorson S, Hogan DB, et al. Engineering Approaches to Assessing Hydration Status. *IEEE reviews in biomedical engineering*. 2018;11:233-48.
13. Riebl SK, Davy BM. The Hydration Equation: Update on Water Balance and Cognitive Performance. *ACSM's health & fitness journal*. 2013;17(6):21-8.
14. Serra-Majem L, Gil A. Conclusions of the I International and III National Hydration Congress Madrid, Spain 3rd and 4th December. *Revista Española de Nutrición Comunitaria*. 2014;20(1):2-12.
15. Fernández-Bañares F, Esteve M, Espinós JC, Rosinach M, Forné M, Salas A, et al. Drug consumption and the risk of microscopic colitis. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(2):324-30.

Influence of chronic statin use on the hydration status of older people

Sara López, Ana M^a Puga, Carmela Maza et al.

An. Real Acad. Farm. Vol. 89, nº 2 (2023) - pp. 149-162



16. Bonderup OK, Fenger-Grøn M, Wigh T, Pedersen L, Nielsen GL. Drug exposure and risk of microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study with 5751 cases. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(10):1702-7.
17. Laja García A, Mercur N, Samaniego-Vaesken M, Partearroyo T, Varela- Moreiras G. Questionnaire design to evaluate water balance. *Nutricion hospitalaria*. 2015;32 Suppl 2:10310.
18. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Tablas de Composición de Alimentos. Guía de Prácticas. 19ª ed ed. Madrid: Ediciones Pirámide; 2018.
19. Malisova O, Bountziouka V, Panagiotakos DB, Zampelas A, Kapsokefalou M. The water balance questionnaire: design, reliability and validity of a questionnaire to evaluate water balance in the general population. *International journal of food sciences and nutrition*. 2012;63(2):138-44.
20. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso 2021 [Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>].
21. Armstrong LE, Maresh CM, Castellani JW, Bergeron MF, Kenefick RW, LaGasse KE, et al. Urinary indices of hydration status. *International journal of sport nutrition*. 1994;4(3):265-79.
22. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, grupo colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Medicina Clínica*. 2007;128(5):184-96.
23. Laja García AI, Moráis-Moreno C, Samaniego-Vaesken ML, Puga AM, Partearroyo T, Varela-Moreiras G. Influence of Water Intake and Balance on Body Composition in Healthy Young Adults from Spain. *Nutrients*. 2019;11(8).
24. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud 2015 [Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186466/9789240694873_spa.pdf].
25. Organización Mundial de la Salud. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. 2008 [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241501491>].
26. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso 2021 [Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>].
27. López-Sobaler AM, Aparicio A, Aranceta-Bartrina J, Gil Á, González-Gross M, Serra-Majem L, et al. Overweight and General and Abdominal Obesity in a Representative Sample of Spanish Adults: Findings from the ANIBES Study. *BioMed research international*. 2016;2016:8341487.
28. Pérez-Rodrigo C, Gianzo Citores M, Hervás Bárbara G, Aranceta-Bartrina J. Prevalencia de obesidad y obesidad abdominal en la población española de 65 y más años de edad: estudio ENPE. *Medicina Clínica*. 2020;158(2):49-57.

Si desea citar nuestro artículo:

Influencia del consumo crónico de estatinas en el estado de hidratación de personas mayores

Sara López Oliva, Ana Mª Puga Giménez de Azcárate, Carmela Maza Albarrán, Ana Montero Bravo, María de Lourdes Samaniego Vaesken, Mar Ruperto López, Teresa Partearroyo Cediel y Gregorio Varela Moreiras
An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm.Vol. 89. nº2 (2023) · pp. 149-162

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.02.02>

LA ACADEMIA DE FARMACIA SANTA MARÍA DE ESPAÑA DE LA REGIÓN DE MURCIA: ORIGEN Y ANTECEDENTES

THE “ACADEMIA DE FARMACIA SANTA MARÍA DE ESPAÑA DE LA REGIÓN DE MURCIA”: ORIGIN AND HISTORY

Stella Moreno Grau

Departamento de Ingeniería Química y Ambiental. Universidad Politécnica de Cartagena

Presidenta de la Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia

corresponding author: stella.moreno@upct.es

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Discurso de ingreso como académica institucional de la RANF

RESUMEN

El nacimiento de Academias en las Comunidades Autónomas es consecuencia de la asunción por parte de éstas de la competencia constitucional “Fomento de la cultura y de la investigación”. Así surge en 2002 la Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia, que forma parte del Consejo de Academias de la Región de Murcia. En su nombre, el recuerdo a la Orden Militar fundada por Alfonso X el Sabio, tan vinculado a la Región de Murcia, en 1270. El emblema, dos escudos adosados y laureados. Uno representa la estrella de ocho puntas y en su interior Santa María de España portando en uno de sus brazos a Jesús y en la otra mano sostiene la copa con el áspid, en los que aparecen las leyendas “fechos allend mar” en la parte inferior y “strela do dia” en la superior. El otro escudo con el nombre de la Academia en letras doradas. Sobre los dos escudos y en el centro las siete coronas alusivas a las veces que Murcia fue reino.

La Academia se siente heredera de la tradición Académica relacionada con las Ciencias de la Salud existente en Cartagena desde el siglo XVII: Las Academias Médico-Práctica; Médico-Farmacéutica y Médico-Quirúrgica. La primera noticia sobre la Academia Médico-Práctica indica que se estableció hacia 1740. Diversa información sobre esta Academia se encuentra en la obra de Anastasio Chinchilla, en el periodo 1786-1788 encontramos sus actividades en el Semanario Literario y Curioso de Cartagena, interesante publicación a la que nos referimos brevemente. Con el mismo nombre el Rey Carlos IV autoriza el establecimiento de una Academia en el año 1803 mediante una Real Cédula, dispersas noticias de esta Academia tenemos a lo largo de la primera mitad del siglo XIX. En 1880 nace la Academia Médico-Farmacéutica de Cartagena, por reconversión de la Asociación Médico-Farmacéutica que surge en la ciudad en el año 1874, tras la Guerra Cantonal que dejó devastada a la ciudad. Esta Academia mantiene su actividad hasta el momento en el que consigue la autorización para la creación de un colegio de médicos y otro de farmacéuticos de Cartagena y La Unión en el año 1900. Se mantiene el asociacionismo sanitario en la ciudad con la Asociación Médico-Farmacéutica, creándose en el año 1929 la Academia Médico-Quirúrgica de Cartagena. Tanto la Academia Médico-Farmacéutica como la Médico-Quirúrgica disponen de medios propios de difusión. La primera, la revista la Unión de las Ciencias Médicas, que se publicó en Cartagena entre 1881 y 1887. La segunda, Noticias Médicas, revista publicada en Murcia, en la que aparece información sobre esta Academia en 1929 y 1930. Como se ha indicado, la Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia se siente heredera de la vocación científica y difusora del saber de estas Academias.

ABSTRACT

The founding of Regional Academies is a consequence of these regions assuming the constitutional authority to “foment culture and research.” The “Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia” was founded in 2002 as a result of this authority. Its name calls to mind the military order founded in 1270 by Alfonso X el Sabio, who was closely connected to the Region of Murcia. The emblem of the Academy depicts two decorated shields. One of the shields has an eight-pointed star with Saint Mary holding Jesus in one arm and the bowl of Hygieia in the other. “Fechos allend mar” is written on the bottom and “strela do dia” on the top. The other shield has the name of the Academy in gold letters. Over the space between the two shields are seven crowns referring to the seven times Murcia was a kingdom. The Academy has inherited an Academic tradition related to the Health Sciences that has been present in Cartagena since the 17th century. This tradition includes the “Academia Médico Práctica”; the “Academia Médico-Farmacéutica” and the “Academia Médico-Quirúrgica”. The “Academia Médico Práctica” was established around 1740. Information about this Academy can be found in Anastasio Chinchilla’s work and, between 1786 and 1788, in the Semanario Literario y Curioso de Cartagena, which is an interesting publication we will refer to briefly. King Carlos IV authorized an Academy with the same name to be founded in 1803 by Royal Decree, and we have sporadic information about this Academy throughout the first half of the 19th century. In 1880, the “Academia Médico-Farmacéutica” of Cartagena was established as a restructuring of the Medical-Pharmaceutical Association founded in the city in 1874 after the devastation of the Cantonal Rebellion. This Academy was active until separate Medical and Pharmaceutical Associations were authorized in 1900 for Cartagena and La Unión. In 1929, the “Academia Médico-Quirúrgica” was created, maintaining ties with the Medical-Pharmaceutical Association. Both the “Academia Médico-Farmacéutica” and that of Physicians and Surgeons had their own publications. The “Academia Médico-Farmacéutica” published a journal called The Union of Medical Science in Cartagena between 1881 and 1887. The “Academia Médico-Quirúrgica” published Medical News in Murcia, where information about the Academy appeared in 1929 and 1930. As can be seen, the “Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia” has inherited its vocation for science and dissemination from these Academies.

Palabras Clave:

Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia
Orden de Santa María de España
Academias sanitarias en Cartagena
Semanario Literario y Curioso de Cartagena
Unión de las Ciencias Médicas
Noticias Médicas

Keywords:

Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia
Orden de Santa María de España
Health Academies in Cartagena
Semanario Literario y Curioso de Cartagena
Unión de las Ciencias Médicas
Noticias Médicas



1. INTRODUCCIÓN

La Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia surge como consecuencia de la asunción por parte de las CC.AA. de la competencia recogida en el artículo 148.1.17 de la Constitución Española de 1978 "Fomento de la cultura y de la investigación" que es asumida plenamente por la C.A. de la Región de Murcia en el artículo 10.1.15 de su Estatuto de Autonomía.

Con anterioridad a la aprobación de este Estatuto existían en la Región de Murcia tres Academias: la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, nacida en el año 1811; la Real Academia Alfonso X el Sabio, creada en 1940; y la Real Academia de Legislación y Jurisprudencia, que data de 1980. Ya con el Estatuto aprobado nace en 1999 la Real Academia de Bellas Artes Santa María de la Arrixaca; en 2001 lo hace la Academia de Ciencias de la Región de Murcia, en 2002 la Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia y en 2010 la Academia de Ciencias Veterinarias de la Región de Murcia. Todas ellas forman parte del Consejo de Academias de la Región de Murcia, órgano consultivo adscrito a la Consejería competente en materia de educación y cultura, integrado por el Titular de esta Consejería, que lo preside, por un Vicepresidente y los Presidentes o Directores de las Academias Científicas y Culturales de la Región de Murcia.

La idea inicial de la creación de una Academia de Farmacia en la Región de Murcia fue de la Académica de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia, la Dra. Dña. María Cascales Angosto, idea que transmitió a su amigo el Dr. D. Juan Ángel Álvarez Gómez y en la que implicaron con entusiasmo al entonces Presidente del Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia, D. Prudencio Rosique Robles.

Para su materialización se creó una Comisión Gestora pro-Academia, que en su composición final estaba integrada por un conjunto de farmacéuticos: D. Francisco Celdrán Vidal, Presidente de la Asamblea Regional; D. Prudencio Rosique Robles, Presidente del Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia; D. Francisco Vicente Ortega, Presidente de HEFAME; D. Pedro Rabadán Magro, Vicepresidente de la Fundación HEFAME; D. Julio Álvarez Gómez, Director General de Sanidad de la Consejería de Sanidad y D. Juan Ángel Álvarez Gómez.

Tras diversos trámites el día 7 de noviembre de 2001 se reiteró ante la Comunidad Autónoma la solicitud de creación de la Academia acompañada de un proyecto de Estatutos, produciéndose su aprobación final con la publicación en el BORM de 26 de marzo del Decreto 67/2002, de 15 de marzo (1), por el que se creaba la Academia y aprobaban sus Estatutos.

2. EL NOMBRE: SANTA MARÍA DE ESPAÑA DE LA REGIÓN DE MURCIA

Como se recoge en el Estatuto de la Academia (1), toma su nombre de la Orden Militar Santa María de España, creada por Alfonso X el Sabio para los "fechos allend mar", también conocida como Santa María de Cartagena.

La primera referencia publicada en la que se cita a esta orden aparece en el Semanario Pintoresco Español del 13 de julio de 1845 (2), en la sección Miscelánea. Sin embargo, D. Juan Pérez Villamil y Paredes dedicó a la Orden su discurso de ingreso en la Real Academia de la Historia en el año 1806, discurso inédito hasta su publicación en el año 1919 (3), con posterioridad a la publicación por parte de D. Juan Menéndez Pidal en 1907 del folleto titulado Noticias acerca de la Orden militar de Santa María de España Instituida por Alfonso X (4). Como indica este último autor, "el objeto de la orden era luchar por la religión y por la patria contra las bárbaras naciones, para la defensa y dilatación de la Fe católica". El historiador murciano Juan Torres Fontes (5-7) también ha estudiado a esta orden militar.

Las insignias de la orden eran dos sellos céreos, que pertenecieron al Cabildo del Convento de Cartagena y al Maestre de la Orden de Santa María. El sello tiene como blasón una estrella radiante de ocho puntas, en el capítular, en el centro una imagen sedente de Nuestra Señora con el niño en el brazo izquierdo, y un ramo en la mano derecha (4).

Este simbolismo de la estrella está recogido en las cántigas de Santa María (8-10). Se puede tener acceso a esta importante obra en la biblioteca digital de El Escorial, códice Rico y códice de los músicos (8-9). En la biblioteca Nacional de Florencia se encuentra el códice BR.20 (10) en el que en la página 204/272 aparecen representaciones de los caballeros de la Orden con su vestimenta característica y la estrella de ocho puntas.

3. EMBLEMA

Como recoge el artículo 5 del Reglamento de la Academia, actualizado en 2021 (11), figura 1: "El emblema de la Academia de Farmacia «Santa María de España» de la Región de Murcia consta de dos escudos adosados y laureados con una corona real; uno de ellos representa a Santa María de España portando en uno de sus brazos al Niño Dios, sosteniendo la copa con el áspid en la mano contraria. Alrededor de la Virgen se encuentra la estrella de ocho puntas, típica de Santa María de España, donde figuran las lecturas en castellano antiguo: *strela do dia* y *Fechos Allend Mar*. El otro escudo contiene la mención a la Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia. Sobre ambos escudos y en el centro figuran las siete coronas alusivas a las siete que veces que Murcia fue Reino".



Figura 1.- Emblema de la Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia

4. PRECURSORAS DE LA ACADEMIA

Las Academias Médico-Práctica, Médico-Farmacéutica y Médico-Quirúrgica

La Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia se considera heredera de la tradición académica desarrollada en la ciudad de Cartagena desde el siglo XVIII. Nos detendremos ahora en estos interesantes antecedentes históricos y en la descripción de las publicaciones que recogieron sus actividades, algunas de ellas como órganos propios de difusión.

4.1. La Academia Médico-Práctica de Cartagena

La primera cita sobre la presencia en Cartagena de una Academia de Medicina la obtenemos de *Casal Martínez* (12), según este autor alrededor del año 1740 se estableció en Cartagena la Academia Médico-Práctica bajo la advocación de la Virgen de la Salud y los Santos Médicos. "*Academia que gozó de poca vida y de la que no quedó constancia alguna*". Su documentación se perdió con la supresión del Convento de La Merced. Según este autor, conocedor el cuerpo sanitario de la existencia de esta Academia fue reestablecida en 1783, comenzando los trabajos académicos en 1784. En los *Anales Históricos de la Medicina en General* de D. Anastasio Chinchilla (13) se encuentra diversa información relacionada con esta Academia. Por ejemplo, se cita a Antonio Franseri que ya en 1770 fue socio correspondiente, entre otras, de la academia de Cartagena; o el género *Bacasía* dedicado a Jorge Bacas, profesor de botánica en Cartagena, pensamos que, en referencia a Gregorio Bacas, confundiendo el nombre.

Indica *Casal Martínez* (12) que pocas noticias más se tienen de esta Academia pues sus libros de actas se perdieron. Tenemos que esperar al año 1786 para encontrar de nuevo información sobre ella en el *Semanario Literario y Curioso* de Cartagena (14), publicación que por su interés merece un comentario más detenido. Se publicó el *Semanario* en Cartagena

entre el 1 de septiembre de 1786 y el 25 de enero de 1788, siendo la primera publicación periódica de Cartagena y durante años se consideró la primera de la Región de Murcia, hasta que en el año 1942 se descubrieron en un almacén de viejo del Grao de Valencia tres ejemplares de la *Gazeta de Murcia* de 1706 (15). La publicación nació precedida de un prospecto anunciador.

Pudimos localizar El *Semanario Literario y Curioso* de Cartagena (14), figura 2, en la colección especial y archivos del Centro de Investigación Thomas J. Dodd de la Universidad de Connecticut, que dispone de una sección de publicaciones periódicas y revistas españolas de los siglos XVIII a XX, actualmente digitalizado y accesible on line a través de internet en la dirección <https://archive.org/>. Es el tercer ejemplar del que tenemos conocimiento. El archivo Municipal de Cartagena dispone de una copia parcial del ejemplar consultado en sus estudios por Rubio Paredes y que pertenece a la colección particular de Fernández de Navarrete; el segundo es el que utilizó nuestro Académico de Número, Dr. D. Carlos Ferrándiz Araujo para su estudio del *Semanario*.

Es el *Semanario* una publicación suficientemente interesante, pero por razones de tiempo y oportunidad, me centraré, brevemente, en las referencias que en él aparecen a la Academia Médico Práctica. La primera referencia a la Academia la podemos encontrar en el número 7 de 13 de octubre de 1786 (16), en la que se da cuenta de la celebración de la fiesta a los patronos de la Academia. Sabemos que celebró junta general el día 16 de noviembre de 1786 por aparecer la reseña en el número 14, de 1 de diciembre (17). En ella el Académico D. Francisco Martínez Mora, Maestro Boticario y Regente de la Botica de su Majestad el Rey en el Departamento de Cartagena, disertó sobre los principios y elementos de la Química, para centrarse en el tratamiento antipalúdico desarrollado por el Dr. Masdevall que fue ensayado en el Hospital Real de Cartagena.



Figura 2.- Ejemplar del Semanario Literario y Curioso de Cartagena de la colección especial y archivos del Centro de Investigación Thomas J. Dodd de la Universidad de Connecticut

En los números III y IV del semanario de 1787 (18,19) aparece el *"Extracto de una disertación, que, sobre la operación cesárea, dixo el Dr. D. Martín Rodón y Bell, en la Academia Médico-Práctica de esta Ciudad el día 23 de junio de 1785"*, que finaliza *"Nos ha parecido útil insertar este discurso, que tiene como objeto el bien común, para desterrar algunas preocupaciones, que reynan en el vulgo sobre esta materia que es de la mayor preocupación, pues se procura la salvación eterna, y salud corporal de los niños, y la conservación de las Madres"*.

El suplemento del Semanario de 9 de noviembre de 1787 (20) da la noticia de la puesta en marcha en Cartagena del Real Jardín Botánico y de la Escuela de Botánica, poniendo al frente a D. Gregorio Bacas y Velasco. Un profundo estudio sobre este jardín botánico fue realizado por nuestro académico de número el Dr. D. Carlos Ferrándiz Araujo (21).

Pero, ¿por qué se deja de publicar el semanario?

Según Rubio Paredes (22), la decisión del cese del semanario fue tomada por el gobernador *"a fin de evitar que jefes y oficiales de Marina continuasen implicados en un tema ajeno a su profesión, en el que se encadenaban situaciones que en nada les prestigiaban y, por tanto, afectaban al prestigio de la Armada"*. Hay cuatro hechos que permiten fundamentar la decisión:

El primero: en el Suplemento al Semanario de 2 de noviembre de 1787 (23) se publican una serie de preguntas sobre la bondad de las Comedias formuladas por Doña Antonia Pantoja, a quien gustase satisfacerlas.

El segundo: que fueron satisfechas, apareciendo en el número siguiente de 9 de noviembre (20) la contestación a alguna de ellas, firmada por el Doctor Antigerundio.

El tercero: el artículo Teatro que aparece en el número IV de 25 de enero de 1788 (24), como se indica manuscrito en el ejemplar de Fernández de Navarrete *"Este artículo lo escribió D. Martín Fernández de Navarrete y causó la muerte de este Semanario"*.

El cuarto: Dos de los números del Semanario, XXXII y XXXV, fueron denunciados a la inquisición, siendo condenados el 10 de mayo de 1789 (25).

En el Noticiero de Cartagena de 31 de julio de 1967 (26) aparece el artículo *"Principio y suspensión del primer periódico de Cartagena"*. En él se da cuenta de las preguntas y respuestas relacionadas con las comedias que hemos comentado, y se transcribe un texto inédito en el que el propio Martín Fernández de Navarrete explica lo ocurrido *"Promovimos cuestiones curiosas que excitaron la curiosidad y alarmaron a algunos escritores que comunicaron sus pensamientos. Al fin, habiéndose puesto un artículo mío sobre la atención con que los magistrados municipales deben cuidar del teatro para que no se representen comedias o dramas de perniciosa moral o depravadas costumbres, y disparatados con su composición (como había sucedido entre el 13 y el 19 de enero de 1787, cuyos dramas analizaba), se dieron quejas al Gobernador, conde de Casa Rojas y se mandó suspender la publicación del semanario. Anteriormente estuvo para suceder lo mismo por haber contestado yo en una carta "impresa en el número 45 del año 1787" a ciertas preguntas sobre comedias que, bajo el nombre de Doña Antonia Pantoja, había publicado en el número anterior mi amigo don Luis de Salazar. Viendo que se impidió la continuación de mis respuestas en otras dos cartas las envié a Jovellanos, amigo del conde de Campomanes, Gobernador del Consejo, para que se imprimiese; y aunque no puso dificultad en que se hiciese en Madrid, tuvo reparo en que se ejecutase en Cartagena..."*.

Dejamos pues de tener noticas de la Academia por este medio. Según Ferrándiz Araujo (27,28), las graves epidemias de los años 1785-1786; 1790 y 1794 junto con la puesta en marcha del Real Jardín Botánico, propiciaron que la Academia fuera cesando en sus actividades.



A pesar de esta falta de actividad, los médicos de la ciudad estaban convencidos del papel que podía desempeñar una Academia para el avance de las ciencias médicas, por lo que aprovecharon la visita de D. Joaquín de Lerga, que era el médico de cámara del Rey Carlos IV, para reunirse con él y obtener su apoyo y mediación para la constitución de una nueva Academia (12,28,29). Para el desarrollo de la Academia y la redacción de las Constituciones se creó una junta interina, que culminó sus trabajos el 16 de abril de 1803, fecha en la que elevaron al Rey, junto con los Estatutos, un Memorial en el que le solicitaban su aprobación para la creación de la Academia Médico-Práctica bajo la advocación de la Virgen de la Salud y Santos Médicos (2).

El cuerpo sanitario consideraba que el languidecimiento de la Academia había sido debido a la falta de unas reglas claras de funcionamiento, por lo que desarrollaron unos minuciosos estatutos, de los que un ejemplar se encuentra en la Biblioteca del Museo Naval de Madrid (30). Así el 19 de noviembre de 1803 (30) se da en Madrid la Real Cédula en la que se aprueba el establecimiento de la Academia Médico-Práctica de Cartagena, bajo los estatutos que quedan insertos, firmados y presentados por los mismos profesores para el régimen, dirección y gobierno de la citada Academia. Aparecen como Académicos Fundadores: D. Diego Serrano, D. Pedro Claver, D. Francisco Martínez, D. Martín Rodón y Bell, D. José Juan, D. Salvador Climent, D. Antonio Juan, D. Eugenio Rocamora, D. José Ibernón, D. Francisco de Paula Lescura y D. Bernardo Martorell Morales (12). Una de las plazas de farmacéutico fue ocupada por D. Agustín Juan y Poveda director del Real Jardín Botánico de Cartagena y de las reales fábricas de Almagras de Mazarrón, otros miembros de la Academia fueron: el médico-botánico D. Mariano Lagasca Segura, presidente de la Real Academia de Medicina de Murcia, posteriormente nombrado Director del Real Jardín Botánico de Madrid. También el médico cartagenero Benigno Risueño de Amador, catedrático de Terapéutica Médica en la Universidad de Montpellier.

El 19 de junio de 1804 (31) se publica en la *Gaceta de Madrid* un anuncio en el que se ofrece un premio de 320 rs. a la mejor memoria en relación con *"Qué especie de calenturas son las que dominan la mayor parte de nuestra España, si son inflamatorias, nerviosas, pútridas o mixtas; qué señales las acompañan, cuáles son propias de cada una para no confundirlas con las otras, su curación, y las modificaciones que ha de sufrir esta, respecto a las mixtas, manifestando al mismo tiempo los autores que tratan mejor esta materia"*.

Pocas noticias tenemos de la Academia en los años siguientes, en el año 1811 cesa su actividad por la epidemia de fiebre amarilla (1811-1812) (12). Además, el Decreto Absolutista del 23 de noviembre de 1823 que hizo desaparecer todas las

Academias del Reino (24) afectaría también a la de Cartagena. Los autores que han estudiado esta Academia (12,24,28,29), indican que no hay noticias de ella hasta 1848. Sin embargo, en las investigaciones preparatorias de la tesis doctoral de D. Juan Ángel Álvarez-Gómez (32) encontramos tres referencias a la Academia Médico Práctica de Cartagena. La primera de ellas, en 1843, relacionada con el desarrollo de las primeras bases para la creación de un Instituto Médico General del España (33) en la que participa Vicente de Ribas en representación de la Academia Médico-Práctica de Cartagena.

Las otras dos, de mayo de 1847, las bases para la formación de una sociedad general de todos los profesores españoles de ciencias médicas: la Confederación Médica Española (34,35), en la que también participa D. Vicente "Rivas" en su representación. También la hemos encontrado citada en la relación de Corporaciones Sanitarias Existentes en España entre 1840 y 1899 (36).

En el año 1848, en la Junta del Santo Hospital de la Caridad de 12 de mayo se lee una comunicación de la Academia Médico-Práctica participando su reinstalación y solicitando la sala en que antes celebraba sus sesiones, accediendo la Junta a lo solicitado (12). En palabras de este autor (12) *"¿Cuándo desapareció esta Academia Médico-Práctica? Lo ignoramos, puesto que nos ha sido (im)posible a pesar de nuestras búsquedas hallar noticias verbales y escritas que nos den luz sobre tan interesante asunto, pero sí hemos encontrado, que en la Sesión celebrada por la Junta de Gobierno del Hospital de Caridad el día 15 de enero de 1881, el Hermano Mayor que a la sazón era D. Ginés Moncada, manifestó que le había sido pedida por la Asociación Médico-Farmacéutica de esta ciudad, el mismo local que antiguamente ocupaba la Real Academia de Medicina, para celebrar en él sus sesiones..."*, pero esta es ya otra Academia.

4.2. Academia Médico-Farmacéutica

En *El Eco de Cartagena* de 14 de julio de 1874 (37), se da cuenta de la constitución el día 12 de la Asociación Médico-Farmacéutica de Cartagena. Nos encontramos con una ciudad devastada tras la rebelión cantonal, desde julio de 1873 hasta enero de 1874, en la que tan solo 27 casas quedaron ilesas, la destrucción era total. En palabras de Cañabate Navarro (38) *"La capitulación, dado el estado en que se encontraba la plaza y las circunstancias del momento, fue honrosa para los sitiados"*. La reacción para la recuperación fue generalizada, así el cuerpo sanitario se organiza y crea la Asociación Médico-Farmacéutica.

También en *El Eco de Cartagena* de 28 de noviembre de 1879 (39) se inserta el informe que la Asociación presentó al Ayuntamiento de Cartagena sobre la desecación del Almarjal, que había sido aprobado por unanimidad de la Junta General Extraordinaria celebrada el 22 de noviembre de 1879.

La Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia: Origen y antecedentes

Stella Moreno Grau

Es en 1880 cuando la Asociación decide convertirse en Academia, la información la podemos encontrar en El Eco de Cartagena de 25 de octubre de 1880 (40), *"Ayer mañana se verificó una numerosa junta general por los individuos de componían la Asociación Médico-farmacéutica de esta ciudad, habiéndose acordado por unanimidad que dicho centro se convirtiese en Academia, procediéndose a la elección de la Junta directiva, resultando reelegida por unanimidad la misma que con tanto celo y actividad ha conseguido la aprobación del Gobierno para la constitución de dicha Academia"*, figura 3.

La revista La Unión de las Ciencias Médicas es el órgano oficial de la Academia Médico-Farmacéutica de Cartagena. En los trabajos preparatorios de la tesis doctoral de D. Juan Ángel Álvarez Gómez, pudimos encontrar los cuatro tomos de la revista entre las colecciones de la National Library of Medicine, Bethesda, Maryland (EE.UU.) (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos). Así pudimos tener acceso a los tomos I y II, la primera época de la revista publicados entre el 16 de enero de 1881 y el 27 de diciembre de 1884. La revista se publicó ininterrumpidamente desde 1881 hasta 1887, años I a VII, además del folleto publicado en 1884 y el número extraordinario de 1895 (41-44,27,28,32). La revista aparece

subtitulada como "Periódico Mensual de Medicina, Cirugía, Farmacia y Ciencias Auxiliares" y como "Órgano Oficial de la Academia Médico-Farmacéutica de Cartagena", figura 4. Una de las secciones se denomina Revista de la Academia Médico-Farmacéutica de Cartagena y en ella se da cuenta de las sesiones mantenidas por la Academia.

Con motivo del quinto aniversario del nacimiento de la Academia la revista cambia su primera página y la dedica a la efeméride con estas palabras (45): *"Cinco años hace hoy que nació oficialmente nuestra queridísima Academia."*

Al conmemorar esta fecha, justo es que tributemos nuestros más sinceros plácemes a los distinguidos profesores que hace diez años agruparon a la clase médico-farmacéutica en una sociedad modesta que después engendró la docta Corporación cuyo aniversario celebramos.

Desde entonces los médicos y farmacéuticos de Cartagena y La Unión, han contribuido con ferviente anhelo a la prosperidad y ventura de la Academia, consiguiendo presentarla al público en el pleno goce de su lozana existencia. Así lo ha demostrado hoy el secretario general en la memoria leída en tan solemne acto, en la que se detallan los trabajos y desvelos realizados con el concurso

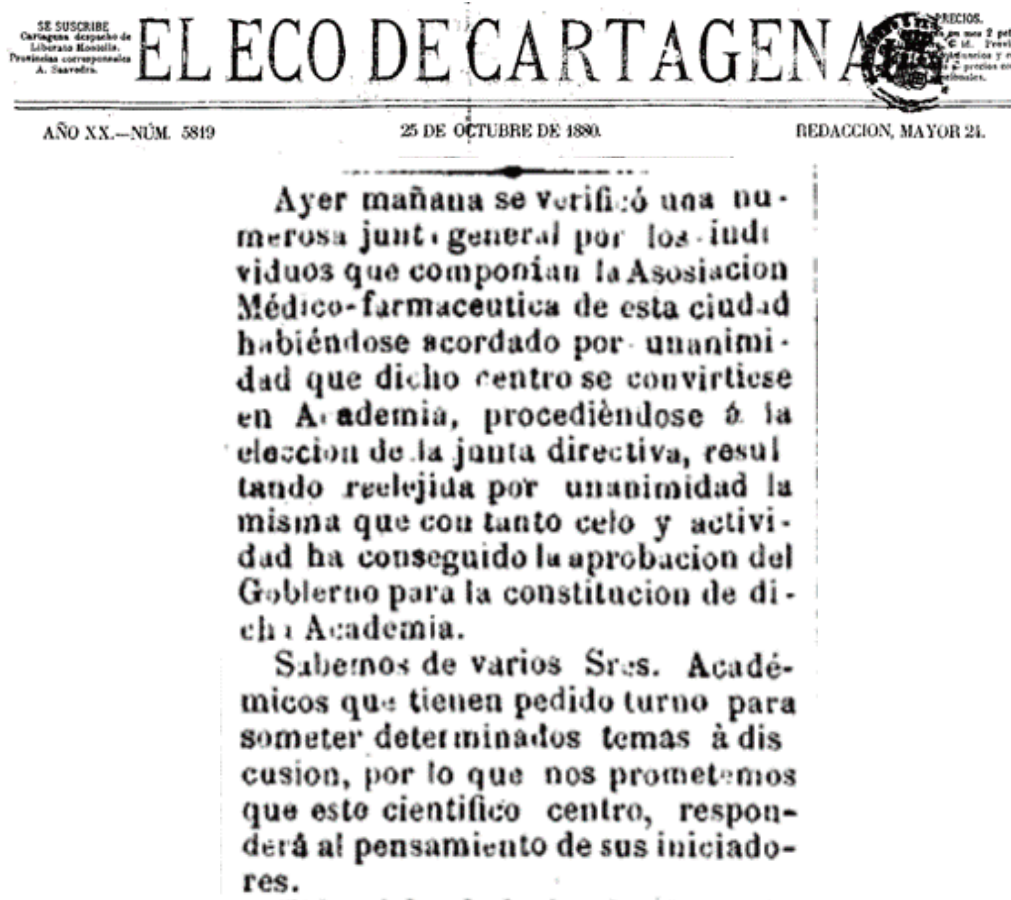


Figura 3.- Reproducción parcial de la noticia publicada en el *Eco de Cartagena* de 20 de octubre de 1880 en la que se da cuenta de la conversión de la Asociación Médico-Farmacéutica de Cartagena en Academia



espontáneo de las inteligencias de sus dignísimos miembros en pro de la clase y de la ciencia. La redacción del periódico oficial de la Corporación, e hijo legítimo suyo, no puede ni debe permanecer indiferente y toma parte activa en el regocijo de la clase, presentándose ataviado con alegres galas, para felicitar a la junta directiva por lo bien que ha sabido interpretar los deseos y aspiraciones de los Académicos, preparando una solemnidad que dejará tan gratos recuerdos, como los aun no extinguidos de su primera fiesta inaugural, rindiendo al propio tiempo un recuerdo cariñosos a la fecha de 16 de noviembre de 1884".

En ese mismo número se incluye el informe sobre las causas que determinan las fiebres intermitentes en el partido judicial de Cartagena y remedio eficaz para evitarlas (46), remitido al Sr. Gobernador Civil de la provincia por el Dr. D. Leopoldo Cándido y Alejandro, subdelegado de Sanidad de Cartagena. En el que señala que la verdadera causa del paludismo es el desarrollo de un parásito, desconociéndose en ese momento todavía el papel del mosquito *Anopheles* en el ciclo del *Plasmodium*. En el informe se recomienda entre otras medidas: el saneamiento del Almarjal y la plantación de árboles antipalúdicos (álamos blancos, sauces, fresnos y, sobre todo, eucaliptos).

En cuanto a la solución final dada al problema endémico del paludismo en Cartagena pasó por el derribo de las murallas por el lado de tierra y la desecación del Almarjal que se materializó en "El proyecto de ensanche, saneamiento y reforma interior de la ciudad de Cartagena" aprobado por Real Decreto de 27 de marzo de 1900 (47), pero esta es también otra historia.

Figura destacada de la Academia es el Dr. D. Leopoldo Cándido y Alejandro, director de la Revista y su último Presidente.

Del que también hay que destacar el importante papel en la aplicación del suero antidiftérico en la ciudad, recogido en el número extraordinario de la Unión de las Ciencias Médicas de 1895, fechado el 1 de mayo. El Dr. Cándido estuvo becado por el Ayuntamiento de Cartagena en París, en donde de primera mano pudo adquirir los conocimientos adecuados para el uso de esta tecnología en nuestra ciudad, la primera ciudad española en la que se aplicó en la práctica hospitalaria (48).

Para mí es indudable lo actualizado que estaba el Dr. Cándido y, por extensión, creo que el cuerpo sanitario destinado en la ciudad.

La Academia Médico Farmacéutica de Cartagena y su órgano de difusión han sido minuciosamente estudiados por el Académico de Número de nuestra Academia el Dr. D. Carlos Ferrándiz Araujo, que impartió dentro del Ciclo Personajes Ilustres de Ciencia la conferencia "La obra quirúrgica y social de Jacinto Martínez Martí. Primer presidente de la Academia Médico-Farmacéutica de Cartagena" (48) y la lección inaugural del año 2016 que dedicó a "Introducción en Cartagena, por primera vez en España, de la sueroterapia antidiftérica hospitalaria. De la naciente microbiología a la nueva higiene pública a través de la obra de Leopoldo Cándido y Alejandro, último Presidente de la Academia Médico-Farmacéutica de Cartagena" (49). Cuyas lecturas recomiendo para profundizar en este tema.

En el año 1892 tenemos noticias de la Academia por el anuncio publicado el 31 de octubre en El Defensor de Cartagena (50), en él se invita a todos los Señores Médicos y Farmacéuticos de la ciudad, sean o no Académicos, a una reunión el día 3 de noviembre a las 11 de la mañana en el local de la Academia, "sito

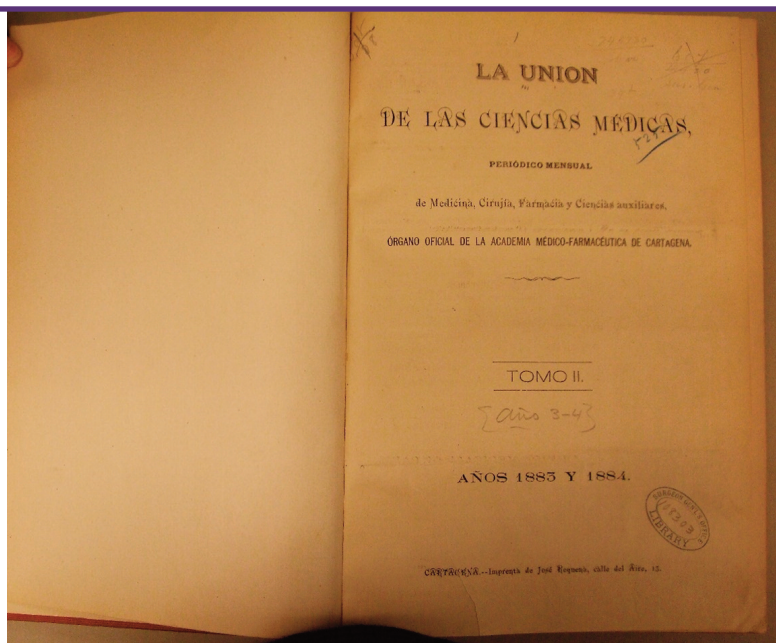


Figura 4.- Tomo II de la Unión de las Ciencias Médicas, años 1883 y 1884, de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos de América, Bethesda



en el Hospital de Caridad, para tratar de los intereses morales y materiales de ambas clases”, firmado por el secretario Juan J. Oliva y fechado en Cartagena el 28 de octubre. En el mismo periódico podemos leer (51): “Por la Alcaldía se dará traslado al Hermano Mayor del Santo Hospital de Caridad y Director de la Casa de Misericordia, del acuerdo tomado el día 3 del actual por la Academia Médico-farmacéutica, referente a que no ejerzan plazas de practicantes en las casas de beneficencia, aquellos individuos que carezcan del título correspondiente”.

Citando a Ferrándiz Araujo (28), la Academia se apaga al finalizar el siglo XIX, así escribe “a principios de siglo, 1900, siendo su presidente el doctor Leopoldo Cándido y Alejandre, se extingue la Academia. Y su mobiliario... pasa a propiedad del Hospital Real de la Caridad, en virtud de lo acordado en la junta general de 14 de junio de 1900 y en cumplimiento del artículo 34 del reglamento de la disuelta corporación”.

Hemos encontrado en la Gaceta de Madrid del 9 de junio de 1900 (52) un interesante documento, es una *Real Orden autorizando la constitución de un Colegio Médico y otro Farmacéutico en la ciudad de Cartagena 1900*, de la que reproducimos su contenido: “Ilmo. Sr.: Vista la instancia elevada a este ministerio por la Academia Médico Farmacéutica de Cartagena, en la provincia de Murcia, en solicitud de que se autorice la instalación en dicha ciudad, con la de la Unión, de un Colegio Médico y otro Farmacéutico, independientes de los provinciales constituidos en la capital, fundándose en que Cartagena, por sus condiciones especiales de población, ocupa el décimo lugar entre todas las de España, y por esa circunstancia y ser capital del Departamento marítimo, está equiparada en tributación a las capitales de provincia:

Visto el informe emitido por el Real Consejo de Sanidad, en que se propone que puedan establecerse Colegios en poblaciones de más de 14.000 habitantes que lo soliciten, y que desde luego procede se otorgue esta concesión a la ciudad de Cartagena, por sus especiales condiciones; El Rey (Q.D.G.), y en su nombre la Reina Regente del Reino, accediendo a lo solicitado por la Academia Médico farmacéutica de Cartagena, y de conformidad con lo informado por el Real Consejo de Sanidad, ha tenido a bien disponer:

1º Que se autorice a la ciudad de Cartagena para que, con su partido judicial y la ciudad de La Unión, constituya un Colegio Médico y otro Farmacéutico, con absoluta independencia de los respectivos Colegios establecidos en la capital con arreglo al Real decreto de 12 de abril de 1898.

2º Que el personal de las Juntas de gobierno de este Colegio sea el mismo que designa para las capitales de provincia de tercera clase el párrafo tercero de los artículos 28 y 26 respectivamente de los estatutos para la colegiación de los

Médicos y de los Farmacéuticos.

3º Que, como consecuencia de esta disposición el artículo 9º de los estatutos de Médicos se entienda redactado de la forma siguiente: “Los Médicos pueden inscribirse en el número de Colegios que estimen conveniente, en la forma que se dispone en estos estatutos; pero sólo podrán desempeñar cargos en la Junta de gobierno y tomar parte en la elección de la misma en el Colegio a que corresponda la provincia, o en su caso la localidad donde tenga establecida una habitual residencia”. De Real orden lo digo a V.I. para los efectos consiguientes. Dios guarde a V.I. muchos años. Madrid 6 de Junio de 1900. E. Dato”. Dirigido al Sr Director general de Sanidad”.

Así en el año 1900 se reconoce oficialmente el Colegio de Médicos de Cartagena-La Unión, junto con los del Ferrol, Reus, Úbeda, Gran Canaria y Tenerife (53). Hace unas semanas, en la Conferencia impartida por el Académico de Número D. Fernando López Azorín con motivo de los 125 años del Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia, en relación con la solicitud de cierre de las Farmacias Municipales indicó que se unían a esta solicitud entre otros el Colegio de Farmacéuticos de Cartagena-La Unión. Todas mis búsquedas de noticias sobre este colegio habían sido hasta la fecha infructuosas para mí. No hay ninguna documentación al respecto en el Archivo Municipal de Cartagena, pero al ampliar la búsqueda he podido encontrar en El liberal de 26 de mayo de 1903 (54) el anuncio de la celebración de una Junta general extraordinaria del Colegio de farmacéuticos de Cartagena y la Unión. También la referencia al farmacéutico D. Gonzalo Robles Fernández, vocal del Colegio de Farmacéuticos de Cartagena y la Unión, en el discurso de toma de posesión como Académico Correspondiente de D. Cayetano Pérez Gómez (55) en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia y en la tesis doctoral del Médico especialista en alergia e inmunología clínica, D. Ángel Julio Huertas Amorós (56). Lo que nos afianza en nuestra teoría de que la Academia desapareció porque sus miembros en aquel momento consideraron más útil para sus objetivos la creación de colegios profesionales que defendieran sus intereses.

A pesar de que la Academia deja de existir, hemos encontrado información que avala el mantenimiento del asociacionismo sanitario en la ciudad de Cartagena, con la celebración de sesiones científicas y conferencias, manteniendo el nombre de Asociación Médico-Farmacéutica (57-59). No hemos encontrado nuevas referencias, pero la presencia de esta Asociación y el nacimiento años más tarde de una nueva Academia nos hacen pensar en que el cuerpo sanitario de la ciudad seguía deseoso de consolidar una institución científica que permitiera promover la investigación científica, intercambiar ideas y debatir sobre temas de interés para el avance de las ciencias de la salud.

4.3. Academia Médico-Quirúrgica de Cartagena

Las primeras referencias a esta Academia aparecen el 26 de febrero de 1929, tanto en El Eco de Cartagena, como en La Tierra y El Porvenir, bajo el titular Academia Médico-Quirúrgica de Cartagena, y recogen un resumen de la reunión de Constitución de la Academia, celebrada el domingo 24. El artículo del periódico de El Eco de Cartagena está firmado por "El doctor Why" (60), el de La Tierra por D. Esteban Vélez Calderón (61), y el de El Porvenir por D. Francisco Pérez Cuadrado (62). En los artículos del Eco y El Porvenir se anuncia que la próxima sesión, que será la inaugural, estará centrada en el discurso del Presidente. El contenido de los tres artículos es similar, por su interés vamos a reproducir unas líneas de los publicados en La Tierra y en El Porvenir, ya que permiten ver otro aspecto del nacimiento de la Academia.

La Tierra (61):

"El domingo pasado hemos tenido la satisfacción inmensa de asistir a la realización de una idea acariciada por nosotros desde nuestra llegada a esta hermosa ciudad; idea que sin el concurso entusiasta de la clase médica de Cartagena- que ha respondido unánime al llamamiento que se hizo- jamás hubiera podido tener viabilidad.

En efecto, un lucido número de médicos acudió a la sesión de constitución de la Academia Médico-Quirúrgica, sesión iniciadora de una vida queremos creer que próspera y dilatada, reflejo de la valía de los muchos prestigios existentes entre los médicos de esta ciudad, heraldo de una labor científica seguramente de gran brillantez".

El Porvenir (62):

"Un médico viejo, retirado ya de las lides profesionales que lanza una idea: unos médicos jóvenes que la recogen y consiguen formar una junta provisional: una junta que llena de entusiasmo y nobles fines consigue agrupar a su alrededor a los médicos de Cartagena: unos médicos — orgullo de España— que reunidos fraternalmente en el día de ayer, dan vida y convierten en realidad la idea lanzada por el médico viejo, la Academia Médico Quirúrgica de Cartagena!

Este es esquemáticamente el curso que ha seguido la formación de la naciente academia, en embrión hace pocas horas y pujante y con vida propia desde la sesión preparatoria de ayer en que reunidos en el Ateneo...".

En la prensa local del año 1929 y 1930 aparecen numerosas referencias a las actividades de la Academia. No hemos encontrado en la prensa nuevas referencias a las actividades de la Academia en los años siguientes, aparece su nombre en el listado de entidades invitadas a participar en la "Magna reunión" convocada por la Comisión Popular Pro-Aguas el 14 de noviembre de 1931, y publicada en el diario Cartagena Nueva (63).

La revista Noticias Médicas se convierte en el órgano oficial de la Academia Médico-Quirúrgica de Cartagena. Hemos podido tener acceso al ejemplar que recoge los números del año 1929 de la colección del Dr. D. Francisco Pérez Cuadrado, que conserva su nieto, figura 5. En el número 38 de febrero de 1929 (64) da cuenta de la reunión preparatoria para la constitución de la Academia, en la que podemos leer "Noticias Médicas al agradecer a los compañeros de Cartagena el honor que le hacen felicita a todos por sus afanes

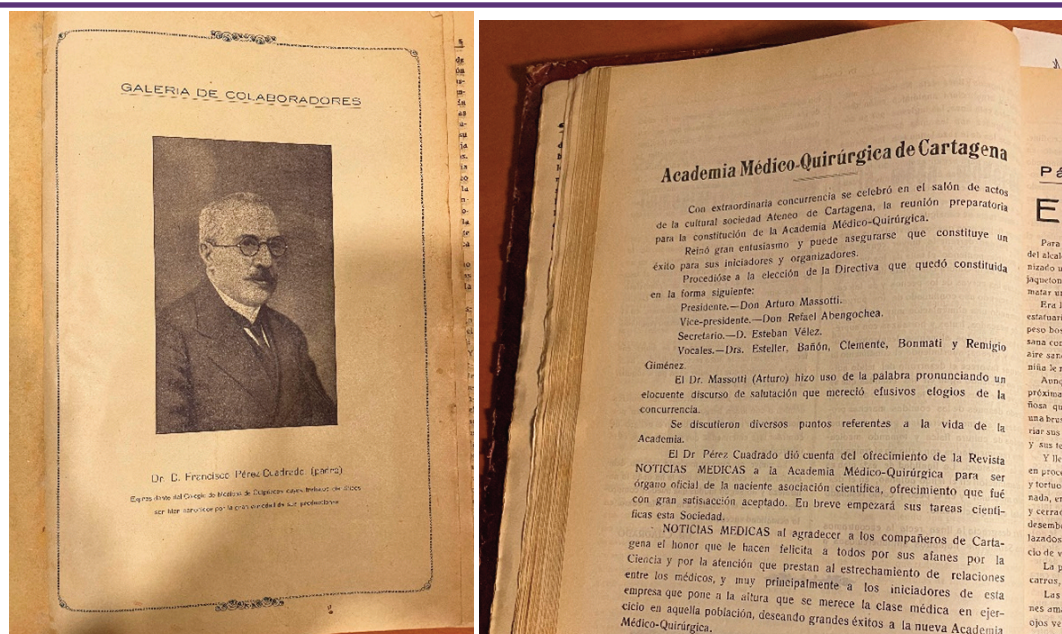


Figura 5.- Ejemplar de Noticias Médicas de la colección particular del Médico de la Armada Española D. Francisco Pérez Cuadrado y página de la revista en la que se hace referencia al nacimiento de la Academia Médico-Quirúrgica de Cartagena y del ofrecimiento de la revista para ser su órgano de difusión



por la Ciencia y por la atención que presentan al estrechamiento de las relaciones entre los médicos, y muy principalmente a los iniciadores de esta empresa que pone a la altura que se merece la clase médica en ejercicio en aquella población, deseando grandes éxitos a la nueva Academia Médico-Quirúrgica”, o en el número 40, abril de 1929 (65), que comienza con la siguiente leyenda “Noticias Médicas que se enorgullece de ser el órgano oficial de la Academia Médico-Quirúrgica de la hermana ciudad de Cartagena, dedica el fondo de este número a la magistral disertación del prestigioso compañero Dr. Arturo Massotti, presidente de la referida institución, y a cuyo cargo estuvo el discurso inaugural”.

Se cita a la Academia Médico-Quirúrgica de Cartagena en el año 1930 en un listado de artículos en el libro “La introducción a la Radiología en la Región de Murcia (1896-1936)” (66) en el que se recogen como Conferencias en la Academia, publicadas en Noticias Médicas, las impartidas por L. Calandre, sobre “*Patología Cardíaca*” y la de T. Fermoso, titulada “*Modernos métodos de investigación radiológica del estómago*”. Aunque se citan más conferencias publicadas en esta revista en los años sucesivos, ya no aparece la Academia Médico-Quirúrgica de Cartagena.

No hemos podido encontrar más información sobre esta Academia.

La Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia se siente heredera de la vocación científica y difusora del saber de los antecedentes a los que me he referido en este artículo.

Agradecimientos

Mi discurso que no habría sido posible sin las investigaciones llevadas a cabo por el Cronista Oficial de Cartagena D. Federico Casal Martínez en los años 50 del siglo XX, y las de los Académicos de Número los Dres. D. Carlos Ferrándiz Araujo y D. José M^a Abenza López, así como la oportunidad que me brindó de profundizar en estos hechos la dirección de la tesis doctoral del Dr. D. Juan Ángel Álvarez Gómez, de la que tanto me he valido para la realización del discurso. A mis tres compañeros mi más sincero agradecimiento.

Expresar mi agradecimiento a la Real Academia Nacional de Farmacia por incorporarme a la nómina de Académicos Correspondientes Institucionales, es mi deseo poder colaborar en todo lo que pueda ser de utilidad. Mi agradecimiento al Dr. Doadrio que se ha encargado de mi presentación por sus afectuosas palabras. Si puedo estar hoy aquí es gracias a que los Académicos que iniciaron la andadura de la Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia me consideraron adecuada para formar parte de esa institución. Siempre les estaré agradecida porque me brindaron una oportunidad excepcional al darme a

conocer un nuevo mundo, en el que he tenido la ocasión de entablar relación con magníficos profesionales y excelentes personas que han enriquecido mi vida.

Debo reconocer que he tenido mucha suerte en la vida, desde pequeña he tenido buenos maestros y grandes amigos. Mi formación infantil y juvenil en el Colegio Santa Joaquina de Vedruna de las Hermanas Carmelitas de la Caridad en Cartagena me permitió superar con esfuerzo, pero sin dificultad, el curso de orientación universitaria que cursé en el Instituto Jiménez de la Espada de Cartagena, que me preparó de modo notable para el reto de mi primer curso en la facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia en la que cursé la licenciatura. Pertenezco a la tercera promoción de esa facultad. Supieron inculcar en mí valores que me han acompañado a lo largo de mi vida las hermanas Dolores Aguado y Josefina Sabater, mis profesores Merche, Julia Urgel, Francisco Bosch, Ángel Villar y, por supuesto, José Luis Moreno Frigols que fue para mí más que un maestro.

Ya doctora, entablé una estrecha relación, inicialmente profesional, pero que desembocó en una gran amistad con Joan Seoane Camba y, sobre todo, con Maruxa Suárez Cervera, mi maestra en la aerobiología.

El papel más destacado en mi trayectoria vital lo ha tenido mi padre, Joaquín Moreno Clavel, con el que he desarrollado, hasta su fallecimiento, la totalidad de mi actividad profesional, no hay día en que no le eche de menos. Tampoco nada sería como es sin los compañeros con los que he compartido y comparto el trabajo de investigación: Loren, Belén, Sele, Luis, M^a José, Isabel, Paula, o el espacio físico en el departamento, el otro Lorenzo. Muchas gracias a todos por vuestra colaboración y esfuerzo.

A mis amigas de la infancia: Luli, Sesé y M^a José; las de la juventud, las dos Cármenes; las de la madurez, mis compañeras en esos paseos veraniegos y de fines de semana que suponen no solo ejercicio. A los pocos compañeros de trabajo que son algo más que eso. También hay que dar las gracias a las dificultades en la vida, pues nos hacen luchar, nos curten y hacen más fuertes.

Por supuesto a mi familia, a mis padres y hermanos, ellos siempre están ahí en los momentos fáciles y en los difíciles. A Antonio, mi marido, y nuestras dos hijas, Stella y Sofía. Ahora también Ricardo que con Quino y Victoria han llenado nuestras vidas de alegría. Mi interés por la genealogía me ha llevado a cultivar las relaciones familiares, las de siempre, los hermanos de mi padre y sus hijos y los primos de nuestra madre y sus familias, pero también a buscar más allá, con interesantes encuentros. A todos ellos también mi agradecimiento por su cariño y acompañamiento en la vida.

No puedo terminar sin referirme a la vinculación familiar con la profesión farmacéutica, pertenezco a la sexta generación

documentada de farmacéuticos. Mis dos abuelos fueron farmacéuticos. Mi abuelo materno, José Grau Soler, farmacéutico y químico, con farmacia y laboratorio en Alcoy y el paterno José Moreno Galvache, en Murcia. Su padre Juan Moreno López era farmacéutico como su padre José Moreno Quegles y sus dos abuelos Miguel Moreno Valverde y Juan López y López. Juan Moreno López estuvo involucrado en la creación del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Murcia, formando parte como vocal de su primera junta de gobierno. Mi abuelo paterno José Moreno Galvache fue presidente del Colegio de Murcia durante la segunda república. Estos orígenes determinaron que desde mi infancia dijera que yo iba a ser farmacéutica.

Justificación

Es para mí una gran satisfacción el incorporarme a la nómina de la Real Academia Nacional de Farmacia, yo creo que es la ilusión de todo farmacéutico. En su amable presentación el Dr. Doadrio ha dado cuenta de mi trayectoria docente e investigadora, como he dicho anteriormente estoy a total disposición de la Real Academia, para cualquier actividad en la que se me requiera.

Accedo a esta docta institución como Académica Correspondiente Institucional, por eso, a la hora de encontrar un tema para mi discurso me ha parecido que debía estar centrado en la Institución que me ha abierto la puerta de acceso, la Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia.

5. REFERENCIAS

1. Decreto nº 67/2002, de 15 de marzo, del Consejo de Gobierno de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia, por el que se crea la Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia (y se aprueban sus Estatutos). BORM nº 71. 26/03/2022: 4391-4395.
2. S.H. Miscelánea: Orden española de Santa María. Semanario Pintoresco Español 1845 Tomo III (28): 222-223.
3. Pérez Villamil, J. Origen e instituto de la Orden Militar Santa María de España. Boletín de la Real Academia de Historia 1919; 74: 243-252. Disponible en: <https://www.cervantesvirtual.com/obra/origen-e-instituto-de-la-orden-militar-de-santa-maria-de-espana--0/>. [15072022].
4. Menéndez Pidal, J. Noticias acerca de la orden militar Santa María de España instituida por Alfonso X. De la revista de archivos, bibliotecas y museos. Madrid: Tipografía de la Revista de archivos, bibliotecas y museos. 1907. Disponible en: <http://bdh-rd.bne.es/>. [15072022].
5. Torres Fontes, J. La Orden de Santa María de España y el Maestre de Cartagena. Murgetana 1957; 10: 95-102. Disponible en: https://www.regmurcia.com/docs/murgetana/N010/N010_005.pdf. 15072022.
6. Torres Fontes, J. La Orden Santa María de España. Miscelánea Medieval Murciana 1977; III: 75-118. Disponible en: <https://revistas.um.es/mimemur/article/view/4281/4151>. 15/07/2022.
7. Torres Fontes, J. La Orden de Santa María de España y el Monasterio de Santa María la Real de Murcia. Alcanate: Revista de Estudios Alfonsíes 2000-2001; 2: 83-96. Disponible en: <https://hdl.handle.net/11441/82627>. 15072022.
8. Alfonso X El Sabio. Cánticas de Santa María. Códice Rico. Cántica C: 297-298. c.1280-1284. Disponible en: <https://rbdigital.realbiblioteca.es/s/rbme/item/11337>. [15072022].
9. Alfonso X El Sabio. Más tarde de 1280. Cánticas de Santa María. Códice de los músicos. c.1280-1284. Disponible en: <https://rbdigital.realbiblioteca.es/s/rbme/item/11338>. [15072022].
10. Alfonso X, re di Castiglia e di León. C. 1280. Cantigas del Rey D. Alfonso el Sabio. c.1280-1284. Disponible en: <https://archive.org/details/b.-r.-20/page/n204/mode/1up?view=theater>. [15072022].
11. Orden de la Consejería de Empresa, Empleo, Universidades y Portavocía, por la que se aprueba el Reglamento de Régimen Interior de la Academia de Farmacia "Santa María de España" de la Región de Murcia. BORM nº 183, 10/08/2021: 24192-24220.
12. Casal Martínez, F. La Academia Médico-Práctica de Cartagena. Cartagena: Imprenta Carreño. 1952. 28 pp.
13. Chinchilla, A. Anales Históricos de la Medicina en General y Biográfico-Bibliográfico de la Española en particular. Historia de la Medicina Española. 1846. Tomo cuarto. Valencia: Imprenta de D. José Mateu Cervera.
14. Semanario Literario de Cartagena. Cartagena: Imprenta Ximénez. 1787-1788. Disponible en: <https://archive.org/details/suplementocuriosoalsemanario00cart/page/n1/mode/2up>. [11112022].
15. Gómez de Salazar y Alonso, J. Gazeta de Murcia, de 1706. Notas sobre los orígenes de la prensa Murciana. Murgetana 1955; 7: 9-21. Disponible en: https://www.regmurcia.com/docs/murgetana/N007/N007_001.pdf. 15072022.
16. Fiestas. Semanario Literario y Curioso de Cartagena del 13/9/1786. 1786; 7: 6.
17. Noticias particulares de Cartagena. Semanario Literario y Curioso de Cartagena de 1/12/1786. 1786; 14: 118-119.
18. Rodón y Bell, M. Extracto de una disertación que sobre la Operación Cesárea dixo el Dr. D. Martín Rodón y Bell en la Academia Médico Práctica de esta Ciudad el día 23 de junio de 1785. Semanario Literario y Curioso de Cartagena del 19/01/1787. 1787; III: 17-22.
19. Rodón y Bell, M. Sigue el extracto de una disertación que sobre la Operación Cesárea dixo el Dr. D. Martín Rodón y Bell y se exponen los casos en que se debe practicar viviendo la madre. Semanario Literario y Curioso de Cartagena del 26/01/1787, 1787; IV: 17-22.



20. Adición al Suplemento Curioso al Semanario de Cartagena. Semanario Literario y Curioso de Cartagena del 9/11/1787. 1787. III: 355-356.
21. Ferrándiz Araujo, C. Real Jardín Botánico de Cartagena. Cartagena: Excmo. Ayuntamiento de Cartagena. Academia Alfonso X El Sabio. 1990.
22. Rubio Paredes, J.M. El Semanario Literario y Curioso de la Ciudad de Cartagena (1786-1788). Ocio de Oficiales de la Armada Ilustrados destinados en su Departamento. Murcia: Real Academia Alfonso X El Sabio. 2004.
23. Preguntas de Doña Antonia de Pantoja a quien gustase satisfacerlas. Suplemento Curioso al Semanario de Cartagena del 9/11/1787. 1787; III: 349-350.
24. Theatro. Semanario Literario y Curioso de Cartagena. Imprenta Ximénez. Cartagena. 25/01/1788. 1788; Número IV: 30-31.
25. Índice último de los libros prohibidos y mandados expurgar, para todos los reynos y señoríos del Católico Rey de las Españas el Señor Don Carlos IV. Madrid: Imprenta de Don Antonio de Sancha. 1790.
26. Meseguer, A. Principio y suspensión del primer periódico de Cartagena. El Noticiero. 31/07/1967: p 2.
27. Ferrándiz Araujo, C. La Real Academia de Medicina de Cartagena. Aspectos Institucionales y bibliométricos a través de su órgano oficial "La Unión de Ciencias Médicas". En: Sesión Extraordinaria de recepción como Académico de Número del Ilmo. Sr. D. Carlos Ferrándiz Araujo. Murcia: Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia. 1994. 107-172.
28. Ferrándiz Araujo, C. La Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia. Antecedentes Históricos y perfil Científico. Murcia: Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia. 2004.
29. Soler Cantó, J. El Hospital Militar de Marina de Cartagena. Edición conmemorativa de la restauración del Hospital Militar de Cartagena como sede de la Universidad Politécnica de Cartagena. Cartagena: Universidad Politécnica de Cartagena. 1999.
30. Estatutos de la Academia Médico Práctica de Cartagena. Madrid: Biblioteca del Museo Naval de Madrid. 1803. 39 pp.
31. Gaceta de Madrid. 1804. Establecimiento en Cartagena de una Academia Médico-Práctica. Gaceta 19/06/1804; 49: 543-544.
32. Álvarez Gómez, J.A. Ciencia y Tecnología en la Cartagena del siglo XIX. La Academia Médico-Farmacéutica de Cartagena. Su restauración en el siglo XXI como Academia de Farmacia. Tesis Doctoral. Cartagena: Universidad Politécnica de Cartagena. 2009.
33. Instituto Médico General de España. Instituto Médico General de España. Asamblea Provisional. Dictamen de la Comisión. Bases. Boletín de Medicina, Cirugía y Farmacia. Segunda Serie. 1843; 128: 157-158.
34. Asociación Médica. Confederación Médica Española. Lista de Sres. Convocados con expresión de las corporaciones a las que deben representar. Gaceta Médica 1847 Año III; 85: 101.
35. Confederación Médico Española. Confederación Médica Española. Lista de Sres. Convocados con expresión de las corporaciones a las que deben representar. Boletín de Medicina, Cirugía y Farmacia. 1847 Tercera Serie; 71: 149.
36. Arroyo Medina, P. Asociacionismo médico farmacéutico en la España de la segunda mitad del siglo XIX. Asclepio 1997; XLIX(2): 45-66.
37. El Eco de Cartagena. 14/7/1874 Año XIV; 3844: 1.
38. Cañabate Navarro, E. Historia de Cartagena desde su fundación hasta la Monarquía de Alfonso XIII. Cartagena: Imprenta Marín. 1955.
39. El Eco de Cartagena. 1879. 28/11/1879 Año XVIII; Número 5545: 1.
40. El Eco de Cartagena. 1880. 25/10/1880 Año XX; Número 5819: 2.
41. La Unión de las Ciencias Médicas. 1881; I(1) a I(12).
42. La Unión de las Ciencias Médicas. 1882; II(13) a II(24).
43. La Unión de las Ciencias Médicas. 1883; III(1) a III(12).
44. La Unión de las Ciencias Médicas. 1884; IV(13) a IV(24).
45. La Unión de las Ciencias Médicas. 1884; IV(1): 353.
46. Cándido y Alejandro, L. Informe sobre las causas que determinan las fiebres intermitentes en el partido judicial de Cartagena, y remedio eficaz para evitarlas, emitido al Sr. Gobernador Civil de la provincia. La Unión de las Ciencias Médicas 1883; IV(23): 355-358.
47. Real Decreto por el que se aprueba el proyecto de ensanche, saneamiento y reforma interior de la ciudad de Cartagena. Gaceta de Madrid número 87, de 28 de marzo de 1900: 1112-1113.
48. Ferrándiz Araujo, C. Introducción en Cartagena, por primera vez en España, de la sueroterapia antidiférica hospitalaria. De la naciente microbiología a la nueva higiene pública a través de la obra de Leopoldo Cándido y Alejandro, último presidente de la Académica Médico-Farmacéutica de Cartagena. Discurso de Apertura. Murcia: Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia. 2016. 224 pp.
49. Ferrándiz Araujo, C. La obra quirúrgica y social de Jacinto Martínez Martí. Primer presidente de la Academia Médico-Farmacéutica de Cartagena. Murcia: Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia. 2009. 43 pp.
50. Noticias. Academia Médico Farmacéutica. El Defensor de Cartagena. 31/10/1892: p. 2. Disponible en: <http://archivo.cartagena.es/pandora/index.html>. 9/11/2022.
51. Noticias. 1892. Academia Médico Farmacéutica. El Defensor de Cartagena 30/11/1892: p. 2. Disponible en: <http://archivo.cartagena.es/pandora/index.html>. 9/11/2022.
52. Real Orden autorizando la constitución de un Colegio Médico y otro Farmacéutico en la ciudad de Cartagena. Gaceta de Madrid. Número 160. 09.06.1900. 1183.

The "Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia": Origin and history

Stella Moreno Grau

An. Real Acad. Farm.Vol. 89. nº 2 (2023) - pp. 163-175



53. González Rebollo, A.M. Los Colegios de Médicos en España (1893-1917). Tesis Doctoral. Valladolid: Universidad de Valladolid. 1994. 416 pp.
54. Colegio de Farmacéuticos. El liberal de Murcia. 26/5/1903. Disponible en: https://www.archivodemurcia.es/p_pandora4/index.vm?view=hemeroteca&lang=es. 9/11/2022.
55. Pérez Gómez, C. Las revistas de higiene en la Región de Murcia. Discurso de Ingreso como Académico Correspondiente en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia. Murcia: Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia. 2018.
56. Huertas Amorós, A.J. Salud pública y asistencia sanitaria en Cartagena durante el Regeneracionismo (1895-1923). Tesis Doctoral. Murcia: Universidad de Murcia. 2015. Disponible en: [file:///C:/Users/Stella/Downloads/%C3%81ngel%20Julio%20Huertas%20Amor%C3%B3s%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Stella/Downloads/%C3%81ngel%20Julio%20Huertas%20Amor%C3%B3s%20(2).pdf). 16/11/2022.
57. Conferencia. La Tierra. 22/4/1917. 1917 año XVII: 5359:2. Disponible en: <https://archivo.cartagena.es/pandora/index.html>. 9/11/2022.
58. Crónica Local. La Tierra. 28/05/1917. 1917 año XVII: 5890:2. Disponible en: <https://archivo.cartagena.es/pandora/index.html>. 9/11/2022.
59. Sánchez del Val, A. Biblioteca Complutense. 2022. Disponible en: https://webs.ucm.es/BUCM/med/archivo/ficha_medico.php?id_medico=1453. 9/11/2022.
60. El Doctor Why. La Academia Médico-Quirúrgica de Cartagena. 26/02/1929:1.
61. Vélez Calderón, E. Academia Médico-Quirúrgica de Cartagena. La Tierra. 26/02/1929:3.
62. Pérez Cuadrado, F. Academia Médico-Quirúrgica de Cartagena. El Porvenir: Diario Independiente de Cartagena. 26/02/1929:4.
63. Comisión Popular Pro-Aguas. Cartagena Nueva. 14/11/1931. 1931 año VIII; 2250: 1
64. Noticias Médicas. Academia Médico Quirúrgica de Cartagena. 1929; 38: 40.
65. Noticias Médicas. Academia Médico Quirúrgica de Cartagena. Conferencia del Dr. Arturo Massotti en la Sesión Inaugural del 20 de marzo de 1929. 1929; 40: 3-10.
66. Sáez Gómez, J.M; López González, J; García Medina, V.; Marset Campos, P. La introducción de la Radiología en la Región de Murcia (1896-1836). Murcia: Editora Regional de Murcia. 2007. 139 pp.

La prensa de Cartagena: El Eco de Cartagena; La Tierra; El Porvenir se han podido consultar en el Archivo Municipal de Cartagena, en la actualidad digitalizado en: <https://archivo.cartagena.es/pandora/index.html>. La de Madrid: El Imparcial; Semanario Pintoresco Español en la Biblioteca Nacional de España, también digitalizada en: <http://hemerotecadigital.bne.es/index.vm>. La Gazeta de Madrid

se puede consultar en: <https://www.boe.es/buscar/gazeta.php>. El semanario Literario y Curioso de Cartagena se puede consultar en: <https://archive.org/details/suplementocuriosoalsemanario00cart/mode/2up>

Si desea citar nuestro artículo:

La Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia: Origen y antecedentes

Stella Moreno Grau

An Real Acad Farm (Internet].

An. Real Acad. Farm.Vol. 89. nº2 (2023) · pp. 163-175

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.02.03>

UNA PROFESIÓN, UNA (BIO)ÉTICA. UNA VISIÓN CONCEPTUAL

A PROFESSION, A (BIO)ETHICS. A CONCEPTUAL VISION

A. Franklim Pinto Marques

Presidente de la Academia Nacional de Farmacia de Ciencias Farmacéuticas de Portugal

corresponding author: marques.franklim@gmail.com

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Discurso de ingreso como académico institucional de la RANF

RESUMEN

La profesión farmacéutica tiene un ámbito de intervención único en el área de la salud, donde el farmacéutico se puede encontrar en todos los dominios relacionados con el acceso a la atención sanitaria, en sus más variados niveles.

Todo este alcance se basa en una formación académica amplia, donde el conocimiento científico y los saberes confieren habilidades que se reflejan de manera directa sobre la profesión y la práctica farmacéutica.

La práctica profesional del farmacéutico es muy diversa y se puede observar en diversas circunstancias, desde el contacto directo con el paciente, con la persona, como en la farmacia comunitaria, farmacia hospitalaria, laboratorio de análisis clínicos, en residencias de ancianos, hasta en situaciones de mayor resguardo, como en el laboratorio o en la investigación científica y clínica.

Esta amplia gama de actividad del farmacéutico, apoyada en relaciones laborales individuales o integrada en equipos de salud multidisciplinares, requiere de él un comportamiento asertivo y una conciencia (bio)ética que le permita responder a las diferentes demandas que enfrenta en su vida diaria.

Es importante, pues, reflexionar sobre los conceptos y presupuestos que la ética o la bioética tienen en su vida profesional, en el área de la salud y las ciencias de la vida, y, por qué no, en la vida personal de cada uno.

ABSTRACT

The pharmaceutical profession has a unique scope of intervention in the area of health, where the pharmacist can be found in all domains related to access to health care, at its most varied levels.

All this scope is based on a broad academic training, where scientific knowledge and expertise confer skills that are directly reflected on the pharmaceutical profession and practice.

The professional practice of the pharmacist is very diverse and can be observed in various circumstances, from direct contact with the patient, with the person, as in community pharmacy, hospital pharmacy, clinical analysis laboratory, palliative or continuous care, in nursing homes, to in more reserved situations, such as in the laboratory or in scientific and clinical research.

This wide range of activity of the pharmacist, supported by individual labor relations or integrated into multidisciplinary health teams, requires from him an assertive behavior and a (bio)ethical awareness that allows him to respond to the different demands he faces in his daily life.

It is important, therefore, to reflect on the concepts and assumptions that ethics or bioethics have in the professional life of pharmacist, in the area of health and life sciences, and in the personal life of each one.

Palabras Clave:

Farmacéuticos
Bioética
Práctica farmacéutica
Código deontológico
Academia de Farmacia
Ciencias farmacéuticas

Keywords:

Pharmacists
Bioethics
Pharmaceutical activity
Deontological code
Academy of Pharmacy
Pharmaceutical Sciences



1. INTRODUCCIÓN

La profesión farmacéutica tiene un ámbito de intervención único en el área de la salud, donde el farmacéutico se puede encontrar en todos los dominios relacionados con el acceso a la atención sanitaria, en sus más variados niveles.

Todo este alcance se basa en una formación académica amplia pero orientada, donde el conocimiento científico y los saberes, que constituyen la base de apoyo de una profesión de la salud, confieren habilidades que pueden desarrollarse en las áreas de actividad más distintas, que se reflejan de manera directa sobre la profesión y la práctica farmacéutica.

Sin embargo, además de su excelente preparación académica y capacidad individual y colectiva, la relación del farmacéutico con la persona o paciente es una de las formas más sublimes de establecer las sinergias necesarias para crear los lazos de confianza y credibilidad, fundamentales en las profesiones asistenciales, y sin los cuales el ejercicio de su actividad no es digno de ninguna idoneidad.

Es la actitud hacia el otro lo que diferencia y califica al farmacéutico como persona y como profesional. Son los aspectos éticos y educativos los que guían y condicionan el comportamiento y la actitud de cada uno hacia los demás, los que son dignos y los que dignifican a la persona, al otro.

Como farmacéutico, pero también como académico, es importante reflexionar sobre estos conceptos y presupuestos y sobre la importancia que la ética o la bioética tienen en su vida profesional, particularmente en el área de la salud y las ciencias de la vida, y en la vida personal de cada uno.

En la comodidad del pensamiento y la reflexión, la Ética puede ser considerada como una forma elevada de ejercer la ciudadanía y como una forma de ejercer una actividad con dignidad, donde el respeto de los derechos y el cumplimiento de los deberes se combinan orientados hacia un "mundo mejor y más justo".

Una de las formas más simples y esclarecedoras de la definición y el concepto de ética se puede encontrar en los pensamientos del filósofo brasileño, Mário Sérgio Cortella, que define la ética como "el conjunto de valores y principios que se utilizan para elegir las tres grandes preguntas de la vida: Quiero, Debo, Puedo".

Y va más allá, cuando considera que los principios que rigen la vida de las personas y que estas usan en sus vidas, son analizados concientemente pela conjugación y correlación de estas três nociones: "Hay cosas que quiero, pero no debería; hay cosas que debo, pero no puedo; hay cosas que puedo, pero no quiero".

En esencia, la tranquilidad se obtiene cuando "lo que quieres es lo que puedes y es lo que debes".

Castro y Goldim, por su lado y de manera simplista, refieren que la ética se puede definir como la "investigación general sobre lo que es bueno, apuntando a la elaboración de una vida bella y buena". Una visión idílica, una forma de guiar nuestras actitudes y comportamientos.

El concepto de ética, que deriva de Ethos, la palabra griega que significa carácter, la forma de ser de una persona, abarca los sentidos de lo correcto y lo incorrecto, el bien y el mal, de lo justo y lo injusto. En esencia, la ética puede definirse y considerarse como la "conducta ideal" de cada uno de nosotros, es decir, valores intrínsecamente vinculados con la persona, con el ser humano que vive en una sociedad, diferenciándose de la moral que se puede definir como práctica, comportamiento en la sociedad, es decir, el conjunto de normas y pautas que de alguna manera regulan el comportamiento social.

Así, esta definición de equilibrio, más reflexiva, si se quiere, entre poder, deber y querer, sin embargo, me parece más esclarecedora, y contiene en sí misma principios de filosofía de vida y profesionales muy interesantes.

Esta trilogía "QUIERO, DEBO y PUEDO" es muy bien parte de los procesos de introspección y ponderación del farmacéutico y su práctica diaria.

2. EL FARMACÉUTICO Y LA (BIO)ÉTICA

Los farmacéuticos son entre los distintos profesionales de la salud los que están más cerca de los ciudadanos, y que han sido recompensados por ellos con altos niveles de confianza, en sus áreas más distintas de actividad.

De hecho, como ejemplo ilustrativo, una encuesta realizada recientemente, en Portugal mostró que 96% de los portugueses estaban satisfechos con las farmacias (y los farmacéuticos). Mas aún, mostró que las farmacias ocupan el 3º lugar de preferencia de los portugueses, en términos de acceso y prioridad a la salud, justo después de los cuidados primarios y de los hospitales públicos (corroborando, además, otros similares realizados anteriormente)

La práctica profesional del farmacéutico es muy diversa y se puede observar en diversas circunstancias, desde el contacto directo con el paciente, con la persona, como en la farmacia comunitaria, farmacia hospitalaria, laboratorio de análisis clínicos, cuidados paliativos o continuos, en residencias de ancianos, hasta en situaciones de mayor resguardo, como en el laboratorio o en la investigación científica y clínica.

Esta gama de actividad del farmacéutico, apoyada en relaciones laborales individuales o integrada en equipos de salud multidisciplinares, requiere de él un comportamiento asertivo y una



conciencia (bio)ética que le permita responder a las diferentes demandas que enfrenta en su vida diaria. Además, esta acción debe estar guiada por un mayor respeto y dignidad por la vida humana (usuario / paciente / persona), y la atención de la salud y en obediencia a la libertad de conciencia en situaciones de conflicto potencial entre la ciencia y las ciencias de la vida, las convicciones y los derechos humanos.

Se infiere que los principios básicos de la (Bio)ética (cuatro, según Beauchamp y Chidress, a menudo referidos como la teoría del "Principlismo"), tienen una importancia fundamental en la lectura que se realiza en el día a día de la práctica profesional, en todas las áreas de la actividad sanitaria, y deben estar presentes como base para la acción y la toma de decisiones en la vida cotidiana (y que se pueden extender a la vida personal cotidiana).

Estos principios, que generalmente se asumen, y que permiten apoyar y gestionar la práctica y conducta profesional en esta área de las ciencias de la salud y de la vida, abarcan e identifican la

(i) Beneficencia - hacer el bien. Según este principio es necesario actuar en beneficio de los demás, exponiendo todas las habilidades y conocimientos de cada uno a favor de la persona, el paciente, con el fin de acentuar los beneficios y consecuentemente minimizar los riesgos. Es el principio que teóricamente guía toda la actuación del farmacéutico como profesional sanitario, dirigido al paciente. De hecho, este principio permite garantizar el bienestar de las personas y evitar situaciones potencialmente dañinas, constituyendo el garante de la defensa y el cuidado de sus intereses.

(ii) No maleficencia — no causar daño. "Si no puedes hacer el bien, al menos no hagas el mal", dijo (o se atribuyó a) Hipócrates. Este principio es importante (sino el más importante para el farmacéutico en su práctica profesional) porque contribuye a la reducción del riesgo de daño en la persona o paciente, en el contexto de la enfermedad, y permite una mejor toma de decisiones sobre la persona, en un contexto de salud, en todas y cada una de las áreas de acción asociadas con la práctica profesional. En esencia, permite evitar situaciones que puedan relacionarse o identificarse como negligencia o mala práctica. Ejemplos de práctica cotidiana, dentro de este principio, el reconocimiento de posibles reacciones adversas a medicamentos o posibles interacciones medicamentosas, la verificación o revisión de medicamentos individualizados, la seguridad de la prescripción, la eficiencia y eficacia de la terapia instituida, la farmacovigilancia, y que también se extiende a áreas distintas del medicamento, como la interpretación y validación de los resultados de los análisis de laboratorio clínico.

(iii) Autonomía. La autonomía de las decisiones puede definirse como la capacidad de tomar decisiones de forma libre, es decir, sin ningún factor que pueda influir o condicionarlas, y en base a una elección realizada según la asunción de valores, convicciones morales o religiosas.

La voluntad de las personas es fundamental y se basa en el principio de la dignidad humana. La relación entre el profesional de la salud, el farmacéutico en particular, y la persona o paciente impide la realización de cualquier acto, cualquier toma de decisiones en conciencia, sin la previa aclaración y consentimiento del paciente o su tutor, si es menor o discapacitado. La relación del farmacéutico con la persona es esencial en el proceso de corresponsabilidad por las decisiones tomadas, a la hora de prestar asistencia sanitaria.

También requiere conocimiento y evaluación y libertad de elección entre diferentes opciones y limitada por el respeto al otro, sus valores ya sean morales o religiosos. Permite una práctica y conducta de un profesional de la salud que siempre garantiza el mayor respeto por la vida humana, y la libertad de conciencia cuando en situaciones que de alguna manera pueden estar generando conflicto entre el conocimiento técnico-científico y los derechos (fundamentales) del hombre. Por lo tanto, el consentimiento informado y el derecho a rechazar el tratamiento.

(iv) Justicia. Se refiere a la equidad, la imparcialidad del trato, las opciones, independientemente de los poderes y posiciones económicos y sociales. Este concepto permitirá a las personas acceder a la atención de salud en paridad, y el Estado (como entidad de gobierno de un pueblo) debe al menos garantizar las condiciones mínimas adecuadas de acceso a dicha atención. Las relaciones biunívocas paciente/persona y el profesional de la salud se vuelven más robustos cuando la noción de justicia se presenta como un factor aglutinador.

A veces se acepta un 5º principio, el de la proporcionalidad, donde se evalúa el equilibrio de riesgos versus beneficios, pero que puede integrarse en principios anteriormente mencionados como los de beneficencia, no maleficencia o justicia.

Curioso, el hecho de que Hipócrates fuera el primero en referirse a estos principios éticos (benevolencia, autonomía, no maleficencia y justicia), como bases de apoyo y compromiso con el ejercicio de la medicina, en el llamado juramento hipocrático.

Estos principios del "Principlismo" tienen mucha correspondencia con las ideas propuestas por la Unión Europea, expresadas en la Declaración de Barcelona, de 1998, que pretendía comprender estos conceptos de (bio)ética, muy relacionados con el espíritu anglosajón, a la luz de valores más europeos, donde los conceptos o ideas de Autonomía, Dignidad Humana, Integridad y



Vulnerabilidad constituyen sus principios fundamentales.

El desarrollo acelerado de la biotecnología y la investigación científica y clínica, que ha contribuido a las mejoras observables en el área de la Salud y las Ciencias de la Vida, puede conducir a nuevas formas potenciales de ver la Salud, lo que lleva a una mayor propensión y adición de reflexiones éticas, con el fin de salvaguardar los valores de protección y garantía de la integridad y la dignidad humanas.

La prestación de atención de salud de manera humanizada adquiere, por lo tanto, mayor importancia, siendo imprescindible resaltar las crecientes demandas de mejora de la calidad y eficacia de esta atención, por parte de pacientes, de personas, resultado de una mayor clarificación y alfabetización en salud, que también buscan confianza y credibilidad en el profesional de la salud, en lugar de la aceptación pura y simple de su decisión.

El valor distintivo de los profesionales de la salud, en particular los farmacéuticos, se basa en una postura de ética, integridad, equidad, honestidad y respeto por las convicciones individuales de la persona, y no solo en sus conocimientos o formación académica.

3. FARMACÉUTICO Y PRÁCTICA PROFESIONAL

El desarrollo de las ciencias biológicas (y la biomedicina), resultado del rápido proceso evolutivo del conocimiento técnico-científico, el crecimiento de la alfabetización sanitaria, el envejecimiento de las poblaciones y el aumento de la esperanza de vida, obligó a la implementación de nuevas formas de relacionarse con la persona, el paciente (e incluso entre los profesionales de la salud), lo que resultó en una mayor aproximación y valoración del paciente y la necesidad de incluirlo, dándole un mayor protagonismo, en los procesos de toma de decisiones.

La actividad del farmacéutico evolucionó, como profesional de la salud, siguiendo el progreso del conocimiento científico y su consecuente aplicabilidad a la práctica diaria.

La amplitud de sus conocimientos y su variabilidad funcional le permite desarrollar su práctica en múltiples áreas, desde el área del medicamento, donde la farmacia comunitaria y el hospital son ejemplos muy definidos, no olvidando la industria y distribución, hasta el laboratorio y la investigación científica, extendiéndose a la gestión y administración de unidades de salud. La farmacia comunitaria es el principal sector de actividad de los farmacéuticos y el más visible y cercano a la persona, presentándose, así como un referente social y una práctica farmacéutica, capaz de satisfacer las crecientes necesidades de respuesta a las que está y ha estado sometido por los ciudadanos.

En efecto, la farmacia comunitaria no es sólo un lugar de asistencia sanitaria, un centro verdaderamente integrado y en permanente interconexión multidisciplinar con las instituciones

sanitarias que constituyen la red de atención primaria, con claras ventajas para la salud pública y para las personas, sino que se comporta como una verdadera institución en términos de servicios y estructuras de apoyo a las instituciones locales. de naturaleza política, cultural y social.

Del mismo modo, la farmacia hospitalaria ha experimentado importantes desarrollos y cambios significativos, habiendo evolucionado hacia una mayor centralización de su actividad en el paciente y en la corresponsabilidad del paciente, en cumplimiento de los valores y principios de la práctica de la atención farmacéutica y la farmacia clínica, prestados por el farmacéutico, integrados o no en equipos multidisciplinares.

Durante muchos años, el farmacéutico fue conocido e identificado como el especialista del medicamento. De hecho, esta noción de "especialista del medicamento" hizo que el farmacéutico fuera el único responsable de las diferentes etapas del ciclo de vida del medicamento durante muchos años, y su participación en otros aspectos del conocimiento y la práctica de la salud es poco reconocida.

Con la evolución de los tiempos, y con particular significado después de la Declaración de Tokio, de la OMS, en 1993 (a la continuación de la reunión de Nueva Delhi, FIP, 1988), se abrieron nuevas funciones y nuevos caminos al farmacéutico, especialmente, con la guía del farmacéutico para un aspecto práctico, de mayor compromiso con la persona, con el paciente, es decir, de carácter más asistencial, más clínico.

El farmacéutico entonces comenzó a ser visto, no sólo como el especialista del medicamento, sino también, como el profesional de la salud que utiliza el medicamento como su instrumento de trabajo en su práctica diaria, dirigida al paciente, que se convierte en el primer propósito de su acción.

Este nuevo rango de definición de los objetivos de actuación del farmacéutico permitió la existencia de dos líneas de pensamiento y visión sobre su práctica profesional: la primera, más estática, dirigida y basada fundamentalmente en el medicamento, y la segunda, más evolutiva, más racional, que aprovecha sus conocimientos técnico-científicos, extendiéndolos más directamente a favor de la persona, del paciente.

La intervención del farmacéutico se desarrolla así en todas las etapas de la existencia y uso del medicamento: desde sus etapas de concepción, producción hasta distribución, y luego evoluciona en la colaboración de la terapia establecida y su idoneidad, y en la consiguiente evaluación y monitorización de su uso correcto, eficacia, eficiencia y seguridad con el paciente. Un conocimiento que no se limita al medicamento, sino que se extiende a la corresponsabilidad por el paciente, por la persona.

Incluso en la implementación domiciliaria de la atención

sanitaria hospitalaria, o en instituciones geriátricas, cuidados paliativos, etc., la definición de los criterios de seguridad y dispensación debe tener al farmacéutico como parte integral de estos procesos organizativos. De hecho, la presencia del farmacéutico, a lo largo de todo el circuito del medicamento, es una condición esencial y decisiva en los procesos de dispensación de proximidad, implantados o por implantar por los servicios farmacéuticos hospitalarios, en sus más diferentes modalidades.

Por lo tanto, se sostiene que donde está el medicamento, el farmacéutico debe estar, ya que su cualificación, como proveedor de atención sanitaria, es un factor diferenciador esencial en el desempeño de estas funciones. El medicamento no es una mercancía indiferenciada, ni como tal puede ser vista, por lo que, como profesional sanitario apoyado en valores éticos y deberes deontológicos de autonomía e independencia, y que todavía le son atribuidos por la legislación vigente, el farmacéutico es capaz de asumir estas funciones con el paciente, con toda la responsabilidad inherente a él, integrado o no en equipos multidisciplinares de salud.

Con el envejecimiento de la población y el aumento de la esperanza media de vida combinados con los estilos de vida más sedentario de las personas, mayores serán las necesidades de proporcionar atención sanitaria de calidad, respetando la vida y la dignidad humanas. De hecho, esta nueva situación demográfica se asocia con un aumento significativo de enfermedades crónicas, pluripatologías, polimedicación, donde el farmacéutico, por sus competencias y conocimientos ha aumentado sus responsabilidades.

Y al centrarse en la persona, al asumir la corresponsabilización del paciente, el farmacéutico ha adquirido una nueva forma de estar en salud, un nuevo empoderamiento y una mayor conciencia de la necesidad de estar mejor preparado, más competente, donde la naturaleza científica de la profesión adquiere cada vez más espacio en la definición y prestación de la atención sanitaria, apoyada en valores éticos y bioéticos consistentes.

Por ello, es de suma importancia que los contenidos programáticos que constituyen los planes de formación universitaria se basen en su aplicabilidad práctica y evidencia científica, y, además, que promuevan y estimulen la reflexión sobre la definición del valor añadido de la actividad del farmacéutico y los valores y principios éticos que la guían, en un compromiso con una sociedad más justa, más solidaria, más humana.

Y, en todos estos ámbitos de actuación, pueden surgir situaciones potencialmente generadoras de conflicto en cada momento, como por ejemplo entre (i) el conocimiento técnico-científico y los derechos o convicciones (fundamentales) de la persona, (ii) entre las relaciones interpersonales (entre profesionales y/o con el paciente), o (iii) incluso con intereses comerciales, donde

los principios de ética o bioética son esenciales como base para la acción y la toma de decisiones en el día a día profesional.

Estos dilemas se pueden analizar bajo dos puntos de vista grandes, no necesariamente independientes o estancos: uno por el aspecto estricto de los valores de los códigos de ética de una profesión regulada, como es la profesión farmacéutica, que está más dirigida a cómo los farmacéuticos deben cumplir sus funciones, y el otro, a través de los valores éticos individuales y la práctica de la vida cotidiana.

La dispensación de la llamada píldora del día siguiente es un ejemplo habitual de práctica cotidiana que puede usarse para ilustrar una situación de conflicto potencial, donde se pueden plantear estas preguntas.

La píldora del día siguiente es un fármaco anticonceptivo oral de emergencia que se usa normalmente después de una relación sexual sin protección o el fracaso del método anticonceptivo habitual, para evitar embarazos no deseados.

Si bien el acceso a este medicamento constituye un derecho de la mujer (que puede entrar en conflicto con el derecho a la objeción de conciencia), su dispensación siempre debe ir acompañada de un proceso de aclaración sobre los efectos secundarios que pueden estar asociados con él. Además, estas formulaciones, dadas las altas dosis hormonales que las componen, deben ser de uso esporádico y como excepción, y no de uso frecuente o como método anticoncepcional, en la vida cotidiana.

La dispensación (venta) de la píldora del día siguiente en Portugal no está sujeta a receta médica y se puede adquirir libremente en cualquier farmacia o parafarmacia, por lo que, la ética y la responsabilidad ética de quienes dispensan son un factor preponderante, ya que el asesoramiento y la información sobre su uso deben por lo menos garantizarse. En una concepción más amplia, el medicamento, dadas sus especificidades, no puede considerarse como cualquier producto indiferenciado, aunque el conocimiento científico basado en la evidencia muestra que, en algunas circunstancias, algunos de estos medicamentos pueden usarse con cierta libertad.

La información y publicidad adecuada sobre el uso y fines terapéuticos de un determinado medicamento, una otra situación ejemplificativa a tener en consideración, constituye una fuente de difusión privilegiada, ya que permite la difusión y aclaración de sus beneficios y limitaciones, así como estudios comparativos con otros medicamentos con el mismo fin pretendido, permitiendo así una mejor toma de decisiones.

Pueden surgir problemas éticos o bioéticos cuando esta información es menos completa, en el sentido de omisión de hechos menos positivos, quizás dignos de ser señalados, como efectos adversos ya identificados, o incluso cuando se observa la promoción



o inducción de su prescripción o consumo. La inducción del consumo de medicamentos, como razón para obtener ventajas económicas sobre el beneficio para la salud, como la práctica abusiva de descuentos o el uso de “publicidad agresiva”, a menudo con la participación de personalidades conocidas, son situaciones que deben merecer una cuidadosa reflexión ética, dada la esencia particular del medicamento y sus efectos, en el ámbito de la salud individual y colectiva.

Otro ejemplo ilustrativo está relacionado con la disponibilidad y acceso a los datos de salud de la persona/paciente/usuario, por parte de profesionales sanitarios, en este caso del farmacéutico, para el correcto cumplimiento de atribuciones funcionales y en el cuidado asistencial del farmacéutico. En diferentes situaciones cotidianas, como la dispensación de medicamentos, el seguimiento terapéutico o la atención farmacéutica en general, el acceso a los datos del usuario nos permite conocer, entre otros, su perfil de consumo de medicamentos actual y pasado, las posibles interacciones medicamentosas y alergias, etc.

Este conocimiento es importante, porque las posibles incompatibilidades o interacciones con medicamentos prescritos identificadas pueden servir como alertas en el momento de la dispensación de nuevas recetas, nuevos medicamentos, que de otro modo sería imposible detectar.

Este problema ha sido objeto de cierta controversia entre los distintos profesionales sanitarios, más aún, y en particular, con la legislación vigente en materia de protección de datos, que es muy restrictiva. Lo cierto, sin embargo, es que, como profesional sanitario, todas las actitudes y decisiones por parte del farmacéutico deben basarse en la mayor cantidad de datos e información posible sobre el paciente, el conocimiento y la mejor evidencia científica. Por lo tanto, el acceso a los datos clínicos del paciente es una herramienta valiosa e indispensable para garantizar la mayor fiabilidad de este proceso, y esta dificultad de acceso se cuestiona, más aún, cuando los datos en cuestión son propiedad del propio paciente/persona.

Desde el punto de vista de la responsabilidad ética, esta dificultad de acceso puede analizarse teniendo en cuenta el principio de no maleficencia, y de beneficencia, apuntando por un lado a “no hacer el mal” y, si es necesario, “no hacer nada”, y por otro “hacer el bien”, pero también el de la autonomía, ya que el propio paciente/persona debe tener la oportunidad de intervenir en la decisión.

Todos estos principios y razones también son extensibles al área de diagnóstico e investigación de laboratorio, particularmente en las áreas de laboratorio clínico y genética humana.

En estas áreas, particularmente en el área de laboratorio y genética, el apoyo ético, bioético y deontológico de su práctica profesional ha sido objeto de la mayor atención y consideración por parte de los diferentes países y comunidades.

La evolución científica, con respecto a la reproducción humana y la posibilidad de manipulación genética es hoy una realidad, por lo que debe observarse con la responsabilidad y el asertividad necesarias y especialmente a la luz de altos valores éticos. Si es cierto que la posibilidad de manipulación de los genes de la especie humana puede considerarse como un factor beneficioso para el hombre, particularmente cuando se lleva a cabo para la curación o prevención de enfermedades de origen genético, es decir, para fines clínicos, puede, el uso indebido de la manipulación de estos genes, utilizarse para fines contrarios, a menudo discriminatorios, menos deseables y polémicos, eugenesia o la mejora de la especie humana.

El uso de estas herramientas o de pruebas de detección y diagnóstico de enfermedades de origen genético permite en muchas situaciones contribuir a su prevención y mayor control, siendo el consejo genético una realidad que tiende a adquirir cada vez más importancia, particularmente en el apoyo a las personas en riesgo o afectadas por la enfermedad.

Hay, de hecho, muchas situaciones patológicas identificables por pruebas de diagnóstico genético y predictivos, siendo ejemplos rutinarios, ciertos marcadores en el campo de la oncología (p.ej. genes de susceptibilidad al cáncer de mama), el área de neurología y trastornos neurológicos (p.ej. enfermedad de Huntington o genes de susceptibilidad para la enfermedad de Alzheimer), o en varios otros.

El diagnóstico predictivo, sin embargo, lo que de una manera simplista, permite analizar y calcular el riesgo de desarrollar la enfermedad, no siempre se ve de forma natural, ya que puede tener consecuencias que van más allá del resultado *strictu sensu*. De hecho, el conocimiento de una condición o diagnóstico particular puede, p.ej., tener implicaciones no solo para la persona afectada, sino para toda la familia, que puede no estar interesada en tener acceso a esa información. Por otro lado, puede ser una causa de conflicto entre los deberes del profesional de la salud, es decir, el secreto profesional y el deber de información (apuntando al mal menor), y el derecho de la persona a no querer ser informada. También pueden surgir problemas de privacidad, teniendo en cuenta que una situación encontrada, si se divulga, puede ser una causa potencial de varios tipos de discriminación, como dificultades para acceder a ciertos bienes y servicios, como seguros, etc. en un ejemplo más simple. Pero aún más, tiene sentido reflexionar sobre la realización de pruebas genéticas cuando, en este momento, no existe cura o tratamiento adecuado para una

situación patológica.

Por otro lado, y también, la utilización de estas herramientas puede asumirse como una importante contribución en el proceso de optimización de la terapéutica en medicina personalizada o medicina de precisión. De hecho, las pruebas genéticas, con fines de investigación clínica o farmacéutica, tienen mucho sentido cuando se utilizan para facilitar una elección o la toma de una decisión preferencial sobre las terapias, teniendo en cuenta no los fines discriminatorios, más bien, el bien de la persona afectada.

De ahí la importancia del consentimiento informado, cuando se pretende llevar a cabo dichas pruebas, en la que la información, la gestión de las expectativas, la autonomía de la decisión y el derecho a la protección de aquellos cuya autonomía se ve disminuida, deben constituir puntos fundamentales a incluir.

No por casualidad, Kant (Siglo XVIII) dijo que “la autonomía de la voluntad es el principio único de todas las leyes y deberes morales que están de acuerdo con ellas” destacando esta forma de aceptar la decisión del otro y sus valores.

El diagnóstico prenatal, que hoy en día se ve con cierta normalidad, se utiliza principalmente en la detección de alteraciones genéticas (anomalías) del feto, y en la detección del riesgo de la mujer o embarazada en tener un bebé con una anomalía. Son pruebas cuyos resultados pueden tener implicaciones considerables en la madre y la familia, siendo aconsejadas, particularmente en la sospecha de enfermedades incurables o cuando existen requerimientos de cuidados intrauterinos. El tipo de pruebas realizadas en este diagnóstico pueden variar desde el uso de técnicas no invasivas (las más comunes), como la ecografía, cuantificación de marcadores bioquímicos séricos, como técnicas invasivas, como la amniocentesis.

Son varias las cuestiones éticas que surgen en esta área del diagnóstico, pero el principio ético y bioético de autonomía, que rige no sólo la actitud a tomar por el profesional de la salud, sino también por la persona/paciente directamente involucrada y en sus diversas dimensiones, es fundamental en la evaluación y reflexión de estas situaciones. El farmacéutico, como profesional de la salud, siempre se preocupa con el mayor respeto por la vida y la dignidad humanas, y por la libertad de conciencia y autonomía en situaciones de conflicto entre la ciencia y los derechos fundamentales del hombre.

4. LA ÉTICA EN EL APRENDIZAJE DE UNA PROFESIÓN DE LA SALUD

El comportamiento ético de un profesional de la salud, y del farmacéutico en particular, está muy respaldado por el respeto

a la dignidad del ser humano, en sus diferencias, sus derechos y deberes. “Esta ética”, no es diferente de la ética que debe existir en las relaciones normales entre las personas, que fue consagrada por Immanuel Kant, en su “imperativo categórico”: “actúa como si la máxima de tu acción se convirtiera, a través de tu voluntad, en una ley universal”.

El comportamiento ético de un profesional de la salud y farmacéutico en particular debe basarse en actitudes diversas y básicas, indispensables como esencia de su actividad y su relación con el paciente, con la persona, como sea, la competencia, equidad, ponderación y asertividad o secreto profesional.

En el ámbito de la salud, la calidad de la prestación de servicios de salud que garantiza el respeto del bienestar y la dignidad humana requiere, después de una formación académica adecuada, un aprendizaje y una actualización continuos de los conocimientos a lo largo de toda la vida, que conduzca al desarrollo de competencias y calificaciones profesionales, en sus más variados niveles de graduación y áreas, que le permitirán actuar con autonomía en sus responsabilidades para con el otro.

Además, la atribución de estos grados de Especialidades y Competencias confiere un mayor reconocimiento y responsabilidad, y también una mejor calidad de la práctica profesional, y puede verse como una muestra de la atención y el respeto que los ciudadanos merecen por parte del farmacéutico o otro profesional de la salud.

Por lo tanto, se puede afirmar que la ética en salud está estrechamente vinculada a la necesidad de aprendizaje continuo, que apunta fundamentalmente a la actualización permanente de los conocimientos individuales, para ejercer su actividad en la conciencia, con autonomía, bajo los más altos preceptos de humanización.

Este aprendizaje debe estar muy fundamentado, además de los conceptos teóricos esenciales, en contenidos y experiencia práctica enmarcados en los objetivos que se pretenden. Así, es a través del ejemplo y las experiencias vividas que se adquiere la capacidad de comprender mejor, y se hace posible adquirir un espíritu crítico, reflexivo, y toda una forma de comportamiento a adoptar y perseguir, que permitirá la resolución y decisión más asertiva de los problemas, en las más diferentes situaciones.

La actualización de conocimientos y la formación continua constituyen baluartes que deben guiar al farmacéutico y a cualquier profesional de la salud, y así garantizar los principios de la (bio)ética en su plenitud. Además, son en sí mismos valores éticos.

En tiempos cada vez más conflictivos, la persona, el paciente, las sociedades requieren de un farmacéutico, en el cumplimiento de su actividad cuando sea singular o integrado en equipos multidisciplinares, más comprometido y más activo, donde



se reconozca el valor ético de la competencia, y se redefina, dada su visión holística de su papel en la Salud, en una contribución a la transformación de la sociedad.

Las Academias de Farmacia o Ciencias Farmacéuticas juegan un papel clave en este proceso.

Las voluntades movilizadoras de las academias científicas en la participación de respuestas a las necesidades impuestas por la creciente y rápida evolución técnica y científica que continuamente ocurren en las más distintas áreas de conocimiento del universo de la salud, entre las cuales, las ciencias farmacéuticas son parte integral, confieren una contribución incommensurable al estudio, promoción y desarrollo de la investigación científica y la innovación en estas áreas.

Este compromiso permanente con el desarrollo, la innovación y el estudio de la ciencia es una razón superlativa para constituir un repositorio valioso y creíble de los resultados de ese mismo desarrollo, dirigido y enfocado a la preservación de un patrimonio de conocimiento y saberes que garanticen el legado cultural y científico de las ciencias farmacéuticas.

Al asumir el conocimiento y el pensamiento científico como la esencia para el desarrollo de las ciencias farmacéuticas y su aplicabilidad práctica en los diferentes campos de actividad, las academias también se permiten constituirse como instituciones capaces de contribuir y colaborar en la construcción y definición de las bases científicas y filosóficas que sustentan una profesión de la salud.

Por lo tanto, además de los contenidos y acciones formativas disponibles en el área del conocimiento, la Academia ha asociado con ellos una fuerte titulación ética que apoya y fomenta el reconocimiento del farmacéutico como un profesional competente y diferenciado, no solo en la prestación de atención sanitaria, sino también en otras áreas donde se requiere su conocimiento.

5. PROFESIÓN AUTORREGULADA Y CÓDIGO DEONTOLÓGICO

La profesión farmacéutica, en todas las áreas de su actividad, es una profesión regulada o autorregulada al menos en los llamados países más desarrollados.

Como profesión autorregulada, se trata de “una profesión con facultades delegadas por el Estado para gobernar o regular esa misma profesión, una delegación que se basa en la primacía del interés público por parte del órgano que regula a sus pares”.

La autorregulación se basa en el acuerdo que un grupo profesional establece formalmente con el Estado para asumir la responsabilidad de regular la actividad de sus miembros.

Así, el Estado, puede mantener el control sobre el ejercicio de una actividad profesional, y sobre los servicios prestados por sus miembros, sin necesidad de tener un conocimiento profundo sobre el *know-how* de esta profesión, que sería indispensable si la regulación se llevara a cabo de manera directa.

Es por ello que se supone que la autorregulación es un privilegio de algunas profesiones, a las que el Estado confía en su capacidad para promover la profesión y el interés público por encima de los intereses personales e individuales.

Sin embargo, puede que haya otras formas de regulación donde el Estado o los gobiernos tengan distintos modos de actuación, más interventivos. En estas situaciones hay menor delegación de competencias por parte del estado o gobierno para las organizaciones colegiales o grupos de profesionales.

Para garantizar estos fines, y en particular el principio de primacía del interés público en el ejercicio de la profesión, las profesiones autorreguladas elaboran códigos deontológicos en los que basan su actividad.

La pregunta que surge, de entrada, es si ética y deontología serán sinónimos, o si pueden ser utilizados, indistintamente.

Si nos fijamos en el significado más aceptado de estos conceptos, se puede concluir que la ética es parte del alcance de la filosofía, cuyo propósito es “el reflejo o juicio de la evaluación entre el bien y el mal, de lo correcto o incorrecto, permitido o no permitido”, mientras que la deontología se refiere a los “deberes, principios y normas de naturaleza ética adoptados y seguidos por un determinado grupo profesional”, cuya finalidad es establecer pautas encaminadas al correcto desempeño de su actividad.

En esencia y de manera simplista, la ética refleja y produce los principios y valores relacionados con la conducta y las actitudes en la sociedad y la deontología, puede considerarse como la dimensión ética normativa de una actividad profesional.

Por lo tanto, no es sorprendente el enorme paralelismo o incluso “identificación” existente entre los principios de ética de los farmacéuticos y sus códigos deontológicos que guían la práctica profesional y que a menudo se utilizan con indiferencia.

En Portugal, la Orden de Farmacéuticos, una institución que incorpora a todos los farmacéuticos de diversas áreas de actividad, es la entidad que tiene una prerrogativa de funciones de autorregulación, con respecto a esta profesión.

La versión del Código Deontológico vigente desde 2021 (Reglamento nº 1015/2021, de 20 de diciembre) consta de una amplia gama de normas relacionadas con los derechos y deberes especiales del farmacéutico que, reflejan la alta responsabilidad, autonomía y relevancia que el Estado (en sentido amplio) confiere a la profesión.

Se trata de un extenso código, con 57 artículos, que engloba y define todos los ámbitos de actividad del farmacéutico y las bases sobre las que debe apoyarse el ejercicio profesional, como la competencia individual, la responsabilidad, la independencia y la autonomía técnica fundamentales para la toma de decisiones en conciencia, la primacía del paciente, el secreto profesional, las relaciones interdisciplinarias, práctica profesional, inicio y fin de vida, etc.

Como principio general, el Código Deontológico, en sus diferentes versiones y actualizaciones (la versión 2015, fue aprobada en asamblea general y es parte integrante del Estatuto de la Orden de los Farmacéuticos), siempre ha tenido en cuenta la definición del farmacéutico como un profesional de la salud centrado en la persona, y bajo el grado más exigente de obediencia a los principios primordiales de la bioética. En todas las circunstancias y en todos los ámbitos de la actividad profesional se da una mejora significativa a la defensa y preservación de la dignidad y los derechos de la persona y su calidad de vida. El Estatuto de la Orden de los Farmacéuticos (Decreto-Ley nº 173/2015, de 4 de septiembre) también refuerza estos mismos principios.

De hecho, este fin básico de la actividad del farmacéutico se puede ilustrar en

- (i) En el artículo 1º, del Código Deontológico de 2015 dedicado a los principios generales, la persona del paciente se establece como el objetivo central y esencial de la actividad farmacéutica
- (ii) En el Estatuto este principio general se hace más amplio, y también se extiende a la persona no enferma, al referirse a “El ejercicio de la actividad farmacéutica tiene como objetivo esencial al ciudadano en general y al paciente en particular” (artículo 77º)
- (iii) El artículo 4º, Capítulo II, del Código Deontológico 2021, vigente, dedicado a los principios generales, establece que “El ejercicio de la actividad farmacéutica tiene como objetivo esencial la protección de la dignidad, los derechos fundamentales y el bienestar de la persona en un contexto de salud”. Y añade en su artículo 5º, del mismo capítulo, que “El farmacéutico es un profesional sanitario con las aptitudes y competencias necesarias para realizar todas las tareas relacionadas con los medicamentos y otras tecnologías sanitarias, análisis clínicos y genética humana o análisis de otra naturaleza e igualmente capaz de contribuir a la salvaguardia de la salud pública y del equilibrio ecológico, así como todas las acciones educativas dirigidas a la comunidad en el campo de la promoción de la salud y la prevención de enfermedades”.

En un análisis más generalizado, profundo y exhaustivo se puede concluir que el Código Deontológico vigente, siguiendo los anteriores, consagra al farmacéutico, como profesional de la salud

pública, con todas las responsabilidades e implicaciones inherentes, como se indica en sus artículos, su alegato.

Las competencias y definición de la práctica del farmacéutico se pueden encontrar en el preámbulo del Código Deontológico vigente, donde se puede leer: “La práctica de la actividad asistencial del farmacéutico se centra en la mejor interpretación terapéutica y diagnóstica en el contexto de la elaboración, seguimiento, seguimiento y optimización de los planes terapéuticos, en la ejecución, interpretación y validación de análisis clínicos y genéticos humanos y en la prestación de asistencia sanitaria en convergencia con los mejores intereses, seguridad y resultados de salud de las personas”.

Por lo tanto, las actividades profesionales de la práctica farmacéutica actual, más exigentes en su autonomía, deben estar vinculadas a los principios fundamentales de la Bioética.

También debe agregarse que el farmacéutico está obligado por el deber de formación, actualización técnica y científica, por las regulaciones establecidas como una forma de cumplir conscientemente sus obligaciones profesionales ante la sociedad.

La formación continua y la actualización de sus conocimientos frente a la rápida y constante evolución de los conocimientos técnicos científicos, en particular en el campo de la biología y las ciencias biológicas es un imperativo, que más que estatutario (los farmacéuticos, en Portugal, tienen como obligación legal, definido por los Estatutos de la Orden de los Farmacéuticos, la renovación de la tarjeta profesional a través de la acumulación de créditos resultantes de la formación continua), es un ejemplo feliz de esta conciencia, de este comportamiento ético o bioético (considerando la bioética, como una nueva forma de interpretar los conceptos éticos, a la luz de la evolución del conocimiento científico en el campo de la biología y sus implicaciones potenciales en los valores humanos) que debería apoyar el desempeño del farmacéutico.

De hecho, en el artículo 75º, en el párrafo 5., los Estatutos de la Orden de los Farmacéuticos establecen que “Los farmacéuticos promoverán la actualización permanente de sus conocimientos, en particular mediante la periodicidad de las acciones de calificación profesional”

El Código Deontológico de 2015 refuerza este procedimiento, esta actitud, como deber, en el artículo 12º, siendo respaldada por la última versión vigente, adoptada en 2021, en el artículo 14º, párrafo 2., que establece que “Los farmacéuticos deben promover la actualización permanente de sus conocimientos técnicos y científicos, en particular a través de la frecuencia regular de acciones de calificación profesional, para que pueda cumplir consciente y correctamente sus obligaciones profesionales con la sociedad”.



El principio de Responsabilidad se invoca repetidamente a lo largo de los textos que de alguna manera enmarcan y marcan la actividad de los farmacéuticos, ya sea en el artículo 78º, del estatuto, o en los Códigos Deontológicos en las versiones de 2015 (artículo 10º) y 2021 (artículo 5º).

En ambos casos, los contenidos reflejan toda la profesión y la forma de ejercerla, y los principios éticos rectores, poniendo énfasis en el objetivo de la actividad farmacéutica y su deber principal de defender la salud pública, así como en la conciencia del grado de responsabilidad que la propia profesión tiene en sí mismo, el deber ético de ejercerla:

(i) "La primera y principal responsabilidad del farmacéutico es por la salud y el bienestar del paciente y del ciudadano en general, y debe privilegiar el bienestar de estos, en detrimento de sus intereses personales o comerciales y promover el derecho de acceso a un tratamiento con calidad, eficacia y seguridad (artículo 10º).

(ii) "En el ejercicio de su profesión, el farmacéutico debe tener siempre presente el alto grado de responsabilidad que se deja en ella, así como los deberes éticos de ejercerla con la mayor honestidad, integridad, diligencia, rigor científico, celo y competencia y contribuir al logro de los objetivos de la política sanitaria (artículo 5º).

Otros de los principios consagrados en el texto, de forma objetiva y consolidada, son la Autonomía y la Independencia.

De hecho, en el artículo 4º del Código Deontológico (2021), que hace referencia a los principios generales relativos a la actividad profesional, establece que "Autonomía técnico-científica y deontológica, con capacidad de decisión, independencia y conciencia, teniendo en cuenta el bien común y los principios de no maleficencia y beneficencia".

A su vez, el artículo 7º, dedicado exclusivamente a la autonomía técnica y científica del farmacéutico establece en sus párrafos 1. y 2. que: "1 — El farmacéutico, como prestador de asistencia y servicios sanitarios, ejerce una profesión libre; y 2 — El farmacéutico, ya sea como profesional liberal o como trabajador a instancias de otro, ejerce sus funciones con plena autonomía de ética, científica y técnica".

Estos principios también se establecen en el artículo 73º del estatuto vigente, así como también se reflejaron en el Código de Principios Éticos de 2015 en sus artículos 4º y 28º, que también establecía en su artículo 28º que "El farmacéutico rechazará toda injerencia en el ejercicio de su actividad siempre que se pongan en tela de juicio aspectos éticos o técnico-científicos del ejercicio profesional, cualesquiera que sean sus funciones y dependencia jerárquica o el lugar donde ejerza dicha actividad".

El énfasis puesto en las cuestiones de responsabilidad y

autonomía técnica del farmacéutico en el ejercicio de sus funciones es adecuado al marco legal vigente y consolidan las competencias del farmacéutico, en sus áreas más distintas de actividad, dándole la capacidad de decisión y la libertad para su toma de decisiones.

Asimismo, el Código Deontológico es muy claro con respecto al deber de secreto profesional y objeción de conciencia.

De hecho, ya sea en el Código Deontológico de 2015, el Código Deontológico de 2021 o los propios estatutos, estos deberes están bien desglosados.

El deber de secreto profesional es un deber fundamental en materia de salud, relativo a todos los hechos de los que tengan conocimiento en el ejercicio de su profesión, con excepción de las situaciones previstas por la ley y que deben subsistir tras el cese de la actividad profesional e incluso cuando el farmacéutico cambie de domicilio profesional (artículo 30º del Código Deontológico de 2015).

El Código Deontológico vigente, de 2021, en su artículo 15º, se refiere aún con más prominencia al deber de secreto profesional, como se demuestra en "1 — El secreto profesional farmacéutico presupone y permite una base de verdad y confianza mutua y es una condición esencial en la relación farmacéutico-persona en el contexto de la salud, con miras a la protección de los datos personales y la reserva de la intimidad de la vida privada; 2 — El farmacéutico está obligado al secreto profesional sobre todos los hechos de los que tenga conocimiento en el ejercicio de su profesión o a causa de ella, salvo en las situaciones previstas por la ley; 3 — El deber de secreto sobre los hechos a que se refiere el párrafo 2. se extenderá a todos los trabajadores dependientes del farmacéutico en el ejercicio de su actividad profesional, que les obligará a cumplirlos y se mantendrá tras el cese de la actividad profesional o la alteración del domicilio profesional."

De hecho, el secreto profesional obliga no sólo al farmacéutico, sino también a los trabajadores que dependen de él y de su responsabilidad.

Su texto también se refiere a las obligaciones asociadas y a la forma de garantizar dicho secreto profesional y a las condiciones en las que excepcionalmente puede autorizarse su ruptura, en particular por el consentimiento de la persona o de su representante legal, por razones científicas, cuando no se produce la identificación de la persona interesada, o en otras situaciones, como cuando es absolutamente indispensable para la defensa de la dignidad del farmacéutico, de la persona, en un contexto de salud, o de terceros.

Estos conceptos también están respaldados por el texto de la Ley del Estatuto.

Un derecho que merece especial atención es el derecho a la objeción de conciencia por parte del farmacéutico, como se

establece en el artículo 19º, donde se puede leer que “El farmacéutico tiene derecho a rechazar la práctica de un acto profesional cuando tal práctica entre en conflicto con su conciencia y ofenda sus principios éticos, morales, religiosos y filosóficos, ideológicos o humanitarios”, en una extensión de lo que consta en el artículo 84º del Estatuto y el artículo 24º del Código Deontológico de 2015. Sin embargo, este derecho debe expresarse y comunicarse en relación con posiciones bien definidas y en un documento firmado y no puede ser invocado o ejercido en situaciones de peligro para la vida o daños graves para la salud, donde ningún otro farmacéutico puede intervenir para dar su consentimiento.

En el contexto de este derecho, deben mencionarse los artículos 37º y 38º del Código Deontológico vigente, relacionados con el comienzo de la vida, donde la intervención del farmacéutico está sujeta a sus valores de conciencia. En ellos se puede leer que: “Artículo 37º. El farmacéutico ha tenido respeto por la vida humana desde su creación.” y “Artículo 38º. Interrupción voluntaria del embarazo. El farmacéutico decide sobre la dispensa de la terapia farmacológica que interrumpe el embarazo, en los términos y plazos legalmente previstos, de acuerdo con su conciencia y valores profesionales”.

El mismo comportamiento de los farmacéuticos puede estar condicionado por los mismos valores y justificado por el artículo 39º, relativo al final de la vida, del mismo código deontológico, cuando establece que “1 — El farmacéutico respeta la dignidad de la persona que se encuentra al final de la vida.; 2 — El farmacéutico no estará obligado a practicar u omitir ningún acto en este contexto cuando entre en conflicto con sus principios éticos, morales, religiosos, filosóficos, ideológicos o humanitarios.”

Además, la Federación Internacional de Farmacéuticos (FIP), una organización que representa a los farmacéuticos de todo el mundo, en el contexto de sus funciones, ha sido muy activa en recomendar la aplicación de códigos de ética en las profesiones de la salud, en particular en la profesión farmacéutica.

Esta organización, la FIP, cuya junta directiva publicó en 2004 el documento “FIP Statement of Professional Standards. Códigos de ética para farmacéuticos” emitió una recomendación adicional para que las organizaciones miembros tomaran las medidas necesarias para implementarlas.

El documento comienza aclarando que una profesión se identifica de acuerdo con la voluntad de sus profesionales de cumplir con estándares éticos y profesionales, que exceden los requisitos legales mínimos. A continuación, establece que el farmacéutico es el especialista del medicamento, pero no solo. Además de esta importante función, el farmacéutico también tiene la responsabilidad de contribuir a la salud de la población, prevenir su degradación y, siempre que el tratamiento farmacológico sea

adecuado, debe promover el uso racional de los medicamentos. El documento también considera que la actividad y función del farmacéutico están en continua evolución y teniendo en cuenta estas circunstancias, estas instrucciones pretenden reafirmar y hacer públicas las obligaciones básicas que se derivan de las responsabilidades del farmacéutico.

Sus asociaciones farmacéuticas nacionales, a través de sus Códigos de Ética o Deontológicos, pueden así guiar a los farmacéuticos en sus relaciones con los pacientes, otros profesionales de la salud y la sociedad en general.

En este contexto y con ese fin, el FIP recomienda que:

“1. En todos los países, la asociación farmacéutica nacional correspondiente elaborará un Código Deontológico para los farmacéuticos que establezca sus obligaciones profesionales y garantice que los farmacéuticos actúen de acuerdo con las disposiciones del Código.

2. Las obligaciones establecidas en dichos códigos incluirán, entre otros:

“Actuar con justicia y equidad en la atribución de cualquier recurso de salud que se ponga a su disposición;

Asegúrese de que sus prioridades sean la seguridad, el bienestar y los mejores intereses de las personas a las que prestan servicios profesionales y que siempre actúan con integridad en las relaciones que establecen con ellos;

Respetar los derechos individuales de los pacientes a participar en las decisiones sobre su tratamiento con medicamentos;

Garantizar la formación continua;

Cumplir con la legislación vigente y aceptar códigos y normas de comportamiento con respecto a la prestación de todos los servicios y productos farmacéuticos;

Asegurar que, en caso de cierre de farmacia u objeción de conciencia, se garantice la continuidad de los servicios prestados. En caso de conflictos profesionales, esforzarse por garantizar que las personas continúen teniendo acceso a la asistencia farmacéutica”.

7. CONCLUSIÓN

La ética en salud se basa en el respeto de los valores y principios de la persona y la dignidad humana, dirigida a promover el bienestar y la calidad de vida de los enfermos, de las personas. Aristóteles decía que, más que filosofar sobre lo bueno y lo justo, la ética implica hacer el bien y lo justo, y depende de la educación, de la característica de cada uno.

Esta forma de ser y actuar, es decir, tener un comportamiento ético, está muy correlacionada con el carácter (de hecho, ética, etimológicamente significa “carácter”) y la educación



de cada uno, siendo este concepto bien ilustrado por la sabia expresión “una persona buena e integrada, necesariamente hará cosas buenas e integrales, y como tal siempre actuará éticamente”. Aristóteles también dijo que “los cursos de ética eran apropiados solo para aquellos que ya habían logrado, gracias a una educación adecuada, una perfección suficiente de su personalidad, de su carácter”.

De hecho, viendo lo que está sucediendo en el día a día, estos puntos me parecen cada vez más fundamentales. Si no hay un compromiso individual y una implicación o sentimiento de la persona hacia el bien, hacia la justicia, de nada valdrán los cursos o clases de ética y legislación.

¿Aristóteles (nacido en 384 aC) todavía tiene razón y que los cursos o clases de ética solo sirven para aquellos con buena educación y buena formación y características?

Tengo un principio, que adopte hace muchos años, fruto de enseñanzas aprendidas en la tradición familiar que me dicen que “Cuando tengas dudas, lo mejor es lanzar la moneda al aire. Si no te gusta la cara que sale o aún te queda alguna duda, obtienes la certeza de saber qué camino tomar, cuál será la mejor opción”.

Y la actividad farmacéutica y las ciencias de la vida, que incluyen las ciencias farmacéuticas, siempre tendrán que ganar si la ética y la deontología son parte integrante de su vivencia, y donde el progreso y el desarrollo siguen a la conciencia de la humanidad dirigida esencialmente a la centralidad de la persona y a la mejora de su calidad de vida y su bienestar.

Agradecimientos

Me gustaría agradecer el gran honor que me habéis dispensado al haberme aceptado como Académico Correspondiente de tan ilustre y digna Institución, la Real Academia Nacional de Farmacia.

Es enorme la satisfacción que siento por esta distinción, y espero ser digno de la confianza que en mí depositáis.

Seré, con humildad, se me lo permitís, uno de entre vosotros, donde la transmisión y defensa de los principios y valores que emanan de esta Institución supondrá para mí una cuestión de lealtad y de compromiso público.

Mi conexión con España y en especial con su capital, Madrid, es larga y muy rica en amistades. Fue aquí, en esta ciudad, en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, junto al Hospital de la Paz, donde hace muchos años ya desarrollé mi trabajo de investigación, en el área de la neuroquímica, que me llevó a la defensa de mi tesis de doctorado.

Mis orientadores de tesis fueron el Profesor Antonio Sillero y la Dra. Antonia Sillero, a quienes, en este momento y aquí,

me gustaría públicamente agradecer la amabilidad, el apoyo y la amistad con la que siempre me han presentado.

Desde entonces, Madrid, la ciudad que fue mía por un tiempo, se convirtió en mía para siempre, con su gente, su cultura, su forma de vida, su “movida”.

Es precisamente en esta ciudad donde hoy me encuentro, para recibir uno de los mayores y significativos reconocimientos que me han conferido hasta hoy.

Por eso, no puedo evitar agradecer a todos aquellos que conocí en esos tiempos, los que conocí más recientemente y los que seguramente conoceré, porque todos hicieron que mi vida siguiera un curso que me permitió llegar aquí.

En la Real Academia Nacional de Farmacia encontré un nuevo hogar, una elevada forma de dignidad y respeto profesional y personal, donde “son las personas las que hacen el lugar y no el lugar el que hace a las personas”. Como decimos en Portugal: “Encontré gente buena, gente con la que podemos compartir nuestro hogar. Una familia”.

Permítanme expresar mi más profunda gratitud por la contribución que he recibido de todos ellos, en la persona del ilustre presidente de esta Real Academia Nacional de Farmacia, Excmo. Prof. Doctor Antonio Doadrio Villarejo.

Soy esencialmente un Profesor en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Oporto e investigador. Desde muy temprano, sin embargo, mi vida profesional y académica se ha complementado con una serie de otras actividades paralelas, y debo señalar mi conexión con la Orden de Farmacéuticos, en la que ocupé diferentes cargos y desempeñé diferentes funciones a nivel regional y nacional, y con la Academia de Ciencias Farmacéuticas de Portugal, entre otros.

Así que tengo muy claro que soy farmacéutico por formación, y hoy por convicción.

Considero, por lo tanto que, los conocimientos científicos transmitidos a lo largo del proceso de formación universitaria de un farmacéutico deben ser compatibles con las necesidades de su práctica profesional, apoyados por la evidencia científica más reciente, y siempre que sea posible, ser ilustrados por conceptos conductuales y vivencias prácticas reconocidas, permitiendo así la comprensión de las bases filosóficas de la profesión farmacéutica, centradas en la persona, en el paciente.

El farmacéutico es mucho más que estrictamente un/el especialista del medicamento. Su conocimiento único de las diferentes fases que constituyen el ciclo vital del medicamento, desde la concepción, producción al uso terapéutico, pero también el seguimiento de su efectividad y la eficiencia de esta misma terapia instituida, lo convierte en un profesional privilegiado de la Salud.

En este sentido, al aceptar este distinguido honor de ser



acogido como uno de todos los que forman parte de esta ilustre Real Academia Nacional de Farmacia, pensé en presentar algunas consideraciones sobre una visión conceptual de la actividad farmacéutica y su dimensión ética, a la que pomposamente intitulé de “Una profesión, una ética. Una visión conceptual”.

Utilizaré, si me lo permiten, presupuestos y/o conceptos contenidos en el código deontológico, adoptado por los farmacéuticos portugueses, que muy naturalmente serán comunes o similares a los aceptados por todos.

He dicho.

8. REFERENCIAS

1. Aenad, M.: “La mitología clásica”, traducción Pilar Careaga, séptima edición. Acento editorial, Madrid, 1998. págs. 72-73. ISBN: 84-483-0030-0.
2. Bin P, Conti A, Capasso E, Fedeli P, Policino F, Casella C, Delbon P, Graziano V. Genetic testing: ethical aspects. *Open Med.* 13: 247-252, 2018.
3. Buerki R, Vottero L. Ethical Responsibility in Pharmacy Practice. American Institute of the History of Pharmacy Madison, Wisconsin. 2ª Ed. 2002. ISBN 0-931292-37-9
4. Castro, MS e Goldim, JR. Aspectos éticos e legais da prática farmacéutica. *Caderno de Farmácia*, 15: 19-21, 1999.
5. Centro de Estudos e Sondagens de Opinião (CESOP da Univ. Católica Portuguesa, 2018 (<https://www.revistasauda.pt/noticias/Pages/96-aprovam-farmacias.aspx>), (cons 5 feb 2023).
6. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, Portugal, DEC-Lei nº 131/2015, de 4 setembro.
7. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, Portugal. Regulamento nº 1015/2021, 20 dezembro.
8. Edmund Pellegrino. *For the Patient's Good*. Oxford, Oxford University Press, 1988.
9. Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos de Portugal. Dec-Lei 131/2015, de 4 setembro.
10. Domingos F. Modelos teóricos de ética médica. <https://repositorio.hff.min-saude.pt/EticaMedica>. 2019.
11. FIP Statement of Professional Standards. Códigos de ética para farmacéuticos, 2004.
12. Kjell Asplund. Use of in vitro fertilization—ethical issues. *Ups J Med Sci.* 125(2): 192–199, 2020.
13. Luisella Battaglia. La Declaración de Barcelona y los nuevos principios de la bioética. 1998. (<https://docplayer.es/21332258-La-declaracion-de-barcelona-y-los-nuevos-principios-de-la-bioetica.html>) (cons. 22 feb 2023).
14. Manoel J Bastos. A Importância da Ética na Educação. *Rev Cient Multidisc N Conh.* 1; 264-276, 2017.
15. Mario Sergio Cortella. *Pensador.com* (cons. 10 feb 2023); <https://www.mscortella.com.br> (pag. oficial, cons. 10 feb 2023)
16. Noel Taboada Lugo. Consideraciones éticas en el diagnóstico prenatal y el asesoramiento genético/ Ethical considerations in prenatal diagnosis and genetic counseling. *Humanidad Med.* 17: 2-16, 2017.
17. Princípios Básicos da Ética Médica — Lecturio <https://www.lecturio.com/concepts> (cons 2 feb 2023).
18. Report of a WHO meeting. The role of the pharmacist in the Health Care System. Tokio, Japan, 1993.
19. Salmo Raskin. Ética e genética. *Educ. Rev.* 11, 1995.
20. Sandrina Alves, Clara Oliveira. Reprodução medicamente assistida: questões bioéticas. *Rev. Bioét.* 22: 66-75, 2014. (<https://hdl.handle.net/1822/32675>).
21. Talita Morais, Pedro Monteiro. Conceitos de vulnerabilidade humana e integridade individual para a bioética. *Rev. Bioét.* 25: 311-9, 2017.
22. Tom L. Beauchamp, James F. Childress. *Principles of Biomedical Ethics*. Oxford University Press, 2012.

Si desea citar nuestro artículo:

Una profesión, una (bio)ética. Una visión conceptual

A. Franklim Pinto Marques

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 89. nº2 (2023) · pp 177-189

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.02.04>

EVALUACIÓN DE UN INMUNOENSAYO PARA LA MEDIDA DE ANTICUERPOS ANTI-TIROGLOBULINA Y ANTI-TIROPEROXIDASA

EVALUATION OF AN IMMUNOASSAY FOR THE ANTITHYROGLOBULIN AND ANTITHYROPEROXIDASE MEASURING

José Luis Martín-Calderón

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital General Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina.

corresponding author: jlmartinc@sescam.jccm.es

ARTÍCULO DE REVISIÓN

RESUMEN

Introducción: La medición de los anticuerpos frente a tiroglobulina (ATG) y peroxidasa tiroidea (ATPO) es de interés para identificar pacientes con tiroiditis autoinmune.

Este estudio pretende evaluar un inmunoensayo comercial de electroquimioluminiscencia para ATG y ATPO, estudiando la imprecisión, la linealidad, sensibilidad analítica, evaluación del arrastre, e influencia de interferentes endógenos.

Material y métodos: La imprecisión se evaluó usando tres soluciones con diferentes concentraciones de analitos, analizándose 20 veces en la misma serie analítica y durante 20 días consecutivos, calculando el coeficiente de variación. Para el estudio de linealidad se combinaron una muestra con elevada concentración de analitos y un diluyente, obteniéndose concentraciones intermedias que se analizaron por triplicado. El límite de detección se calculó haciendo 20 determinaciones de una muestra de diluyente. El arrastre se evaluó analizando una muestra con alta concentración de anticuerpos seguida por otra con concentraciones muy bajas. El estudio de interferencias se realizó añadiendo a mezclas de suero hemolizado, Intralipid 30% y bilirrubina.

Resultados: Las imprecisiones totales obtenidas (%) fueron 26,63, 9,53, y 14,9 para ATG y 21,19, 14,82 y 5,77 para ATPO. La linealidad queda definida por las ecuaciones de regresión: $Y = 6.61 + 1.01X(ATG)$ y $Y = 16.37 + 0.97X(ATPO)$. El límite de detección fue 17,17 para ATG y 5 para ATPO. El arrastre no fue significativo. La hemólisis produjo interferencia significativa en ambos ensayos.

Conclusiones: Las imprecisiones obtenidas son comparables a las declaradas por el fabricante. La sensibilidad analítica cumple las especificaciones del fabricante. El comportamiento de ambos ensayos es lineal y no se halla arrastre significativo. La hemólisis interfiere ambos ensayos.

ABSTRACT

Introduction: The measuring of antibodies against thyroglobulin (ATG) and thyroperoxydase (ATPO) is useful for identifying patients with autoimmunethyroiditis. This study tries to assess an electrochemiluminescent immunoassay for ATG and ATPO, evaluating imprecision, linearity, analytic sensitivity, carry-over and the influence of endogenous interferents.

Material and methods: Imprecision was assessed using three pools with different analytes concentrations, performing within run and between run 20 times. For the linearity study a sample containing high analyte concentration and a solvent devoid of analyte were combined, obtaining intermediates concentrations, which were analyzed by triplicate. The limit of detection was calculated analyzing 20 times a sample devoid of analyte. Carry-over was evaluated analyzing a sample with a high antibody concentration followed by other one containing low antibody concentration. The interference study was carried-out adding hemolyzed, Intralipid 30% and bilirubin into sera pool.

Results: Total imprecision obtained (%) were 26.63, 9.53, and 14.9 for ATG and 21.19, 14.82, and 5.77 for ATPO. Linearity was defined for the following regression equations: $Y = 6.61 + 1.01X(ATG)$ and $Y = 16.37 + 0.97X(ATPO)$. The limit of detection was 17.17 for ATG and 5 for ATPO. Carry-over was not significant. Hemolysis caused significant interference in both assays.

Conclusions: Imprecision obtained were similar to the manufacturer declared ones. Analytic sensibility complies the manufacturer's specifications. The behavior of both assays was linear and significant carry-over was not found. Hemolysis interferes in both assays.

Palabras Clave:

inmunoensayo
electroquimioluminiscencia
antitiroglobulina
antitiroperoxidasa
cobas e411
interferencias endógenas

Keywords:

immunoassay
electrochemiluminescence
antithyroglobulin
antithyroperoxidase
cobas e411
endogenous interferences



1. INTRODUCCIÓN

La tiroiditis de Hashimoto es la primera causa de hipotiroidismo en las áreas no deficientes en yodo. La medición de los anticuerpos frente a la tiroglobulina (ATG) y la peroxidasa tiroidea (ATPO) es de interés para identificar pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune (1), así como para predecir el riesgo de disfunción tiroidea en pacientes tratados con ciertos fármacos (amiodarona, litio), en el embarazo o en las tiroiditis asociadas a ciertas condiciones clínicas (diabetes, síndrome de Down). Por otro lado la titulación de ATG es recomendada en los pacientes en los que se va a medir tiroglobulina para el diagnóstico y seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides, debido a la interferencia que producen estos anticuerpos en el análisis de tiroglobulina (1, 2). Los ATG, además, pueden ayudar a monitorizar el tratamiento con yodo en pacientes con bocio en áreas deficientes de yodo.

Debido a la gran variabilidad de entre los ensayos para ATG y ATPO y falta de estandarización entre métodos (3, 4) la *National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB) ha subrayado la necesidad de evaluar los ensayos comercialmente disponibles (1-3). Nuestro estudio pretende evaluar las características operativas de los métodos de electroquimioluminiscencia para ATG y ATPO en la plataforma cobas e411 (ROCHE DIAGNOSTICS®) utilizada en nuestro laboratorio, estudiando la imprecisión, la linealidad, el límite de detección y el límite de blanco, definido como el triple de la desviación estándar de una serie de muestras sin analito, así como la evaluación del arrastre. Finalmente se evaluó la especificidad analítica mediante un estudio de interferencias frente a los tres interferentes endógenos clásicos (hemólisis, lipemia, y bilirrubina)

2. MATERIAL Y MÉTODOS

El método evaluado fue el inmunoensayo electroquimioluminiscente (ECLIA) para la medida de ATG y ATPO en el analizador cobas e411. (ROCHE DIAGNOSTICS®, Mannheim, Alemania). Este analizador consta de una celda de detección de electroquimioluminiscencia (ECL) que permite la medida en flujo al aplicar un voltaje constante en la celda de detección durante el paso de las muestras a analizar. Como consecuencia de la aplicación del voltaje se producen una serie de reacciones químicas que finalmente dan lugar a la emisión quimioluminiscente. La emisión de quimioluminiscencia se cuantifica como el área bajo la curva entorno al pico de máxima intensidad. La reacción ECL se acopla a un inmunoensayo de alta especificidad y sensibilidad. En el caso que nos ocupa, se trata de un inmunoensayo competitivo que usa un antígeno (tiroglobulina o

tiroperoxidasa) biotinilado, que se une a micropartículas magnéticas recubiertas de estreptavidina y un anticuerpo monoclonal trazador marcado con un quelato de rutenio, el cual compete con los anticuerpos contenidos en la muestra problema. El complejo formado por el analito y el antígeno biotinilado se fija a un electrodo gracias al magnetismo de las partículas, y se aplica una diferencia de potencial, provocando la emisión de una radiación luminiscente que es detectada por un fotomultiplicador.

El estudio evaluó las principales características analíticas del método, como precisión, sensibilidad analítica (límite de blanco, límite de detección), linealidad, estudio de arrastre y evaluación de interferencias endógenas.

2.1. Imprecisión

Para el estudio de imprecisión se ha seguido el protocolo EP15-A2 del CLSI (*Clinical Laboratory Standard Institute*), preparándose tres mezclas de especímenes con diferentes concentraciones de ATG y ATPO que se analizaron 20 veces en la misma serie analítica para calcular la precisión intraensayo y durante 20 días consecutivos para la precisión interensayo (4). Se calcularon los coeficientes de variación intra e interensayos, usando la fórmula en donde Sd es la desviación estándar y la media aritmética de la serie.

2.2. Linealidad

Para el estudio de linealidad se siguió el protocolo EP6-A del CLSI, combinando una muestra con elevada concentración de ambos anticuerpos y el diluyente adecuado para obtener 7 concentraciones intermedias que se analizaron por triplicado, calculándose la ecuación de regresión (5).

2.3. Sensibilidad analítica

La sensibilidad analítica se evaluó según el protocolo EP17-A del CLSI (6). El límite de blanco (LoB) se calculó a partir del análisis de una serie de 20 determinaciones de una muestra desprovista de los analitos, mientras que el límite de detección (LoD) se dedujo mediante la ecuación $LoD = LoB + 1.645 Sd$, siendo Sd la desviación estándar de la serie.

2.4. Arrastre (Carry-over)

La posibilidad de arrastre se evaluó según el protocolo EP10-A3 (7) del CLSI, analizando una muestra con alta concentración de anticuerpos por duplicado seguida por otra con concentraciones próximas al límite de detección por triplicado, comparando los resultados obtenidos mediante un test de comparación de medias. Se calculó el porcentaje de arrastre mediante la constante k de Broughton (8, 9).

$$K(\%) = 100 \cdot \frac{B1m - B3m}{A2m - B3m}$$

En donde B1m es la media de las muestras de baja concentración procesadas en primer lugar, B3m, la media de las procesadas en tercer lugar, siendo A2m la media de las muestras de alta concentración procesadas en segundo lugar.

2.5. Interferencias endógenas

El estudio de interferencias endógenas se llevó a cabo con dos mezclas de suero de diferente concentración de analitos (baja y alta), a las que se añadieron las soluciones primarias de interferente (hemolizado, bilirrubina o Intralipid®) según el método original propuesto por Glick (10) ligeramente modificado en la guía CLSI EP7A2 (11). La máxima concentración evaluada para cada interferente fue 1000 mg/dL de hemoglobina, 30 mg/dL de bilirrubina (Sigma Aldrich®, grado de pureza >95%) y 1625 mg de triglicéridos (Intralipid®).

Las soluciones primarias de interferente fueron preparadas como se describe a continuación. El hemolizado se preparó usando una versión ligeramente modificada del método descrito por Jay et Provasek(12). Se tomaron 2 mL de una mezcla de especímenes de sangre total obtenida con EDTA, lavando los eritrocitos tres veces con 10 mL de solución salina isotónica (NaCl 154 mM) después de descartar el plasma y se produjo el hemolizado mediante choque hipotónico, con adición de 1 mL de agua desionizada, completándose con un ciclo de congelación/descongelación (-25°C) durante al menos 12 h. La solución stock de bilirrubina se preparó por disolución de 30 mg de bilirrubina no conjugada en 5 mL de NaOH 0,1 M (en oscuridad). Como solución primaria de triglicéridos se usó Intralipid® 20%, emulsión comercial de triglicéridos de cadena larga derivada de aceite de soja y yema de huevo.

Se añadieron 0,5 mL de solución primaria de interferente (mezcla problema) o el mismo volumen de agua desionizada (mezcla control) a 9,5 mL de la mezcla de sueros para dos concentraciones diferentes de analitos, dentro de los rangos de decisión clínica. Estas mezclas con y sin interferente se analizaron usando ambos inmunoensayos con 15 repeticiones, comparándose las medias obtenidas en cada mezcla mediante un test no paramétrico de Wilcoxon, usando como nivel de significación estadística $p < 0,05$. Se estudió el efecto de concentraciones crecientes de interferente, siendo la concentración final en cada dilución 0, 50, 100, 200, 400, 600, 800 y 1000 mg/dL para hemoglobina, 0, 1,5, 3, 6, 12, 18, 24 y 30 mg/dL para bilirrubina y 0, 81, 165, 325, 650, 975, 1300 y 1625 mg/dL para triglicéridos. Se midió la concentración de ATG y ATPO en cada dilución por triplicado, calculándose el error

relativo respecto al espécimen libre de interferente usando la fórmula $100 \cdot (C_i - C_0 / C_0)$, siendo C_i la media de las concentraciones obtenidas en las diluciones con interferente y C_0 la media de las concentraciones en la mezcla sin interferente, obteniéndose así los correspondientes interferogramas (10)

2.6. Estudio estadístico

La precisión intraserial, interserial, interdiaria, y la propia del laboratorio se calcularon con arreglo a las recomendaciones contenidas en el documento citado del CLSI (4). Se obtuvieron las medias, desviaciones estándar y coeficientes de variación para cada caso. Para el estudio de linealidad se realizó un análisis de regresión lineal entre las concentraciones obtenidas y las teóricas para deducir la ecuación de la recta a la que se ajustaron los datos. En el estudio de arrastre se consideró la existencia de arrastre significativo cuando la constante de Broughton, K es mayor del 1% (8).

En el estudio de interferencias se realizó una comparación de medias entre la mezcla sin interferente aplicando el test no paramétrico de Wilcoxon. Se consideró que existía interferencia cuando hay diferencia significativa entre las medias de las distribuciones con y sin interferente ($p < 0,05$). Para cada concentración de interferente, se consideró la existencia de interferencia significativa, cuando la desviación del resultado de la mezcla con interferente respecto a la mezcla de referencia es mayor del 10%, usando el criterio del CLSI (11), ampliamente usado por otros autores en estudios similares (13, 14).

Para los cálculos se realizaron con el apoyo de los programas EXCEL analyse.it y MEDCALC 11.3.

3. RESULTADOS

Las precisiones que se obtuvieron expresadas como coeficiente de variación (%) se recogen en la tabla 1.

En el estudio de linealidad el rango de valores obtenidos fueron 10,14-452,3 para ATG y 5-577,4 para ATPO. El estudio de linealidad produjo las siguientes ecuaciones de regresión: ATG: $Y = 6,61 + 1,01X$; ATPO: $Y = 16,37 + 0,97X$, estando incluidos en ambos casos en los intervalos de confianza el cero para la intersección y el uno para la pendiente, lo que indica un comportamiento lineal. En la tabla 2 se resumen los parámetros estadísticos de la regresión para el estudio de linealidad.

El límite de blanco fue 14,13 para ATG y 5 para ATPO y el límite de detección 17,17 para ATG y 5 para ATPO. La constante de Broughton fue de -0,048% para ATG y 0,071% para ATPO.

El estudio de interferencias puso en evidencia diferencias significativas en las medianas para hemólisis en ambos parámetros,



Tabla 1. Imprecisión intraensayo, interensayo y total para ATG y ATPO

		Pool 1	Pool 2	Pool 3
ATG	Intraensayo	11.65	2.43	13.58
	Interensayo	23.95	9.22	6.35
	Imprecisión total	26.63	9.53	14.9
ATPO	Intraensayo	9.49	7.36	1.98
	Interensayo	18.95	12.87	5.43
	Imprecisión total	21.19	14.82	5.77

Tabla 2. Parámetros estadísticos del estudio de regresión para los ensayos de ATG y ATPO

	ATG	ATPO
Coefficiente R ²	0.9932	0,99 51
Ecuación de regresión	$Y = 6,61 + 1,01X$	$Y = 16,37 + 0,97X$
Ordenada origen (IC 95%)	6,61 (-19,10-32,32)	16,37 (-10,15-42,89)
Pendiente (IC 95%)	1,01 (0,91-1,10)	0,97 (0,89-1,05)

Incluir 4 cifras decimales para la correlación R²

Tabla 3. Test de Wilcoxon para las interferencias endógenas en los ensayos de ATG y ATPO

	POOL 1			POOL2		
	Basal	Interferente	<i>p</i>	Basal	Interferente	<i>p</i>
Hemólisis						
ATG	71.31	76.21	0.004	128.6	155.8	0.0005
ATPO	30.32	35.71	0.002	66	75.65	0.0005
Lipemia						
ATG	84.32	87.62	0.35	635	662	0.08
ATPO	35.05	35.42	0.59	152.3	148.6	0.09
Bilirrubina						
ATG	84.32	87.62	0.3	162.5	156.5	0.36
ATPO	35.05	35.42	0.59	76	69	0.09

Tabla 4. Desviaciones en las medidas de ATG y ATPO producidas por el gradiente de hemólisis

Hb(mg/dL)		50	100	200	400	600	800	1000
aTG	Level 1	-2.5	-2.8	-1.1	-2.2	11.9	15.9	16.3
	Level 2	0.1	3.9	8.4	12.1	19.9	28.7	26.6
aTPO	Level 1	0.8	2.8	7.9	26.4	27.4	28.6	36.5
	Level 2	-3.9	0	-0.1	3	6	8.7	14.4

no hallándose desviaciones significativas para lipemia ni bilirrubina en ninguno de los dos analitos estudiados. La tabla 3 recoge la información del test de Wilcoxon para las tres interferencias estudiadas. Las desviaciones (errores relativos) obtenidos con el gradiente de hemólisis para ambos analitos se recogen en la

tabla 4. En negrita aparece el punto de la curva, a partir del cual hay un efecto significativo de la interferencia.

En la figura 1 se representa el interferograma que muestra el efecto de la hemólisis en ambas magnitudes bioquímicas.

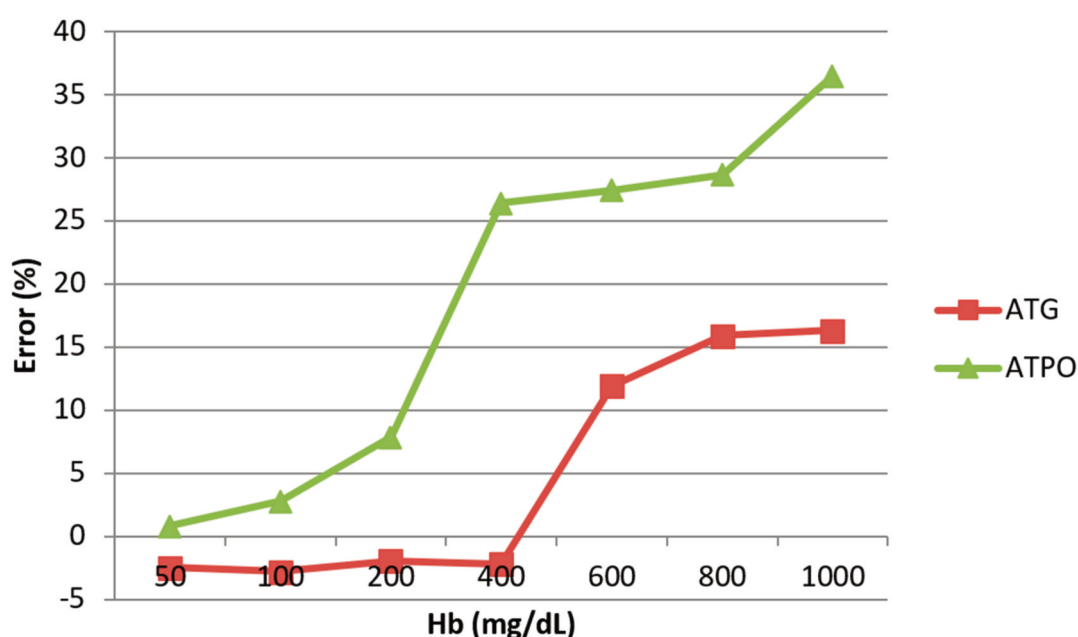


Figura 1. Interferograma que visualiza el efecto del gradiente de hemólisis en la medida de ATG y ATPO

4. DISCUSION

La medida de anticuerpos primero definidos frente al antígeno microsomal tiroideo (15), posteriormente identificado como peroxidasa tiroidea (TPO) y frente a tiroglobulina (TG) ha sido fundamental en el diagnóstico de la enfermedad tiroidea autoinmune, principalmente la tiroiditis de Hashimoto, el mixedema primario y la tiroiditis postparto. Aunque la sensibilidad y especificidad analítica y clínica de estos métodos ha ido mejorando en los últimos años, la diversidad de ensayos y su falta de estandarización han llevado a las sociedades científicas a insistir en la necesidad de evaluar las prestaciones analíticas de los inmunoensayos comerciales (1-3). Tozzoli et al (3) y Feldt-Rasmussen (15) estudiaron las prestaciones analíticas y clínicas de varios inmunoensayos comerciales para ATG y ATPO, evidenciando una elevada variabilidad entre métodos, en lo que se refiere a imprecisión analítica y a los puntos de corte considerados como valor discriminante. Más recientemente La-ulu et al (16) compararon 5 inmunoensayos comerciales automatizados, encontrando diferencias en imprecisión analítica total entre 2,6 y 14,9% para ATG y entre 2,1 y 15,8% para ATPO, con concordancias entre métodos que variaron entre 68,5% 84,7% (ATG) y 77,5 y 84,7% (ATPO). Estas diferencias se traducen también en el punto de corte usado como discriminante, por lo que tiene influencia en la clasificación de los pacientes (16-18).

En nuestro estudio las imprecisiones obtenidas son similares a las declaradas por el fabricante y a las obtenidas por otros autores (16), si bien son superiores a las deseables. Las

sensibilidades analíticas estuvieron dentro del rango declarado por el fabricante. El comportamiento de ambos métodos fue lineal en el rango analítico, ya que el cero está contenido en el intervalo de confianza de la ordenada en el origen y la unidad en el de la pendiente. En cuanto a las interferencias endógenas sólo la hemólisis afectó de modo significativo a las determinaciones, lo que debe ser tenido en cuenta cuando llegan al laboratorio muestras hemolizadas, algo habitual en la rutina asistencial (19).

Las sociedades científicas deberían hacer un esfuerzo hacia la armonización y estandarización de los métodos de medida de anticuerpos antitiroideos dada la repercusión de la variabilidad metodológica en el diagnóstico de la enfermedad tiroidea autoinmune. Entretanto es recomendable que los laboratorios clínicos evalúen las prestaciones analíticas de estos inmunoensayos.

5. CONCLUSIONES

Las imprecisiones obtenidas son comparables a las declaradas por el fabricante, pero están por encima de las deseables según variabilidad biológica. La sensibilidad analítica es adecuada según las especificaciones del fabricante. El comportamiento de ambos ensayos es lineal en el rango estudiado y no se halla arrastre significativo.

CONFLICTO DE INTERÉS

El autor declara la ausencia de cualquier tipo de conflicto de intereses.



6. REFERENCIAS

1. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devoix D, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 3-126.
2. Rinaldi S, Plummer M, Biessy C, Tsilidis KK, Østergaard JN, Overvad K, et al. Thyroid-stimulating hormone, thyroglobulin and thyroid hormones and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106 (6): dju097.
3. Tozzoli R, Bizzaro N, Tonutti E, Pradella M, Manoni F, Vilalta D et al. Immunoassay of anti-thyroid autoantibodies: high analytical variability in second generation methods. *ClinChem Lab Med* 2002; 40 (6): 568-573.
4. National Committee for Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI). Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods. Approved guideline-Second edition. EP5-A2. Wayne: NCCLS; 2004.
5. Clinical and Laboratory Standard Institute. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: a statistical approach: approved guideline. NCCLS guideline EP6-A. Wayne. PA: NCCLS; April 2003
6. Clinical and Laboratory Standards Institute Protocols for determination of limits of detection and limits of quantitation: approved guideline. NCCLS guideline EP-17-A. Wayne PA: NCCLS. April 2003
7. Preliminary evaluation of quantitative clinical laboratory measurement procedures approved guideline-Third edition. May 2014.
8. Broughton P, Gowenlock A H, Mc Cormack JJ and Neil D. a revised scheme for the evaluation of automatic instrument for use in clinical chemistry. *AnClinBiochem*. 1974; 11: 207-12
9. Aluma A, Alsina MJ, Armenter C, Bertrán C, Biosca C, Doladé M. et al. Protocolo de evaluación de analizadores automáticos por el usuario. En: Selección y evaluación de sistemas analíticos. Martínez M, editor. Barcelona. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. ISBN: 84-920967-7-2. 1994
10. Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical comparison in interferences in clinical chemistry instrumentation. *ClinChem* 1986; 32: 470-5.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. Interference Testing in Clinical Chemistry. Approved Guideline-Second Edition. EP7-A2. USA 2010.
12. Jay DW, Provasek D. Characterization and mathematical correction of hemolysis interference in selected Hitachi 717 assays. *Clin Chem*. 1993; 39 (9): 1804-1810.
13. Marques-García F, Heredero Jung D H, Perez S E. Impact of individualized hemolysis management based on biological variation cut-offs in a Clinical Laboratory. *Ann Lab Med*. 2022; 42: 169-177
14. Zhang JI J, Meng QH. Evaluation of the interference of hemoglobin, bilirubin, and lipids on Roche Cobas 6000 assays. *ClinChim Acta*. 2011;412: 1150-3.
15. Feldt-Rasmussen U. Analytical and clinical performance goals for testing autoantibodies to thyroperoxidase, thyroglobulin, and thyrotropin receptor. *Clin Chem*. 1996; 42 (1): 160-163.
16. La,ulu SL, Slev PR, Roberts WL. Performance characteristics of 5 automated thyroglobulin autoantibody and thyroid peoxidase autoantibody assays. *ClinChim Acta*. 2007; 376: 88-95.
17. Tozzoli R, D ' Aurizio F, Ferrari A, Castello R, Metus P, Caruso B, et al. *ClinChim Acta*. 2016; 452: 61-65.
18. Ma C, Li D, Yin Y, Wu J, Guo X, Zhang R, *Clin Biochem*. 2019; 74: 36-41.
19. Lippi G, Blanckaert N, Bonini P, Green S, Kitchen S, Palicka V et al. Haemolysis: an overview of the leading cause of unsuitable specimens in clinical laboratories. *ClinChem Lab Med*. 2008; 46 (6): 764-772.

Si desea citar nuestro artículo:

Evaluación de un inmunoensayo para la medida de anticuerpos anti-tiroglobulina y anti-tiroperoxidasa

José Luis Martín-Calderón

An Real Acad Farm (Internet].

An. Real Acad. Farm.Vol. 89. nº2 (2023) · pp. 191-196

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.02.05>

NANOTRANSPORTADORES ACTIVOS DE CANNABINOIDES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ATEROSCLEROSIS

ACTIVE CANNABINOID NANOCARRIERS FOR THE TREATMENT OF ATHEROSCLEROSIS

Lucía Martín-Navarro¹, María Dolores Herrera², Lucía Martín-Banderas¹

¹Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica

²Dpto. de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla, Sevilla, España

corresponding author: mdherrera@us.es

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Premio Juan Abelló del Concurso Científico de la RANF 2022

RESUMEN

Con la intención de vehiculizar fármacos cannabinoides (agonistas CB2) de forma selectiva hacia la placa de ateroma, se han obtenido nanopartículas biocompatibles y biodegradables. Para ello, las nanopartículas PEGyladas, han sido funcionalizadas con un péptido capaz de unirse selectivamente a proteínas endoteliales de adhesión sobreexpresadas en la placa aterosclerótica (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1). Las partículas han sido caracterizadas fisicoquímicamente, in vitro en cultivos celulares e in vivo en un modelo animal de aterosclerosis (ratones deficientes en apolipoproteína E, ApoE-/-), demostrando un óptimo control espacio-temporal de la liberación del cannabinoide y una respuesta farmacológica superior. Dado que los fármacos agonistas CB2 presentan alta lipofilia y baja disponibilidad, la introducción de nanosistemas selectivos para la vehiculización de estos fármacos antiaterogénicos, mejoraría su biodisponibilidad y eficacia.

El trabajo presentado muestra parte de los resultados obtenidos de un proyecto previo. Estos resultados nos han avalado para la concesión de una nueva ayuda de financiación para abordar una estrategia más avanzada que implica la introducción de elementos de diagnóstico y de un fitocannabinoide.

ABSTRACT

In order to selectively deliver cannabinoid drugs (CB2 agonists) to the atherosclerotic plaque, biocompatible and biodegradable nanoparticles have been obtained. For this purpose, the PEGylated nanoparticles have been functionalized with a peptide capable of selectively binding to endothelial adhesion proteins overexpressed in the atherosclerotic plaque (vascular cell adhesion molecules 1, VCAM-1). The particles have been characterized physicochemically, in vitro in cell cultures and in vivo in an animal model of atherosclerosis (apolipoprotein E-deficient ApoE-/- mice), demonstrating optimal spatiotemporal control of cannabinoid release and superior pharmacological response. Given that CB2 agonist drugs present high lipophilicity and low availability, the introduction of selective nanosystems for the vehiculation of these antiatherogenic drugs would improve their bioavailability and efficacy.

The work presented shows part of the results obtained from a previous project. These results have supported us for the award of a new funding grant to address a more advanced strategy involving the introduction of diagnostic elements and a phytocannabinoid.

Palabras Clave:

nanomedicina
receptores CB2
aterosclerosis
cannabinoides
inflamación

Keywords:

nanomedicine
CB2 receptors
atherosclerosis
cannabinoids
inflammation

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte a nivel mundial, siendo la aterosclerosis la causa principal de muerte y discapacidad prematura en sociedades desarrolladas (1). Se trata de una patología silente y devastadora siendo una de las principales causas de muerte a nivel mundial (31%). El tratamiento actual se basa fundamentalmente en el uso de estatinas y más recientemente en su uso combinado con inhibidores de PCSK9, sin embargo, es insuficiente e inespecífico. El reconocimiento de que la **inflamación** desempeña un papel fundamental en la patogenia de la aterosclerosis, sugiere que el **receptor cannabinoide CB2** juega un papel fundamental en esta enfermedad. El proceso aterosclerótico es complejo y se caracteriza por la deposición de lípidos oxidados en la pared arterial, formando la conocida placa de ateroma y ocasionando estrechamiento, endurecimiento de los vasos sanguíneos y trombosis (2). El primer paso del proceso aterosclerótico es la disfunción endotelial, incrementando la permeabilidad a lipoproteínas y células inmunes (3). Altos niveles de lípidos plasmáticos conllevan la activación de vías moleculares que favorecen la producción del anión superóxido, cuyo exceso provoca la oxidación de los lípidos, oxLDL. Los lípidos oxidados se acumulan en la pared arterial y estimulan a las células endoteliales para producir citoquinas proinflamatorias ($TNF\alpha$, $IL-1\beta$), sobreexpresar moléculas de adhesión (**VCAM-1**, **ICAM-1**) y generar factores de crecimiento de macrófagos (MSCF), desencadenando una **respuesta inflamatoria** característica de la enfermedad (4,5). Los macrófagos fagocitan las partículas de oxLDL y se transforman en las denominadas células espumosas, formando el core de la placa de ateroma. Recientemente, el Sistema Endocannabinoide (SEC) se relaciona con el desarrollo de la patología aterosclerótica. En especial el SEC regula la función vascular a nivel local modulando

las células endoteliales, células musculares lisas vasculares y células inflamatorias (macrófagos y linfocitos) a través del **receptor CB2**. Este receptor está ampliamente expresado en el sistema vascular e inmune, caracterizándose por tener propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias, introduciendo a agonistas selectivos CB2 como potenciales candidatos terapéuticos para la aterosclerosis, como se vio en estudios de administración oral de cannabinoides naturales (6,7).

Dado que estos fármacos presentan alta lipofilia y baja disponibilidad, la *Nanomedicina*, mediante el desarrollo de nanosistemas selectivos para la vehiculización de estos fármacos antiaterogénicos, mejoraría su biodisponibilidad y eficacia.

Por todo ello, el objetivo de este proyecto ha sido dirigir de forma selectiva el cannabinoide JWH-133, agonista CB2 sin capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. El JWH-133 se ha encapsulado en nanopartículas (NPs) biodegradables funcionalizadas con un péptido selectivo para VCAM-1 sobreexpresada en la placa aterosclerótica.

2. MATERIALES Y MÉTODOS - RESULTADOS

2.1. Producción de las NPs conteniendo JWH-133 y funcionalización de su superficie y Caracterización fisicoquímica de los sistemas obtenidos

La síntesis de las NPs se llevó a cabo mediante nanoprecipitación (8). La funcionalización se realizó mediante la unión covalente entre el grupo tiol del péptido de unión a VCAM-1 (**VCAM-1 Binding Peptide, BP**) (VHPKQHRGGSKGC, Innovagen) con el grupo funcional de maleimida en tampón HEPES 10 mM/EDTA 0.4 mM a pH 7. Se ensayaron diferentes medios de conjugación, así como diferentes ratios de polímeros.

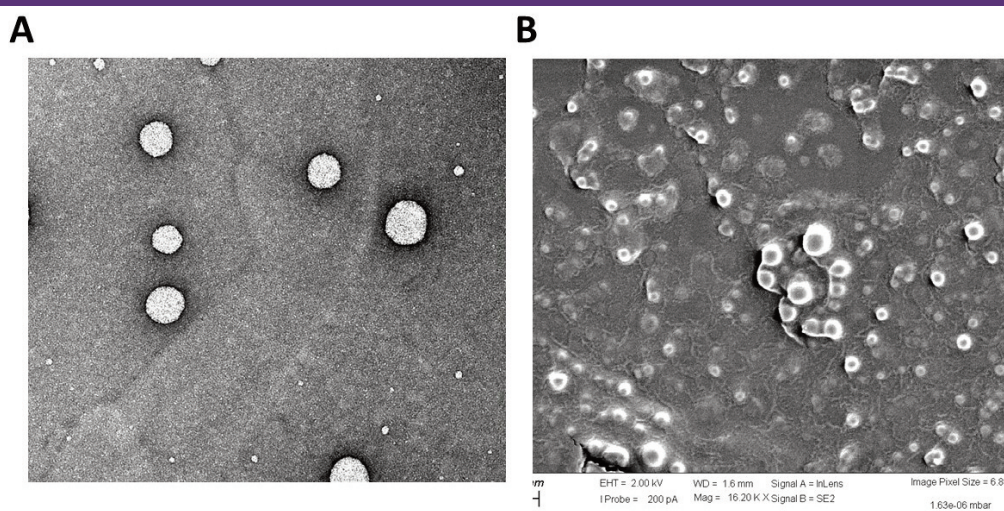


Figura 1. Aspecto y morfología de las NPs obtenidas. Imágenes de microscopía electrónica de (A) transmisión (TEM) y (B) de barrido (SEM)

Se han obtenido NPs esféricas con una estructura interna tipo núcleo-corteza probablemente debido a la PEGilación y funcionalización de la superficie (Figura 1), monodispersas con diámetro inferior a 170 nm y un índice de polidispersión PDI < 0.2, y una carga superficial negativa (potencial zeta ~ -25 mV), para todas las formulaciones.

2.2. Ensayos *in vitro* de citotoxicidad, "uptake" y especificidad

Cultivo celular. Para los ensayos *in vitro* se han utilizado células endoteliales humanas de la línea celular Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC, CRL-1730, ATCC).

Citotoxicidad. La toxicidad de las NPs se evaluó mediante ensayos de MTT que permite determinar la funcionalidad mitocondrial de las células tratadas.

En términos de viabilidad celular, como control positivo se dejaron pocillos con células sin tratar (100% supervivencia), mientras que para el control negativo las células se trataron con DMSO (0% supervivencia). Finalmente, se determina la absorbancia del formazán formado a 570 nm (A₅₇₀) en un lector de placas (Synergy HT, BioTek Instruments). La viabilidad celular relativa (%) de cada concentración de NPs, fármaco libre y condición de tratamiento se calcula como:

$$\text{Viabilidad celular (\%)} = \frac{A_{570 \text{ tratamiento}}}{A_{570 \text{ control positivo}}} \times 100$$

Uptake celular. La capacidad de las NPs funcionalizadas para unirse a las moléculas de adhesión VCAM-1 sobreexpresadas en células HUVEC (previa estimulación con TNF α) se estudió mediante microscopía de fluorescencia fijando las células con paraformaldehído (PFA 4%) (ECLIPSE Ti, Nikon) y en células en suspensión por citometría de flujo (MACSQuant[®] Analyzer 10, Miltenyi Biotec). Para ello las partículas fueron teñidas con el fluoróforo Nile red.

Citoquinas. Los niveles de citoquinas pro-inflamatorias, IL-6, y anti-inflamatorias, IL-10, se evaluaron en células endoteliales estimuladas con TNF α tras el tratamiento con: fármaco libre, NP Blancas, y NPs conteniendo JWH-133 sin funcionalizar y NPs funcionalizadas. La concentración de IL-6 e IL-10 en el medio de cultivo celular tras el tratamiento se determinó mediante kits ELISA específicos (Invitrogen).

2.3. Estudios *in vivo* de biodistribución y targeting

La capacidad de unión de las NPs a la aorta (*targeting*) y la acumulación de las NPs en otros órganos (corazón, hígado, riñones, bazo y cerebro) se estudió por citometría de flujo (MACSQuant[®] Analyzer 10, Miltenyi Biotec). Para ello, se administró una dosis única de NPs fluorescentes vía i.p. equivalente a 7.5 mg/Kg de fármaco. Tras 2 h, los animales se sacrificaron y se extrajeron los órganos. Las muestras de los distintos órganos se perfundieron y lavaron con PBS frío. Posteriormente se procedió a la homogenización y filtrado para el análisis por citometría de flujo (MACSQuant[®] Analyzer 10, Miltenyi Biotec). Para descartar la autofluorescencia de cada tejido, la fluorescencia del grupo control en cada órgano se tomó como basal y se ajustó para cada tipo tisular. Se obtuvieron los valores de fluorescencia para cada órgano por duplicado. La suma de la fluorescencia de todos los tejidos analizados por animal se tomó como el 100%, y la fluorescencia de cada órgano se ha expresado como la normalización respecto al total (%Fluorescencia relativa).

2.4. Estudios de eficacia del tratamiento con NPs conteniendo JWH-133 en un modelo animal *in vivo* de aterosclerosis inducida por modificación genética en ratones ApoE^{-/-}

Los ensayos con animales se realizaron de acuerdo con las Guías Institucionales de la Unión Europea relativas al cuidado y uso de animales de laboratorio (Directiva del Consejo de Europa 86/609/CEE (Nº Proyecto 05/02/2021/002)). Los animales fueron

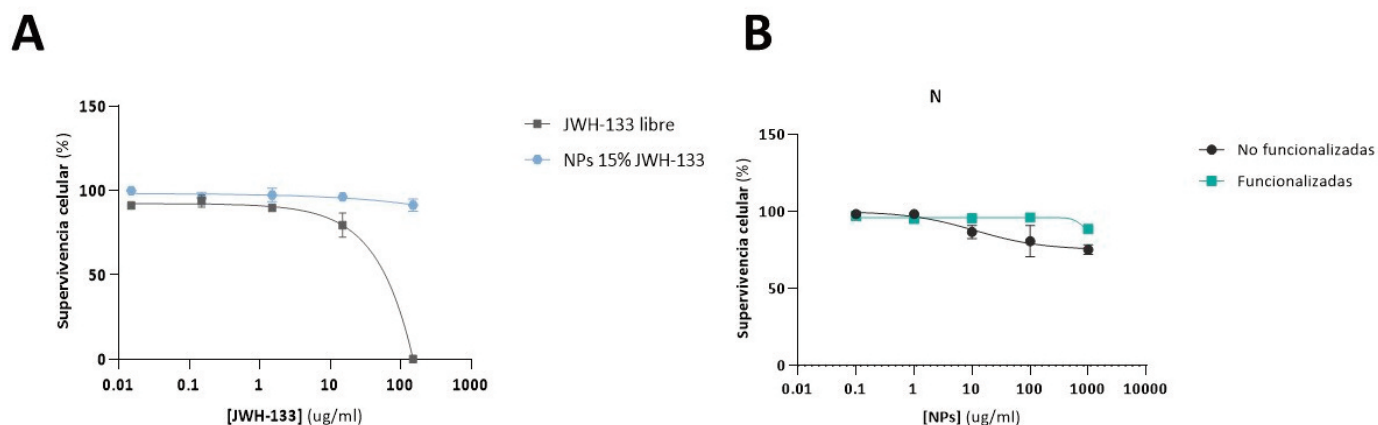


Figura 2. Viabilidad celular en cultivos HUVEC de NPs cargadas con fármaco (A) sin funcionalizar y (B) funcionalizadas superficialmente. Los valores de supervivencia celular se muestran en función de la concentración del fármaco.

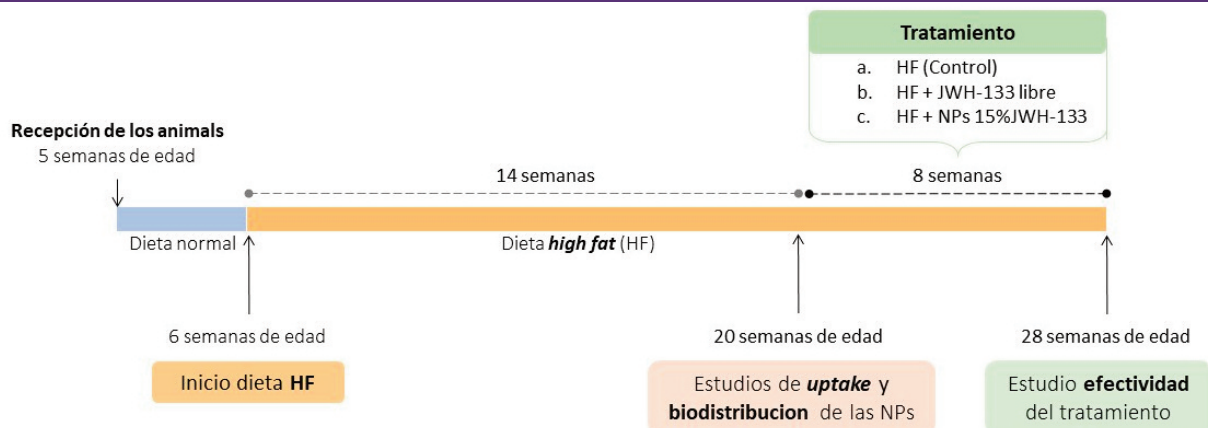


Figura 3. Diseño Experimental

suministrados por Charles River Laboratories (Francia) y se han mantenido siguiendo la normativa vigente.

Diseño experimental. Se utilizó el modelo animal de aterosclerosis inducida por modificación genética en ratones apoE knock-out, ApoE^{-/-} (Charles River Laboratories) (9,10). Los animales fueron alimentados con una dieta de alto contenido en grasa "High fat diet" (HF) durante 22 semanas, comenzando a la edad de 6 semanas. A partir de las 20 semanas de edad, ya estaba establecida la aterosclerosis, momento en el cual los ratones se randomizaron a uno de los 3 grupos siguientes: (i) Control, (ii) JWH-133 libre y (iii) NPs-JWH-133 (Figura 3).

El tratamiento se llevó a cabo en grupos de 10 ratones macho y 6 hembras por cohorte. La dosis de fármaco JWH-133 administrada, tanto libre como encapsulado en la NPs, fue de 7.5 mg/Kg durante 8 semanas por vía intraperitoneal 2 veces por semana, manteniendo la dieta HF.

El peso de los animales fue controlado semanalmente hasta el momento del sacrificio.

Tras el tratamiento (28 semanas de edad), se procedió al sacrificio de los animales que fueron previamente anestesiados con ketamina/xilacina (80/10 mg/kg) vía i.p. y seguidamente se realizó una punción cardíaca para la extracción de sangre y la posterior obtención de suero sanguíneo. Se extrajeron corazón y aorta desde su parte más distal del cayado aórtico hasta la bifurcación ilíaca. Se cuantificó el desarrollo de las placas de ateroma a lo largo del tejido aórtico mediante la medición del área de las placas (análisis morfométrico mediante Image J) y acumulación lipídica mediante Tinción Oil Red-O.

El nivel lipídico en las placas de ateroma de la válvula aórtica, una de las regiones más ateroscleróticas, fue significativamente superior en el grupo control, tanto en hembras (19.56%) como en machos (23.10%). Se observó una drástica

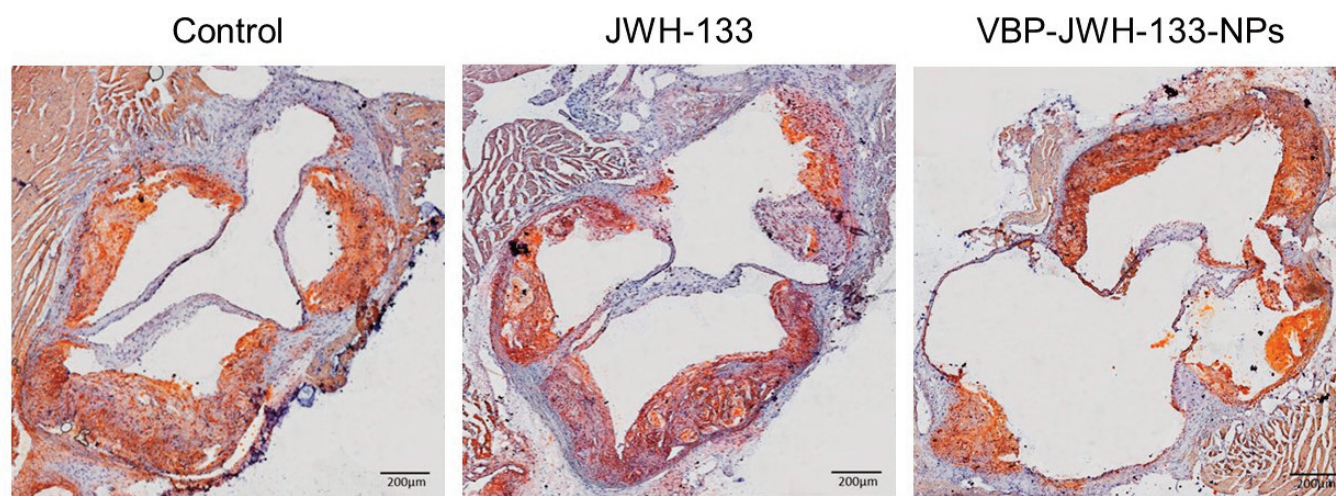


Figura 4. Eficacia del tratamiento. Imágenes representativas de la tinción con Oil Red O de las válvulas aórticas de ratones ApoE^{-/-} machos según el grupo de tratamiento y cuantificación del área (%) de tinción con Oil Red O. (n=10). n.s.: no significativo, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, ****p<0.0001.



reducción en el grupo tratado con NPs, siendo del 6.44% en machos y del 10.52% en hembras, indicando un descenso del porcentaje lipídico a más de la mitad. El tratamiento con el fármaco JWH-133 libre redujo también el nivel de lípidos ateroescleróticos, al 15.72% en el caso de las hembras y al 14.43% en machos, siendo claramente menos efectivo que con el tratamiento con NPs (Figura 4).

Respecto al *perfil lipídico e inflamatorio (citoquinas)*, el grupo tratado con NPs conteniendo el agonista CB2 presentó niveles significativamente inferiores de los principales factores ateroescleróticos: colesterol = 418.43mg/dl, triglicéridos = 93.06 mg/dl e IL-6 = 39.12 pg/ml, en comparación con el grupo control (colesterol = 896.47 mg/dl, triglicéridos = 188.15 mg/dl e IL-6 = 62.40 pg/ml). Presentando el grupo tratado con fármaco libre niveles lipídicos similares al grupo control.

Las variables anti-aterogénicas, HDL-c e IL-10, se encontraron significativamente elevadas en el grupo tratado con nanosistemas (81.31 mg/dl y 72.44 pg/ml) frente al grupo control (40.48 mg/dl y 47.14 pg/ml) y al grupo fármaco libre (53.68 mg/dl y 47.39 pg/ml).

Los niveles de nitritos en suero se estimaron mediante la reacción de Griess. Los resultados muestran que estos niveles se encontraron aumentados en el grupo tratado con NPs conteniendo el cannabinoide, 156,89nM, respecto al control, 45.27nM, y al fármaco libre, 120.13 nM.

3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Las formulaciones, están constituidas por 3 tipos de PLGA, polímero aprobado por la FDA. La presencia de PEG ha contribuido a la acción prolongada del cannabinoide al proporcionar mayor hidrofilia al sistema y enmarcarlo frente al sistema fagocítico mononuclear lo que se traduce en un aumento el tiempo de circulación sistémica (11) ya que ha demostrado ser farmacológicamente superior al fármaco libre en una pauta de administración in vivo de 2 veces en semana. Un contenido del 10% de PLGA-PEG-Mal ha permitido la unión estable y covalente del péptido de unión a la molécula VCAM-1, el VCAM-1 BP (VHPKQHRGGSKGC) lo que permite la unión selectiva de las NPs tanto a las células endoteliales humanas HUVEC estimuladas con TNF α como a las placas de ateroma de ratones ApoE $^{-/-}$, según los ensayos de biodistribución, lo que valida la estrategia de *targeting* seleccionada en este trabajo (12) y que puede explicarse debido a la sobreexpresión de moléculas VCAM-1 que contribuye al reclutamiento de linfocitos y macrófagos, y por lo tanto a la consecuente inflamación (5). Las NPs diseñadas además han demostrado no ser tóxicas tanto *in vitro* como *in vivo* y ha contribuido a reducir la toxicidad del fármaco 3.5 veces en cultivos celulares.

Esto podría explicarse debido al pequeño tamaño de las NPs (menor a 170 nm) y a su capacidad de liberar el fármaco en el lugar deseado.

La superioridad de la eficacia del tratamiento farmacológico de las NPs diseñadas en este trabajo conteniendo el cannabinoide frente a este en su forma libre también ha quedado patente en varios aspectos demostrando que la nanomedicina, y en concreto las NPs de PLGA son una estrategia farmacológica prometedora para la vehiculización de cannabinoides. De forma resumida se ha logrado: (i) disminuir significativamente el nivel de lípidos en las placas de ateroma, (ii) el grosor de las placas es menor, (iii) los niveles séricos de colesterol y triglicéridos totales se reducen a la mitad, (iv) aumenta los niveles de HDL-c, (v) reduce los niveles de IL-6 (citoquina pro-inflamatoria) y aumenta la concentración de IL-10 (citoquina anti-inflamatoria). Los niveles de nitritos en suero son un indicativo de la disponibilidad del óxido nítrico (NO), los cuales se encontraron aumentados en el grupo tratado con NPs conteniendo el cannabinoide respecto al grupo control y al grupo tratado con el fármaco libre, indicando una mayor disponibilidad y metabolismo de NO, lo cual es beneficioso para la aterosclerosis (13,14). Probablemente, todo esto se pueda explicar debido a la mejora de las propiedades farmacocinéticas del fármaco que al estar vehiculizado en estas NPs mejora en varios aspectos: solubilidad, acceso a la diana terapéutica y minimización de efectos tóxicos.

Por otro lado, cabe destacar las diferencias encontradas en machos y hembras las cuales se pueden explicar debido a la gran relevancia de las diferencias en los factores de riesgo, el perfil lipídico, el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis según el género (15,16). En el grupo control, las hembras presentaron menores niveles de colesterol y triglicéridos que los machos, así como de IL-6, reflejando el efecto ateroprotector del género femenino. De igual modo, la cantidad de placas y los niveles lipídicos de las mismas fueron menores en hembras, aunque existentes. El tratamiento con NPs mejoró y ocasionó un gran descenso en todos los parámetros aterogénicos más notablemente en machos que en hembras, aunque en ambos casos se vio una clara acción de los nanosistemas selectivos. En ambos géneros se observó la efectividad del cannabinoide libre y más aún de la nanoformulación, aunque siendo claramente más señalada en machos, donde la aterosclerosis inicial era mucho mayor.

4. CONCLUSIONES

Los nanosistemas diseñados se unen específicamente a células endoteliales humanas y a las regiones ateroescleróticas desarrolladas en ratones ApoE $^{-/-}$ de forma selectiva mediante las moléculas VCAM-1. La efectividad del cannabinoide agonista CB2



como tratamiento para la aterosclerosis fue superior con la nanoformulación, ya que el grupo tratado con NPs conteniendo JWH-133 presentó menor número de placas, de menor grosor, con menores deposiciones lipídicas y un perfil sérico de lípidos y citoquinas pro-inflamatorias mejorado. Las NPs de PLGA diseñadas en este trabajo suponen una estrategia farmacológica prometedora para la vehiculización de cannabinoides para el tratamiento de la aterosclerosis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

5. REFERENCIAS

1. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021;592(7855):524–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>
2. Vergallo R, Crea F. Atherosclerotic Plaque Healing. *N Engl J Med*. 2020;383(9):846–57.
3. Tyrrell DJ, Goldstein DR. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(1):58–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0431-7>
4. Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2019;124(2):315–27.
5. Yin L, Bai J, Yu WJ, Liu Y, Li HH, Lin QY. Blocking VCAM-1 Prevents Angiotensin II-Induced Hypertension and Vascular Remodeling in Mice. *Front Pharmacol*. 2022;13(February):1–12.
6. Hoyer FF, Steinmetz M, Zimmer S, Becker A, Lütjohann D, Buchalla R, et al. Atheroprotection via cannabinoid receptor-2 is mediated by circulating and vascular cells in vivo. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51(6):1007–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.08.008>
7. Steffens S, Veillard NR, Arnaud C, Pelli G, Burger F, Staub C, et al. Low dose oral cannabinoid therapy reduces progression of atherosclerosis in mice. *Nature*. 2005;434(7034):782–6.
8. Durán-Lobato M, Álvarez-Fuentes J, Fernández-Arévalo M, Martín-Banderas L. Receptor-targeted nanoparticles modulate cannabinoid anticancer activity through delayed cell internalization. *Sci Rep [Internet]*. 2022;12(1):1–17. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05301-z>
9. D'Uscio L V., Baker TA, Mantilla CB, Smith L, Weiler D, Sieck GC, et al. Mechanism of endothelial dysfunction in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(6):1017–22.
10. Meir KS, Leitersdorf E. Atherosclerosis in the apolipoprotein E-deficient mouse: A decade of progress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(6):1006–14.
11. Padín-González E, Lancaster P, Bottini M, Gasco P, Tran L, Fadeel B, et al. Understanding the Role and Impact of Poly (Ethylene Glycol) (PEG) on Nanoparticle Formulation: Implications for COVID-19 Vaccines. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10(June):1–16.
12. Thayse K, Kindt N, Laurent S, Carlier S. Vcam-1 target in non-invasive imaging for the detection of atherosclerotic plaques. *Biology (Basel)*. 2020;9(11):1–21.
13. Peng R, Luo M, Tian R, Lu N. Dietary nitrate attenuated endothelial dysfunction and atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice fed a high-fat diet: A critical role for NADPH oxidase. *Arch Biochem Biophys*. 2020;689:108453. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108453>
14. Herman AG, Moncada S. Therapeutic potential of nitric oxide donors in the prevention and treatment of atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2005;26(19):1945–55.
15. Man JJ, Beckman JA, Jaffe IZ. Sex as a Biological Variable in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2020;1297–319.
16. Vakhtangadze T, Singh Tak R, Singh U, Baig MS, Bezsonov E. Gender Differences in Atherosclerotic Vascular Disease: From Lipids to Clinical Outcomes. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8(June):1–6.

Si desea citar nuestro artículo:

Nanotransportadores activos de cannabinoides para el tratamiento de la aterosclerosis

Martín-Navarro Lucía, Herrera María Dolores y Martín-Banderas Lucía

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 89. nº2 (2023) · pp. 197-202

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.02.06>

RECORRIDO HISTÓRICO POR LA FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. UN ORGULLO DE LA PROFESIÓN FARMACÉUTICA MEXICANA

HISTORICAL REVIEW THROUGH THE MEXICAN UNITED STATES PHARMACOPEIA. A PRIDE FOR THE MEXICAN PHARMACEUTICAL PROFESSION

José Manuel Cárdenas Gutiérrez. MBA, QFB

Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia. Expresidente de la Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas de México. Presidente y Director General de Investigación, Ciencia y Tecnología. Internacional S.A de Cv Rancho, El Encanto 122, Colonia Santa Cecilia, Alcaldía Coyoacán, CP 04930, Ciudad de México. México

Corresponding author: ictcardenas@aol.com

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Discurso de ingreso como Académico Institucional de la RANF

RESUMEN

Con su actual estructura la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), ha elaborado 35 publicaciones, comenzando por las publicaciones rectoras que son la 5ª. edición en 1988, la 6ª. en 1994, la 7ª en el 2000, la 8ª en el 2004, en el 2008 la 9ª, en el 2011 la 10ª, la 11ª en 2014 y la 12ª en 2018, en 2022 se lanzó la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 13ª edición y el suplemento 13.1. en 2023. La Farmacopea Mexicana es una de las más completas del mundo, integrada por la publicación rectora que se dedica a los medicamentos alopáticos, biológicos y biotecnológicos, una publicación especializada en productos naturales, la "Farmacopea Herbolaria" que en 2021 generó la versión 3.0, la "Farmacopea Homeopática", que en 2023 generó la versión 4.0 y el "Suplemento para Establecimientos dedicados a la venta y suministro de Medicamentos y demás Insumos para la Salud". Su 1ª edición es de 1998 y explica las actividades del Profesional Farmacéutico en estos Establecimientos. En 2018 se publicó la 6ª edición. Una última publicación, relevante y única en el mundo, es el "Suplemento para Dispositivos Médicos". Un Suplemento especializado que cuenta ya con alrededor de las mil quinientas páginas y que en 2023, se publicó la versión 5.0.

Complementa a las publicaciones, la generación de alrededor de 100 sustancias de referencia que se utilizan para la verificación del cumplimiento de las monografías Farmacopeicas.

En este artículo se presenta el recorrido histórico, de la época prehispánica, posterior a la conquista, posterior a la independencia y de la época actual, así como las modificaciones legales que han permitido alcanzar estos objetivos, bajo el trabajo y supervisión de los profesionales farmacéuticos mexicanos.

ABSTRACT

With its current structure, the Pharmacopeia of the United Mexican States (FEUM) has produced 35 publications, beginning with the leading publications, which are the 5th. Edition in 1988, the 6th. In 1994, the 7th in 2000, the 8th in 2004, the 9th in 2008, the 10th in 2011, the 11th in 2014, the 12th in 2018 and in 2022 the 13th edition and in 2023 was launched the supplement 13.1.

The Mexican Pharmacopeia is one of the most complete in the world, made up the main publication dedicated to allopathic, biological and biotechnological medicines, additionally an publication specialized in natural products, the "Herbal Pharmacopeia" that in 2021 published the 3th Edition, the "Homeopathic Pharmacopeia", which in 2023 published the 4th Edition, and the "Supplement for Establishments dedicated to the sale and supply of Medicines and other Health Supplies". Its 1st Edition is from 1998 and explains the activities of the Pharmaceutical Professional in these Establishments. In 2018 the 6th Edition was published.

One last publication, relevant and unique in the world, is the "Supplement for medical Devices". A specialized publication that already has around 1500 pages. In 2023 was published the version 5th.

Additionally to the different publication, the generation of around 100 reference substances are used to verify the compliance with Pharmacopoeia monographs.

This article presents the historical review, from the pre-Hispanic era, after the conquest, after independence and the current years, as well as the legal modifications that have allowed these results to be achieved, under the scientific work and financial supervision of the Mexican pharmaceutical profession.

Palabras Clave:

Farmacopea Mexicana
profesión farmacéutica
revisión histórica
Academia Farmacéutica Mexicana
Sociedad Farmacéutica Mexicana
Secretaría de Salud

Keywords:

Mexican Pharmacopeia
Mexican Pharmaceutical Profession
Historical Review
Mexican Pharmaceutical Academy
Mexican Pharmaceutical Society
Mexican Minister of Health

Sabemos que las particularidades del quehacer farmacéutico se entienden completamente tomando como base nuestros antecedentes históricos y sus farmacopeas, que son el código esencial de nuestra profesión

1. BREVES ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En la época Prehispánica, Hernán Cortés en su 2ª Carta de Relación del 30 de octubre de 1520, pide al rey Carlos V, que no considera necesario por el momento, enviar Médicos ni Boticarios Españoles a la Nueva España.

Cortés reconoce y valora la función del TEPATIANPANAMACANI, Médico conocedor de las propiedades de las plantas y del PANAMACANI, que recolectaba la materia vegetal medicinal, que se ubicaba en el suelo y eran colocadas en manojos en lugares de fácil acceso en Teotihuacan. A este lugar se le nombró PACALLI o PANAMACOYAN, comparable a las Boticas Europeas.

2. NACIMIENTO DE LA FARMACOPEA EN MÉXICO. CÓDICE DE LA CRUZ-BADIANO Y ACADEMIA FARMACÉUTICA DE LA CAPITAL DE LA REPÚBLICA.

Una farmacopea es un documento que establece las especificaciones de identidad, pureza y calidad de Medicamentos y otros Insumos para la Salud.

Tenemos una gran tradición y lo que vamos a ver a continuación es una forma muy breve de revisar cómo ha evolucionado nuestra Farmacopea, fruto del esfuerzo de nuestro gremio y, en el caso de México, un gran orgullo para nuestra Profesión.

En este recorrido histórico de nuestra farmacopea, tenemos que iniciar presentando el Código de la Cruz-Badiano, publicado en el año 1552 por el médico náhua Martín de la Cruz y traducido al latín por el indio de Xochimilco, Juan Badiano. Escrito después de la conquista española, es una de las fuentes más antiguas de la medicina mesoamericana.

Es un documento que contiene una lista de padecimientos que se presentan de la cabeza a los pies y describe las plantas medicinales que utilizaban en los alrededores del Valle de Tenochtitlan y Tlatelolco como monografías ilustradas.

Es clara su vinculación con la serie de herbarios (hortulis) producidos a lo largo de la historia, particularmente en Europa, sin que España sea la excepción. Por el contrario, España enriqueció esta producción de conocimiento gracias a las tradiciones árabe y judía, que en la Edad Media tuvieron cabida en la compleja cultura de la región.

El Código fue parte de la colección del Cardenal Barberini, quien al morir lo entrega a la Biblioteca Vaticana en el Siglo XVII, hace 30 años el Papa Juan Pablo II lo devolvió a nuestro país, y hoy está resguardado en la Biblioteca Nacional de Antropología e Historia.

La Farmacopea mexicana es la segunda de nuestro continente publicada en 1846, después de la americana que se publicó en 1820. Es más antigua que farmacopeas europeas y americanas de gran prestigio como la alemana, holandesa, rusa, italiana, chilena y otras.

Sin embargo, la primera farmacopea que se utiliza en el territorio nacional es la Farmacopea Matritense, publicada en 1739 y, un poco antes, la palestra farmacéutica quimicogalénica de Félix Palacios publicada en 1706; el problema era que éstas contienen

CÓDICE DE LA CRUZ-BADIANO

*Libellus de medicinalibus Indiarum her-
bis, quem quidam Indus Collegissandus
Cruzis medicis composuit, nullis
eandem doctor, sed solus ex
perimentis edidit, anno
domini sexcentis
lxxii: ~*



Figure 1.

Historical review through the mexican united states pharmacopeia.

A pride for the mexican pharmaceutical profession

José Manuel Cárdenas Gutiérrez

An. Real Acad. Farm. Vol. 89, nº 2 (2023) - pp. 203-210

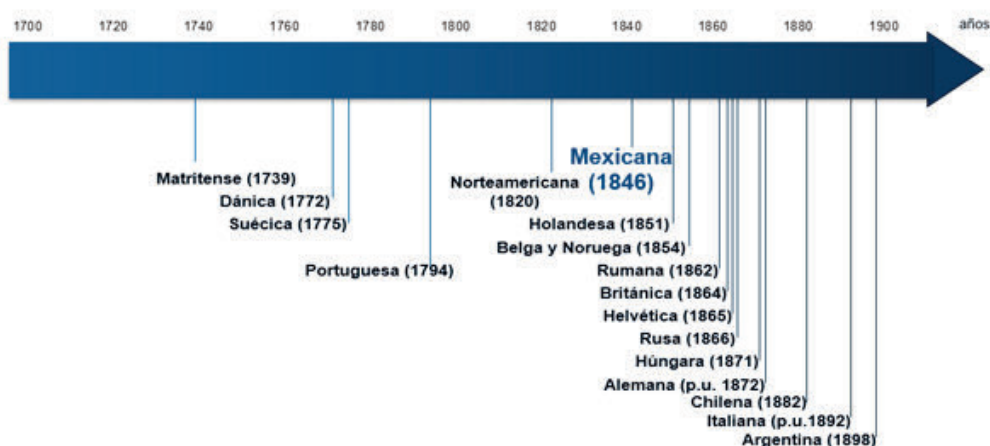


Figure 2.

monografías de materia vegetal o mineral que se encontraban en el viejo continente, por tanto, no era de aplicación u observancia funcional en las boticas de la Nueva España.

Cuando se independiza nuestra nación, el gremio médico está consolidado y robustecido y apenas nace la profesión de farmacéutico, en 1833 se crea la primera cátedra de farmacia en nuestro país, impartida por el profesor José María Vargas.

Tiene un alumno destacado que es Leopoldo Río de la Loza, quien en 1839 convoca a José Manuel Lazo de la Vega, a Gustavo Baz, a José María Bustillos y a Manuel Obrero un conjunto de connotados farmacéuticos y médicos bajo la tutela de su profesor José María Vargas, para conformar la **Academia Farmacéutica de la Capital de la República**, (predecesora de nuestra actual **Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas**), con dos objetivos principales: Velar por la excelencia de la profesión farmacéutica y la construcción de una Farmacopea Mexicana en la que se haga notar la ciencia farmacéutica que se está desarrollando en el país y que refleje la gran riqueza de materia vegetal en México y que rescate toda esta información que se venía gestando de antaño.

En 1846 se publica la **primera edición de la Farmacopea Mexicana** con gran éxito, acogida por el gremio farmacéutico que la utilizaba y la defendía ampliamente.

La Academia Farmacéutica de la Ciudad de la República, casi después de la emisión de la farmacopea mexicana, se disuelve.

3. EVOLUCIÓN DE NUESTRA FARMACOPEA. SOCIEDAD FARMACÉUTICA MEXICANA.

Nuevamente, Leopoldo Río de la Loza convoca a otro grupo de farmacéuticos y médicos clínicos y crea la **Sociedad Farmacéutica Mexicana** (predecesora de la actual **Asociación Farmacéutica Mexicana**), con objetivos primeramente de generar una nueva edición de la Farmacopea Mexicana, de manera que en 1874 surge su primera edición; diez años después la segunda edición y la tercera edición en 1896.

Ya en este año, hay una característica esencial que deben tener las Farmacopeas en el mundo, deben ser oficiales y la tercera edición de la nueva Farmacopea Mexicana, se convierte en



Figura 3. Leopoldo Río de la Loza y José Maria Vargas



Figure 4.

obligatoria primeramente en los territorios de la Ciudad de México, Nayarit y California y posteriormente se extiende su obligatoriedad por recomendación del Consejo Superior de Salubridad. La cuarta edición de 1904 ya es de carácter obligatorio así como la quinta edición de 1925. Hay ediciones posteriores de la Sociedad Farmacéutica Mexicana (1952); sin embargo, esta Sociedad se va disolviendo con el tiempo.

Hay que mencionar que estas obras, en esa época, se vuelven un modelo de las Farmacopeas en el mundo, son premiadas en diversas ferias científicas internacionales y se vuelven un referente importante.

Actualmente, el Premio Nacional de Ciencias Farmacéuticas lleva el nombre del "Dr. Leopoldo Río de la Loza". Fundador de la Academia Farmacéutica de la Capital de la República y de la Sociedad Farmacéutica Mexicana y el Premio de nuestra actual Academia de Farmacia, lleva el nombre de "Dr. Benito Couriel Habbif", fundador de las instituciones sucesoras; La Asociación Farmacéutica Mexicana y la Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas.

4. EVOLUCIÓN DE NUESTRA FARMACOPEA. SECRETARÍA DE SALUD

En 1929 hay una tercera fase de la Farmacopea Mexicana, porque siendo Presidente Plutarco Elías Calles, determina que es obligación del Estado mantener actualizado este documento normativo. Por esa razón, en 1930 se promulga la primera edición de la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. Veinte años después, en 1952 se publica la segunda edición y posteriormente en 1962 tenemos la tercera edición. La última edición de esta serie del estado es emitida por la Secretaría de Salud en 1974.

Esta segunda serie de Farmacopeas Nacionales de los Estados Unidos Mexicanos, publicadas por la Secretaría de Salud, tienen la característica de que también reflejan el desarrollo del sector farmacéutico.

De manera que, hasta las Farmacopeas de 1925 de la Sociedad Farmacéutica Mexicana, es muy evidente que la mayoría de los contenidos refieren a materias vegetales como materias



Figure 5.

Historical review through the mexican united states pharmacopeia.

A pride for the mexican pharmaceutical profession

José Manuel Cárdenas Gutiérrez

An. Real Acad. Farm. Vol. 89, n° 2 (2023) - pp. 203-210

primas de los preparados farmacéuticos. La publicación de 1930 ya tiene una cantidad relevante de sustancias de medicamentos obtenidas por síntesis química y con el paso del tiempo, va disminuyendo el número de monografías de materias vegetales.

Como podemos observar entre edición y edición de las Farmacopeas Nacionales, pueden pasar hasta 20 años, razón por la cual el estado de la técnica va obligando a tener un modelo más dinámico para la actualización de la farmacopea.

5. EVOLUCIÓN DE NUESTRA FARMACOPEA. COMISIÓN PERMANENTE DE LA FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

Por lo anterior, en 1984 el **Dr. Guillermo Soberón Acevedo** publica una modificación al marco jurídico sanitario, abroga el Código Sanitario y publica la Ley General de Salud que, entre otras cosas, indica que la Farmacopea debe actualizarse por un órgano asesor de la Secretaría de Salud al que se le denominará **Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos**.

En este proceso los distinguidos Presidentes de la Asociación Farmacéutica Mexicana (AFM); La **Dra. Carmen Giral Barnés** y de la Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas (ANCF); el **Ing. Emilio Barragán Hernández** fueron fuertes promotores de éste cambio.

Este acuerdo de creación de 1984, se modifica en 2007 para que la farmacopea pueda también normar los dispositivos médicos.

En esta Comisión que es un cuerpo colegiado asesor de la Secretaría de Salud, participaron las 14 instituciones más representativas del sector médico y farmacéutico, el sector académico representado por la UNAM, el Instituto Politécnico Nacional y, posteriormente otras Universidades, representando al Sector Público, la Secretaría de Salud, el Consejo de Salubridad General y

la Coordinación de los Institutos Nacionales de Salud el IMSS y el ISSSTE como los principales usuarios de los insumos para la salud.

La estructura cuenta también con un Consejo Técnico, conformado por expertos, que son profesionales especializados en las distintas disciplinas de las Ciencias Farmacéuticas.

En esos años, los Químicos Farmacéuticos Biólogos **Carmen Giral Barnés** y **Santiago Maza Aguirre**, Presidentes de la Asociación Farmacéutica Mexicana y el Colegio Nacional de QFB México, en la perspectiva estratégica de garantizar que los recursos financieros que generarían las publicaciones, productos y servicios de la FEUM se apliquen en el desarrollo de nuestra Farmacopea, crean un Fideicomiso, que recientemente pasó a ser una Asociación Civil, conformada por la Asociación Farmacéutica Mexicana y el Colegio Nacional de QFB México, como representantes de la profesión farmacéutica, responsables de vigilar el correcto uso de los recursos que se generan.

Con esta estructura y en esta última fase de la Farmacopea, se han elaborado 35 publicaciones, comenzando por las publicaciones rectoras que son la quinta edición en 1988, la sexta en 1994, la séptima en el 2000, la octava en el 2004, en el 2008 la novena edición, en el 2011 la décima, la undécima en el 2014 y la décimo segunda en 2018, en 2022 se lanzó la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 13.0 y el 29 de marzo de 2023 la Comisión Federal de Mejora Regulatoria publica el aviso de solicitud de exención del Análisis de Impacto Regulatorio para el suplemento 13.1., etapa previa a su oficialización en el DOF.

Hay un trabajo que cada vez es más dinámico y funcional. Cuando hay reuniones con otras farmacopeas en el mundo o con otras autoridades sanitarias, llama la atención de nuestros colegas extranjeros que la Farmacopea Mexicana es una de las más completas del mundo, porque tenemos la publicación rectora que se dedica a los medicamentos alopáticos, biológicos y biotecnológicos y también tenemos una publicación especializada en productos



Figura 6.



Figura 7.

naturales, es decir, la Farmacopea Herbolaria que en 2021 generó la versión tres punto cero. La “Farmacopea Homeopática”, que va en su tercera edición y el 29 de marzo del 2023 se publicó el mismo aviso de COFEMER para la versión cuatro punto cero.

Una última publicación, relevante y única en el mundo, es el Suplemento para Dispositivos Médicos. Todas las Farmacopeas más relevantes del mundo tienen al menos una monografía de un dispositivo médico; como, suturas, pero la Farmacopea Mexicana es la única que tiene un Suplemento especializado que cuenta ya con alrededor de las mil quinientas páginas y el pasado 29 de marzo del 2023, se publicó el mismo aviso de COFEMER para la versión cinco punto cero.

La FEUM tiene una publicación muy particular que coloquialmente llamamos el Suplemento de Farmacias, cuyo nombre completo es “Suplemento para Establecimientos dedicados a la venta y suministro de Medicamentos y demás Insumos para la Salud”. La primera edición es de 1998 y explica las actividades del Profesional Farmacéutico en estos Establecimientos, particularmente las que tienen que ver con el manejo y el almacenamiento y control de los insumos para la salud, para garantizar la calidad de los mismos. En 2018 se publicó la 6ª edición.

Complementa a las publicaciones, la generación de alrededor de 100 sustancias de referencia que se utilizan para la verificación del cumplimiento de las monografías Farmacopeicas.

Estas publicaciones, la generación de los materiales de referencia y la venta de ellos, al ser obligatorios por Ley, nos convierte en una de las más activas y más completas Farmacopeas en el mundo.

Es de hacer notar, que esta actividad tan intensa nos ha permitido la participación en Foros Internacionales y vinculación con Farmacopeas de vanguardia en el mundo, permitiéndonos, por ejemplo, tener continua interacción con la USP, generando, eventos bianuales denominados encuentros científicos FEUM-USP.

A partir del año 2020, somos miembro observador de la Farmacopea Europea, que da mayor interacción con una de las Farmacopeas referentes en el mundo y se ha tenido actividad desde el año 2012 con la Organización Mundial para la Salud, en el proyecto de la reunión internacional de farmacopeas del mundo. El año 2022 fuimos anfitriones de la reunión internacional y ha habido una gran participación y reconocimiento de las otras Farmacopeas, a través de este foro.



Figura 8.

Historical review through the mexican united states pharmacopeia.

A pride for the mexican pharmaceutical profession

José Manuel Cárdenas Gutiérrez

An. Real Acad. Farm. Vol. 89, nº 2 (2023) - pp. 203-210



Figura 9.

Por último, hay un esfuerzo amplio regional para el reconocimiento de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, a través de la Alianza del Pacífico.

6. CONCLUSION

Quisiera cerrar la participación, solamente mencionando que no es posible tener los avances que he presentado, si no hay un sólido respaldo de nuestro gremio.

Uno de los proyectos que nos ha permitido la unidad gremial ha sido mantener fortalecida la Farmacopea Mexicana y solo se puede lograr cuando hay un principio de buena voluntad y un fuerte compromiso de nuestro quehacer profesional.

Si no pudiéramos tener todos estos elementos, no lograríamos tener una Farmacopea tan robusta como la que en este momento podemos presumir y de la cual estamos orgullosos, una Farmacopea es un termómetro de la madurez de nuestro sector y el que tengamos este reconocimiento internacional nos dice que como gremio somos un gremio fuerte y con la posibilidad de seguir creciendo aún más.

Aprovecho para agradecer el apoyo en la elaboración de este trabajo, al QFB Rafael Hernández Medina, Ex Subdirector de Edición y Publicaciones de la FEUM y actualmente Director Ejecutivo de Manejo de Riesgos de la COFEPRIS. Destacado profesional de la farmacia y brillante historiador en temas farmacéuticos.

Con esto concluyo mi participación y les doy a todos mi muy profundo agradecimiento por su amable atención.

7. REFERENCIAS

1. Viesca C. Los médicos indígenas frente a la medicina europea. En: Historia General de la Medicina en México. Tomo II. Aguirre B y Moreno R, coordinadores. México: UNAM; 1990. p. 140-160.
2. Biblioteca virtual universal. Segunda carta-relación de hernán Cortés al Emperador Carlos V. Ed. Del Cardo.
3. Cortés, Hernán, Cartas de relación; nota preliminar de Manuel Alcalá, México, Porrúa, 1970 [16a reimpresión, 1992].
4. Cartas de relación de la conquista de la Nueva España, escritas por Hernán Cortés al emperador Carlos V y otros documentos relativos a la conquista, años de 1519-1527: Codex Vindobonensis S. N. 1600, Geleitwort Josef Stummvoll; Introduction and bibliography Charles Gibson, Graz, Akademische Druck, 1960.
5. De la Cruz M. *Libellus de medicinalibus indorum herbis* (edición facsimilar). México: IMSS; 1964.
6. Academia Farmacéutica de la Capital de la República. Farmacopea Mexicana. 1a Ed. México: Imprenta de Manuel N. de la Vega; 1846.
7. Sociedad Farmacéutica de México. Nueva Farmacopea Mexicana. 1a Ed. México: Imprenta de Ignacio Escalante; 1874.
8. Sociedad Farmacéutica de México. Nueva Farmacopea Mexicana de la Sociedad Farmacéutica de México. 2a Ed. México: Oficina tipográfica de la Secretaría de Fomento; 1884.
9. Sociedad Farmacéutica de México. Nueva Farmacopea Mexicana de la Sociedad Farmacéutica de México. 3a Ed. México: Oficina tipográfica de la Secretaría de Fomento; 1896.
10. Schifter L. Las aportaciones del Dr. Leopoldo Río de la Loza a las dos primeras farmacopeas mexicanas. En: Leopoldo Río de la Loza y su tiempo, la construcción de la ciencia nacional. Aceves P, coordinadora. México: UAM-X/CNQFB/SQM; 2011. p. 199-233.



11. Schifter L. Las aportaciones del Dr. Leopoldo Río de la Loza a las dos primeras farmacopeas mexicanas. En: Leopoldo Río de la Loza y su tiempo, la construcción de su tiempo. op.cit. p. 202-210.
12. Schifter L. Las Farmacopeas Mexicana en la construcción de la identidad nacional. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas 45 (2) 2014.
13. Aceves P, Martínez S y Morales A. Una nueva identidad para los farmacéuticos: la Sociedad Farmacéutica Mexicana en el cambio de siglo (1890-1919). México: UAM-X, UNAM 2006. Dynamis 2007: 263-285.
13. Secretaría de Salubridad y Asistencia. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. 4ª Ed. México: Talleres Gráficos de la Nación; 1974.
14. Schifter L. La construcción de la Farmacopea Mexicana (1846-2011): espíritu e identidad farmacéuticos. México: UAM-X; 2014.
15. Feum — Sitio Web. [accesando el 9 Jul 2023]. En: <https://www.farmacopea.org.mx/que-es-feum.php?m=2&sb=9&f=0>

Si desea citar nuestro artículo:

Recorrido histórico por la farmacopea de los estados unidos mexicanos. Un orgullo de la profesión farmacéutica mexicana

José Manuel Cárdenas Gutiérrez

An Real Acad Farm (Internet].

An. Real Acad. Farm.Vol. 89. nº2 (2023) · pp. 203-209

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.02.07>

Historical review through the mexican united states pharmacopeia.

A pride for the mexican pharmaceutical profession

José Manuel Cárdenas Gutiérrez

An. Real Acad. Farm.Vol. 89. nº 2 (2023) · pp. 203-210

MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS INTELIGENTES: ¿OPORTUNIDAD O QUIMERA?

SMART MEDICINES AND MEDICAL DEVICES: OPPORTUNITY OR CHIMERA?

Angel Concheiro Nine

Presidente de la Real Academia de Farmacia de Galicia. Catedrático Emérito de la Universidad de Santiago de Compostela, Facultad de Farmacia (Grupo ID-Farma), Instituto de Materiales de la USC (iMATUS), e Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), 15782-Santiago de Compostela, España.

corresponding author: angel.concheiro@usc.es

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Discurso de ingreso como Académico Institucional de la RANF

RESUMEN

Los medicamentos y los productos sanitarios capaces de controlar la cesión de fármacos y sustancias activas en respuesta a estímulos pueden mejorar significativamente la eficacia terapéutica de los tratamientos y abren nuevas posibilidades para avanzar en el campo de la medicina personalizada. Los sistemas sensibles a estímulos hacen posible la liberación precisa de sustancias activas en el lugar y el momento adecuados y a la velocidad más conveniente utilizando dosis más reducidas que las que se requieren usando estrategias convencionales. Los avances en este campo están directamente ligados a la evolución de la ciencia de los materiales, que hace posible disponer de biomateriales y excipientes no sólo bioactivos sino también moduladores de la respuesta biológica. Los sistemas de liberación controlada modulados por activación y regulados por retroalimentación, basados en aproximaciones bioinspiradas, ya han demostrado su potencial en las fases preclínicas. La utilización con éxito en clínica de algunos de ellos es un estímulo para seguir avanzando en este campo.

ABSTRACT

Medicines and medical devices capable of controlling the release of drugs and active substances in response to stimuli can significantly improve the therapeutic efficacy of treatments already implemented and open up new possibilities for advancing in the field of personalized medicine. Stimulus-responsive systems enable precise delivery of active substances at the right place and time and at the most convenient rate using lower doses than are required using conventional strategies. Advances in this field are directly linked to the evolution of materials science that makes it possible to have biomaterials and excipients that are not only bioactive but also modulators of the biological response. Activation-modulated and feedback-regulated controlled-release systems, based on bioinspired approaches, have already demonstrated their potential in the preclinical phases. The successful clinical use of some of them is an encouragement to continue advancing in this field.

Palabras Clave:

liberación controlada
excipiente sensible a estímulos
medicamento activable
producto de combinación
producto sanitario sensible a infecciones

Keywords:

controlled release
stimuli-sensitive excipient
activatable medicine
combination product
infection-responsive medical device



1. MEDICAMENTOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

Las formas de dosificación con prestaciones avanzadas desempeñan un papel fundamental en la terapéutica. Las soluciones que aportan cuando hay que formular moléculas problemáticas en cuanto a sus propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas o al perfil de eficacia-seguridad, han permitido mejorar sustancialmente numerosos tratamientos y han abierto la posibilidad de implementar otros nuevos en ámbitos de tanta relevancia como la oncología.

En pacientes con enfermedades crónicas, los tratamientos se prolongan durante largos períodos de tiempo, con lo que la simplificación de las pautas posológicas se convierte en un objetivo prioritario. Los primeros medicamentos de cesión sostenida, que datan de los años setenta del siglo pasado, se concibieron como plataformas (comprimidos, implantes, ...) capaces de ralentizar la cesión de acuerdo con un perfil preprogramado, para regular el acceso del fármaco a la circulación sistémica (1).

La formulación de fármacos con semivida de eliminación corta en medicamentos de cesión sostenida permite reducir la dosis y el número de tomas diarias, con lo que se minimizan los efectos adversos y se mejora la adherencia a los tratamientos. Para hacer posible el desarrollo de medicamentos de cesión sostenida, surgieron nuevos excipientes capaces de regular la cesión de los fármacos por diferentes mecanismos como la disolución, la difusión, la erosión o la ósmosis. Con excepción de los sistemas osmóticos, estos **medicamentos de liberación controlada de primera generación** deben su funcionalidad a materiales poliméricos, que experimentan cambios conformacionales cuando entran en contacto con los líquidos acuosos del medio fisiológico. Están concebidos para que la cesión se inicie en el momento en el que se produce el primer contacto con el medio acuoso y se ajuste a un perfil predeterminado con independencia del estado del paciente.

Los **medicamentos de liberación controlada de segunda generación o sistemas de liberación modulada por activación** surgieron de la necesidad de regular el momento del comienzo de la cesión. Lo que se persigue es que la cesión se active en un entorno favorable para la estabilidad del fármaco, en el que se pueda producir su absorción y se asegure el mejor acceso a la diana. Los medicamentos que ceden el fármaco en lugares específicos del organismo también contribuyen a prevenir efectos adversos, evitando que llegue a áreas que son especialmente sensibles o en las que no deben actuar. Las formas de dosificación entéricas y colónicas responden a este planteamiento.

Los **medicamentos de liberación controlada de tercera generación** regulan la cesión por retroalimentación. Se conciben como "*mensajeros*" que se diseñan para que "*entreguen*" el fármaco

en su lugar de destino en las mejores condiciones posibles y a una velocidad que se adecúe al estado fisiopatológico del paciente, modulando la absorción, la distribución y la eliminación. Para lograr este objetivo tan ambicioso, el medicamento debe comportarse como "*sensor*" y como "*actuador*" capaz de activar y desactivar la cesión.

La velocidad de cesión del fármaco se regula en respuesta a un *estímulo* físico-químico o a la *concentración de una molécula biológica* que sirve como índice del estado patológico. Cuando se supera un determinado valor, la cesión se activa, el nivel del agente desencadenante baja y la cesión del fármaco se detiene (2).

Los medicamentos de liberación controlada de tercera generación suponen un cambio de paradigma que obliga a aplicar nuevos criterios de diseño. Para implementarlos, se necesitan materiales que imiten el papel de reconocimiento que desempeñan las enzimas, los receptores de membrana y los anticuerpos, en la regulación de las reacciones químicas en el medio biológico y en el mantenimiento del equilibrio homeostático. Estos excipientes avanzados "*activos*", están dotado de capacidad para *responder a estímulos*, a diferencia de los excipientes "*pasivos*" clásicos que se comportan siguiendo un esquema rígido independiente o escasamente dependiente de las condiciones del entorno. Al desarrollo de esta aproximación han contribuido decisivamente los avances de la nanotecnología, dado que en muchos casos la "*entrega*" del fármaco en su lugar de destino solo es posible si se incorpora a estructuras nanométricas que lo "*transporten*" por el organismo hasta llegar al tejido diana (3).

Los medicamentos de liberación controlada de tercera generación ofrecen, por ejemplo, la posibilidad a) de regular la liberación de insulina en función de los niveles de glucosa, b) de racionalizar los tratamientos con hormonas, antiarrítmicos y antiasmáticos, adaptando los niveles plasmáticos a ritmos circadianos, c) de delimitar la liberación del fármaco a zonas del organismo afectadas para minimizar la exposición de los tejidos sanos y reducir los efectos colaterales, lo que tiene un interés evidente en la quimioterapia del cáncer y en los tratamientos antimicrobianos, y d) de hacer llegar péptidos terapéuticos y material genético al interior de las células, evitando su degradación prematura (4).

2. EXCIPIENTES NUEVOS Y BIOMATERIALES AVANZADOS

A medida que la estructura y las características fisicoquímicas de los fármacos se van haciendo más complejas y las demandas terapéuticas más sofisticadas, los requerimientos en términos de lugar de entrega y perfil de cesión se vuelven más exigentes. Para desarrollar formas de dosificación avanzadas que den respuesta a estas demandas, hay que introducir excipientes nuevos.

La evolución de los excipientes corre paralela a la del conjunto de los biomateriales y se ve beneficiada por las aportaciones de diversas disciplinas (5). Los **materiales bioinertes** o **biomateriales de primera generación** se diseñaron para mantenerse en contacto, sin causar daño, con los tejidos, las células y las moléculas biológicas durante periodos de tiempo prolongados. Para seleccionarlos como excipientes se aplican criterios basados en relaciones entre la composición y el procedimiento de preparación que se aplica y las propiedades que se pretende conseguir.

El avance en el conocimiento de los mecanismos biológicos impulsó el desarrollo de los **biomateriales de segunda generación**, que interactúan con células y tejidos vivos y que son capaces de desencadenar una acción controlada en el medio biológico. El ejemplo más característico son los componentes de los *scaffolds* o *andamiajes* que se implantan para que faciliten la regeneración de tejidos dañados sirviendo de soporte temporal para la adhesión, la diferenciación y la proliferación celular. Para diseñar los biomateriales de segunda generación no basta con establecer relaciones composición-procedimiento-propiedad; también hay que prestar atención a la arquitectura interna y externa del producto final.

Las biomacromoléculas son el mejor modelo cuando se plantea el diseño de un biomaterial. Están constituidas por un número muy reducido de unidades estructurales -21 aminoácidos, 5 bases nitrogenadas, unos pocos lípidos y una pequeña variedad de iones y sustancias inorgánicas- y aun así, gracias a su ordenamiento jerárquico, son capaces de desempeñar funciones muy diversas y muy complejas. La ciencia de materiales ofrece la posibilidad de diseñar y sintetizar polímeros con una amplia gama de arquitecturas —multi-bloque, hiper-ramificada, reticulada, híbrida- que imitan la conformación y la funcionalidad de los componentes naturales del organismo. Estos biomateriales sintéticos, pueden ofrecer prestaciones que hasta hace poco tiempo eran difíciles de imaginar, con la ventaja de que son mucho más estables que las macromoléculas naturales (6).

En el ámbito de los medicamentos avanzados, los excipientes se conciben como biomateriales capaces de salvar las barreras que se oponen a que el fármaco alcance los niveles óptimos en el plasma, en los tejidos o en las células. Los **biomateriales de tercera generación** modulan respuestas celulares específicas, e hicieron posible el desarrollo de nanotransportadores sensibles a estímulos y de sistemas teranósticos que combinan diagnóstico y tratamiento (7).

Para que un material se pueda utilizar como excipiente, su funcionalidad se tiene que compatibilizar con unas características de estabilidad y procesabilidad adecuadas. La tendencia actual es combinar excipientes con propiedades que faciliten la fabricación,

garanticen la calidad y optimicen la relación eficacia/seguridad de los medicamentos.

La incorporación, como nuevos excipientes, de materiales que no han sido utilizados previamente en medicamentos ya aprobados por las agencias reguladoras y que no tienen un uso reconocido como componentes de alimentos, requiere evaluaciones estrictas de excreción/eliminación y de seguridad, lo que añade complejidad a los ensayos clínicos (8). Además, su uso se ve restringido inicialmente a una vía de administración y a un intervalo de concentraciones, y sometido a restricciones ambientales y de seguridad. Por lo tanto, para que una compañía farmacéutica se plantee incorporar un nuevo excipiente a un producto innovador, las ventajas tienen que ser verdaderamente relevantes. Esto explica que solo una pequeña parte de los nuevos materiales probados con éxito en los laboratorios de investigación se haya incorporado a medicamentos evaluados en ensayos clínicos. En muchos medicamentos innovadores se usan excipientes en forma de nanopartículas. Esto supone una dificultad adicional, porque las propiedades de los materiales en la nano-escala -en particular la reactividad superficial- no son iguales que en la micro- y la macro-escala, y además los nanotransportadores pueden alcanzar tejidos y órganos a los que no se puede acceder con los medicamentos convencionales.

3. MEDICAMENTOS INTELIGENTES

La palabra inteligente, SMART en inglés, se usa para referirse a cuatro categorías de medicamentos avanzados (2,9,10):

1. **Sistemas para Maximizar el Acceso, la Retención y la Terapia** (*Systems to Maximise Access, Retention and Therapy*), formados por nanopartículas decoradas con anticuerpos monoclonales, guiadas magnéticamente, o bioconjugados, ... que vectorizan el fármaco hacia la diana. Están ya comercializados medicamentos antitumorales en los que paclitaxel y doxorubicina están encapsulados en estructuras que imitan agregados autoensamblados de proteínas transportadoras y lípidos anfifílicos naturales de las membranas biológicas.
2. **Sistemas que Monitorizan, Analizan y Responden en el Tiempo** (*Systems that Monitor, Analyze and Respond in Time*). Diseñados para auto-regular la cesión del fármaco mediante sensores electrónicos o utilizando células encapsuladas. En esta categoría se encuadran las bombas de insulina que imitan la funcionalidad del páncreas, y los implantes de células que producen fármacos in situ.
3. **Sistemas Mudos (silenciados) hasta la Activación por un disparador Remoto** (*Systems Mute until Activation by a Remote Trigger*). Se activan por estímulos específicos externos (luz,



ultrasonidos o campos eléctricos y magnéticos) y dan lugar a perfiles pulsátiles.

4. Sistemas que Respetan la Termodinámica (Some Modest Attempts to Respect Thermodynamics). Estos sistemas autorregulados se basan en polímeros que experimentan alteraciones conformacionales y modulan la cesión en respuesta a cambios en el medio biológico (pH, temperatura, concentración de ciertas sustancias...).

Solo los medicamentos de los tipos 3 y 4 se comportan como verdaderos *medicamentos inteligentes que imitan la capacidad de los seres vivos para responder a estímulos de manera proporcional y reproducible*. El éxito en su diseño depende del acierto en la selección y la incorporación de componentes sensibles a estímulos en la proporción y la disposición adecuadas.

4. PRODUCTOS DE COMBINACIÓN FÁRMACO-PRODUCTO SANITARIO

Los productos sanitarios de inserción y de implantación se utilizan en la práctica médica habitual para prevenir, diagnosticar y tratar enfermedades y para el reemplazo físico o funcional de tejidos y órganos, pero su uso no está libre de inconvenientes. Eventos como laestenosis asociada al uso de stents vasculares o la opacificación de la cápsula posterior cuando se implantan lentes intraoculares en la cirugía de cataratas siguen siendo relativamente frecuentes. Además, los productos sanitarios son responsables del 50% de las infecciones hospitalarias (11). Incluso en los casos menos graves, la formación de *biofilm* puede comprometer el modo de acción del producto sanitario, por ejemplo, bloqueando el flujo de un catéter o retrasando la curación de una herida si se coloniza la sutura o el tejido adyacente. Para tratar problemas asociados al uso de productos sanitarios se acude a tratamientos sistémicos, que pueden causar efectos adversos relevantes.

Los productos sanitarios con el fármaco incorporado ofrecen importantes ventajas: el fármaco se cede sólo en el lugar en el que se necesita (generalmente de acceso difícil por vía sistémica), la dosis necesaria es más baja (porque la dilución es menor, son menos las barreras a superar y la eliminación es más lenta) y se puede ajustar la cesión a las demandas terapéuticas. Se trata por lo tanto de una estrategia que mejora la eficacia y la seguridad, y que además no depende del cumplimiento de un régimen posológico por el paciente (12).

Prestaciones como las que acabo de comentar están llevando a que la frontera entre los productos sanitarios y los medicamentos se esté desdibujando. Prueba de ello es el establecimiento por las agencias reguladoras de un nuevo procedimiento de registro para las solicitudes que implican una

combinación binaria o ternaria de fármacos y productos biológicos con un producto sanitario.

4.1. Productos sanitarios inteligentes

Los productos de combinación fármaco-producto sanitario que ceden el fármaco siguiendo perfiles pre-establecidos -por ejemplo, los cementos óseos cargados con agentes antimicrobianos- ya se utilizan en la práctica clínica, y existe un interés creciente por poner a punto nuevos dispositivos que regulen la cesión en función de pequeños cambios en el entorno, o de eventos externos. Para conseguir una liberación precisa y regulada bajo demanda que ofrezca soluciones personalizadas a los pacientes hay que disponer de materiales que capten los fármacos en cantidad suficiente y que sean capaces de responder a los estímulos de manera reversible (13).

Los productos sanitarios están sujetos a estrés fisiológico, y también se pueden someter a la acción de fuerzas aplicadas desde el exterior. Aunque la investigación sobre productos sanitarios sensibles a fuerzas mecánicas es aún incipiente, ya se está evaluando el potencial de algunos estímulos internos y se ha explorado la aplicación de estímulos externos como compresión, tensión y cizalla para desencadenar la cesión de fármacos. Sin embargo, las aplicaciones que están más avanzadas son las relacionadas con los productos sanitarios cargados con agentes antimicrobianos que se activan por estímulos ligados al desarrollo de infecciones, y es en ellos en los que me voy a centrar a continuación.

La contaminación de los productos sanitarios se puede producir por contacto con la piel o las mucosas del paciente, antes de la inserción o la implantación, o por migración desde un foco de infección preexistente una vez insertados. El asentamiento de microorganismos en el producto sanitario suele evolucionar hacia la formación de *biofilm*, en el que se producen cambios fenotípicos mediados por el sistema de comunicación *Quorum Sensing*, que incrementan la resistencia a los antimicrobianos. El *biofilm* es difícil de erradicar y el riesgo de diseminación a otros tejidos a través de la sangre es elevado, hasta tal punto que la vida del paciente se puede ver comprometida.

Los productos sanitarios que responden a infecciones se clasifican en dos tipos en función de las características de su superficie: a) los que incorporan recubrimientos que responden a cambios en las enzimas y el pH asociados con el crecimiento microbiano; y b) los que cuentan con superficies bioinspiradas que ceden el agente antimicrobiano por competición con la pared del microorganismo.

Los microorganismos productores de ureasa causan una elevación en el pH de la orina, lo que hace que se depositen sales y se bloqueen los catéteres. Para prevenir estos fenómenos, la

superficie de los catéteres se recubre con mezclas de agentes antimicrobianos o bacteriófagos dispersos en un polímero acrílico sensible al pH. El recubrimiento se mantiene estable en presencia de bacterias ureasa-negativas, pero en presencia de *Proteus mirabilis* se produce una elevación del pH que provoca que la cubierta se erosione, se cedan los agentes antimicrobianos y se ataje la infección. Además de los agentes antimicrobianos se han incorporado sustancias que cambian de color azul a púrpura y a rojo a medida que el medio se va haciendo más alcalino, para que actúen como sensores de infección temprana y como indicadores de riesgo de bloqueo (14).

Un enfoque diferente consiste en funcionalizar el producto sanitario con ciclodextrinas, que son pequeños oligosacáridos cíclicos que pueden encapsular fármacos antimicrobianos formando complejos de inclusión, y que también pueden captar las moléculas de comunicación que participan en el *Quorum Sensing*; es decir, pueden actuar como trampas de las moléculas que producen e intercambian las bacterias para comunicarse entre sí. En estudios llevados a cabo con biofilms de heridas crónicas, se verificó que gasas funcionalizadas con ciclodextrinas ceden de manera sostenida antibióticos y a medida que las ciclodextrinas quedan vacantes son ocupadas por moléculas de comunicación entre bacterias, lo que debilita el biofilm y hace que las bacterias se vuelvan más susceptibles al antibiótico (15).

Finalmente, se han diseñado productos sanitarios bioinspirados en la pared de los hongos para poder incorporar fármacos antifúngicos. A diferencia de las membranas celulares de los mamíferos que contienen colesterol, la pared de los hongos tiene ergosterol y la gran mayoría de los antifúngicos se diseñan para interaccionar selectivamente con el ergosterol como vía de entrada en el hongo. La inmovilización de ergosterol en la superficie de un catéter permite incorporar antifúngicos, que permanecen retenidos en ausencia de infección. Si el medio se contamina por un hongo, por ejemplo *Candida albicans*, la cesión se activa por un mecanismo de desplazamiento competitivo; es decir, cuando el fármaco interacciona con el ergosterol de la pared del hongo -que está en el microambiente más favorable para la unión del fármaco- se cede del catéter, entra en el hongo y lo destruye. Esta cesión, activada por el propio hongo, evita la colonización y el desarrollo de la infección (16).

5. CONCLUSIÓN

Los medicamentos y los productos sanitarios inteligentes lejos de ser una quimera representan una oportunidad en la búsqueda de estrategias que cubran cada vez mejor las demandas específicas de cada tratamiento, mejorando la eficacia y la

seguridad, y ofrecen la posibilidad de desarrollar sistemas con capacidad de diagnóstico, tratamiento y monitorización de la terapia, cubriendo todas las etapas del cuidado de la salud. Por lo tanto, son herramientas muy útiles para avanzar en el desarrollo de la medicina de precisión.

Agradecimientos

Mi más sincero agradecimiento a la Real Academia Nacional de Farmacia y, en particular, a su Presidente Dr. Antonio Doadrio, por darme la oportunidad de entrar a formar parte de esta corporación, en la que me han precedido maestros, compañeros y amigos. Agradezco especialmente en nombre de la Real Academia de Farmacia de Galicia, el reconocimiento de la aportación de todos sus académicos que supone mi incorporación como Académico Institucional.

6. REFERENCIAS

- Hoffman AS. The origins and evolution of "controlled" drug delivery systems. *J Control Release* 2008; 132: 153-163.
- Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A. Smart drug delivery systems: from fundamentals to the clinic. *Chem. Commun.* 2014; 50: 7743.
- Mitchell MJ, Billingsley MM, Haley RM, Wechsler ME, Peppas NA, Langer R. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nat Rev Drug Discov* 2021; 20:101–124.
- Shodeinde AB, Murphy AC, Oldenkamp HF, Potdar AS, Ludolph CM, Peppas NA. Recent advances in smart biomaterials for the detection and treatment of autoimmune diseases. *Adv Funct Mater* 2020; 30:1909556.
- Ratner BD, Zhang G. A History of Biomaterials. In: Wagner WR, Sakiyama-Elbert SE, Zhang G, Yaszemski MJ, Eds. *Biomaterials Science* (Fourth Edition). Cambridge, MA, USA: Academic Press, 2020; pp. 21-34.
- Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A, Ed. *Smart Materials for Drug Delivery*. Cambridge UK: Royal Society of Chemistry, 2013.
- Lucignani G. Nanoparticles for concurrent multimodality imaging and therapy: the dawn of new theragnostic synergies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36:869-874.
- <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/pilot-program-review-innovation-and-modernization-exci-pients-prime>
- Crommelin DJA, Florence AT. Towards more effective advanced drug delivery systems. *Int J Pharm* 2013; 454: 496-511.
- GraingerDW. Connecting drug delivery reality to smart materials design. *Int J Pharm* 2013; 454: 521-524.
- Stewart PS, Bjarnsholt T. Risk factors for chronic biofilm-related infection associated with implanted medical devices. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 1034-1038.



12. Acharya G, Park K. Mechanisms of controlled drug release from drug-eluting stents. *Adv Drug Deliv Revs* 2006; 58: 387-401.
13. Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A. Smart drug release from medical devices. *J Pharmacol Exp Ther* 2019; 370: 544-554.
14. Milo S, Thet NT, Liu D, Nzakizwanayo J, Jones BV, Jenkins ATA. An in-situ infection detection sensor coating for urinary catheters. *Bio-sensors Bioelectronics* 2016;81: 166-172.
15. Brackman G, Garcia-Fernandez MJ, Lenoir J, De Meyer L, Remon JP, De Beer T, Concheiro A, Alvarez-Lorenzo C, Coenye T. Dressings loaded with cyclodextrin-hamamelitannin complexes increase *Staphylococcus aureus* susceptibility towards antibiotics both in single as well as in mixed biofilm communities. *Macromol Bioscience* 2016;16: 859-869
16. Segura T, Puga AM, Burillo G, Llovo J, Brackman G, Coenye T, Concheiro A, Alvarez-Lorenzo C. Materials with fungi-bioinspired surface for efficient binding and fungi-sensitive release of antifungal agents. *Biomacromolecules* 2014; 15:1860-1870.

Si desea citar nuestro artículo:

Medicamentos y productos sanitarios inteligentes: ¿Oportunidad o quimera?

Ángel Concheiro Nine

An Real Acad Farm (Internet].

An. Real Acad. Farm.Vol. 89. nº2 (2023) · pp. 211-216

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.02.08>

ARLANZÓN: EL BALNEARIO QUE PUDO SER Y APENAS FUE (1879-1902)

ARLANZÓN: THE SPA THAT COULD HAVE BEEN AND BARELY WAS (1879-1902)

José Manuel López Gómez

Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia

Real Academia Burgense de Historia y Bellas Artes, Institución Fernán González (Burgos).

corresponding author: jmlopezdelcerro@gmail.com

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Discurso de ingreso como Académico correspondiente de la RANF

RESUMEN

Conocedor de la existencia en el cercano pueblo de Arlanzón de un manantial de aguas minero-medicinales, el empresario burgalés Julián Fournier inició en 1879 los trámites para su uso terapéutico reglado. Conseguida la declaración de utilidad pública de sus aguas en 1882, tras el preceptivo análisis químico, para la construcción del balneario y su hospedería aneja constituyó al año siguiente la *Sociedad J. Fournier, Sedano y Compañía*, integrada por 12 miembros, que aportaron el capital necesario para las obras. Finalizadas éstas se inauguró el establecimiento en 1884, siendo designado ese mismo año primer Director, el Dr. Anselmo Bonilla Franco, al que se debe la redacción de dos memorias balnearias, sucedido en 1888 por Marco Antonio Díaz de Cerio. Lejos de consolidarse, la afluencia de usuarios fue decreciendo, lo que condujo a la quiebra de la Sociedad propietaria en 1892; los nuevos dueños tampoco consiguieron, en la década siguiente, mejorar la situación, por lo que finalmente decidieron la venta de todas las instalaciones, interrumpiéndose la actividad balnearia de manera definitiva.

ABSTRACT

In 1879, Burgalese businessman Julián Fournier, aware of the existence of a mineral-medicinal water spring in the nearby town of Arlanzón, began the necessary procedures for its regulated therapeutic use. After the mandatory chemical analysis, the declaration of public utility of the water was obtained in 1882, and the following year the Society "J. Fournier, Sedano y Compañía" was established, consisting of 12 members who provided the necessary capital for the construction of the spa and its adjacent inn. When the construction was finished, the establishment in 1884, and that same year the first Director, Dr. Anselmo Bonilla Franco, was appointed. He was responsible for the drafting of two spa reports, and was succeeded in 1888 Marco Antonio Díaz de Cerio. Far from consolidating, the number of users dwindled, leading to the bankruptcy of the owning Society in 1892. The new owners were also unable to improve the situation in the following decade, leading to the sale of all the facilities and the definitive interruption of the spa activity.

Palabras Clave:

Arlanzón
Burgos
balneario
Julián Fournier
1879-1902

Keywords:

Arlanzón
Burgos
spa
Julián Fournier
1879-1902



1. INTRODUCCIÓN: ANTECEDENTES DE LAS AGUAS MINERO-MEDICINALES DE ARLANZÓN

Arlanzón era y es una pequeña localidad a unos 20 Km. al este de la ciudad de Burgos, situada en una suave colina a orillas del río de igual nombre, que nace en la sierra de Pineda para, tras atravesar la capital burgalesa, dirigirse hacia el oeste desembocando en el Arlanza, junto al monasterio de San Salvador del Moral, ya en la provincia de Palencia, desaguando ambos poco después en el Pisuerga.

Ni las Respuestas Generales del catastro del marqués de la Ensenada, que dieron comienzo en la villa de Arlanzón el 14 de octubre de 1752 (1), ni el *Diccionario* de Madoz, cien años más tarde (2), hacen mención alguna de la existencia en Arlanzón de un manantial de aguas minero-medicinales. Tampoco en los grandes repertorios hidrológicos españoles publicados en los siglos XVII, XVIII y XIX se recogen noticias sobre las aguas de Arlanzón; nada dicen al respecto Limón Montero (3), Gómez de Bedoya (4), ni Pedro M^a Rubio (5). A pesar de ello, como en otros muchos manantiales, la fuente de Arlanzón era conocida y utilizada con éxito desde tiempos antiguos por sus vecinos y otros de la comarca con finalidades terapéuticas.

2. JULIÁN FOURNIER Y LOS INICIOS DEL BALNEARIO DE ARLANZÓN (1879-1882)

Los Fournier fueron una familia originaria de Limoges (Francia), desde donde a finales del siglo XVIII algunos de sus miembros llegaron a la ciudad de Burgos; Julián Fournier González, nacido en 1841 y perteneciente ya a la tercera generación, centró sus actividades en los negocios papeleros; algunos de ellos, situados en las cercanías del pueblo de Arlanzón, le dieron ocasión de conocer la existencia del manantial de Fuente-Caliente, y empresario de fino olfato, pronto se dio cuenta de las posibilidades que una explotación reglada de la fuente, con la creación de un balneario adecuadamente dotado, podía ofrecer.

El primer paso para alcanzar este objetivo fue la adquisición del terreno donde radicaba el manantial, para ello compró cuatro pertenencias mineras al pago de Fuente-Caliente, término municipal de Arlanzón, con el nombre de la Concepción, dentro de las cuales se encontraba la fuente minero-medicinal; la concesión le fue expedida por el Gobierno Civil de Burgos el 26 de junio de 1879, teniendo que abonar por la resolución del expediente la cantidad de 216, 05 ptas.(6).

Los años siguientes se esforzó en hacerse con la propiedad de las fincas cercanas, todas ellas de pequeña extensión y variada propiedad, con la finalidad de conseguir la superficie suficiente para

albergar todas las dependencias que un balneario moderno precisaba. En total compró 16 por un importe total de 3.215,625 ptas.

El segundo paso para alcanzar la construcción del balneario era la declaración de utilidad pública de sus aguas, lo que obligaba a la realización previa de un análisis físico-químico del máximo rigor posible, que encargó a la persona de mayor competencia en este aspecto, existente en Burgos por entonces, el catedrático de Física y Química del Instituto de Segunda Enseñanza, Domingo Martín Pérez.

En su informe expone que el caudal de la fuente es de 120 litros por minuto, que sus aguas no presentaban color, sabor, ni olor, eran completamente diáfanas, enturbiándose al hervirlas; y que agitadas en un frasco desprendían bastantes burbujas gaseosas, teniendo una temperatura constante de 17,7 grados centígrados. El análisis químico realizado en laboratorio le llevó a la conclusión de que las aguas de Arlanzón podían considerarse bicarbonatadas cálcico nitrogenadas (7).

Cumplimentados los trámites pertinentes en la *Gaceta de Madrid* del jueves 16 de noviembre de 1882 se publicó la R.O. del día anterior por la que se aprobaba la declaración de utilidad pública de las aguas de Arlanzón, condicionada a la construcción de un edificio balneario y otro de hospedaje para los usuarios, que reuniesen condiciones suficientes (8).

Julián Fournier comprendió que él solo no podía afrontar el gasto necesario para abordar este proyecto, y que la mejor manera de solucionar esta dificultad era crear una Sociedad por acciones, cuyos partícipes aportaran el capital necesario.

3. LA SOCIEDAD J. FOURNIER, SEDANO Y COMPAÑÍA (1883)

La nueva Sociedad se constituyó ante notario el 5 de abril de 1883, la mayor parte de sus 12 miembros eran propietarios o desempeñaban profesiones liberales en la ciudad de Burgos, siendo todos ellos sobradamente conocidos:

- Julián Fournier González, 42 años, casado, comerciante.
- Polonia Mateos Salazar, 47 años, viuda de Damián de Sedano (9), propietaria.
- Emilio de San Pedro y Toribio, 50 años, casado, propietario.
- Ventura Gil de la Cuesta y Blanco, 61 años, casado, propietario.
- Hilario Antón García, 62 años, viudo, médico-cirujano.
- Francisco de Regis Cisneros y Miguel, 58 años, viudo, médico-cirujano.
- Gabriel Foronda y Llerena, 39 años, soltero, farmacéutico.
- Pedro González Marrón, 50 años, soltero, empleado.
- Manuel Franco Martínez, 64 años, viudo, propietario

- Gregorio Pineda Marcos, 47 años, casado, procurador de los tribunales.
- Hilario Real Pelaz (10), 44 años, casado, abogado.
- Juan Serrano Gómez, viudo, comandante de infantería.

En la escritura fundacional se trajeron a colación en primer lugar los gastos efectuados por Julián Fournier hasta ese momento para la puesta en marcha del balneario, un total de 9.335, 735 ptas.

A continuación el Sr. Fournier expuso que deseando construir el establecimiento necesario *para la aplicación de las aguas a los usos medicinales a que están llamadas por su naturaleza y la Fonda hospedería para algunos bañistas, así como las obras convenientes de embellecimiento y recreo ha solicitado a los demás Sres. comparecientes su cooperación y concurso*; para ello se establecieron 15 condiciones reguladoras.

Los socios se comprometieron a aportar un capital de hasta 75.000 ptas., según las necesidades que se fueran produciendo, dividiéndolo en 20 partes, por un importe de 3.750 ptas. cada una de ellas; suscribiendo 3 partes Julián Fournier, 5 Polonia Mateos, 2 Emilio de San Pedro y Gregorio Pineda, y una los 8 restantes. Para la ejecución de los acuerdos se nombró Presidente y ordenador de pagos al Sr. Fournier, y Secretario a Hilarión Real. A partir de entonces las obras de construcción del balneario y de la hospedería arrancaron con fuerza bajo la dirección técnica del maestro Tomás Vallejo (11). Se siguieron comprando algunas fincas colindantes, y en febrero de 1884 estaban ya muy avanzadas.

4. LA INAUGURACIÓN DEL BALNEARIO DE ARLANZÓN (1884)

En previsión de su apertura en esa temporada de 1884 los propietarios decidieron publicar el análisis químico de las aguas, realizado en 1880 por el Dr. Domingo Martín Pérez, junto a una memoria descriptiva conteniendo un comentario sobre la acción fisiológica y terapéutica del manantial, y otro sobre las instalaciones balnearias, con la finalidad de proporcionar una información precisa sobre los beneficios que podría suponer su uso; opúsculo dirigido tanto a los profesionales sanitarios, en cuya mano estaba su prescripción, como a los potenciales agüistas, animándoles a decidirse por este establecimiento en lugar de otros posibles. Esta segunda parte del folleto de 64 páginas, editado en Burgos por la imprenta de Timoteo Arnáiz el año 1884, fue encargada por la Sociedad al Dr. Sixto Antón, hijo de Hilario Antón, uno de los propietarios, que la firmó en Burgos el 12 de marzo de 1884 (12).

El Dr. Antón (13) divide su exposición en 5 capítulos o apartados. Los dos primeros, sin título concreto, son breves y hacen referencia a la situación geográfica, la composición geológica, la fauna y la flora del término de Arlanzón, así como al hecho de que

el manantial fuese ya conocido de antiguo por los naturales del país y utilizado como remedio eficaz frente a algunas patologías.

El tercer apartado está dedicado al comentario de la acción fisiológica de estas aguas que considera de *bebida agradable y fácil por su sabor y temperatura, produce grata sensación en el estómago, calma la sed, despierta el apetito, favoreciendo a la vez las digestiones; con su uso la orina se hace más clara y acuosa, más abundante su secreción y excreción, ofreciendo notablemente disminuida la cantidad normal de urea (...). El pulso disminuye en tensión y fuerza, acompañando a estos fenómenos de depresión vaso-motora, un estado como de sopor, o letargo cerebral ligero, y languidez cerebral pasajera; todo lo que sin duda alguna es debido a la acción sedante sobre el sistema nervioso central del gas ázoe, de que se hallan tan saturadas*¹⁴. Eran además ligeramente laxantes en la mayor parte de los que las ingerían, tónicas y reconstituyentes. De estos efectos se derivaba su acción terapéutica y por consiguiente los procesos morbosos en los que se hallaban indicadas, que son analizados en el capítulo cuarto. El Dr. Antón las valora especialmente benéficas en las *gastralgias, dispepsias y acedías (...), en las irritaciones dolorosas (...), intestinales; en los infartos hepáticos y esplénicos; en los catarros irritativos de los órganos génito-urinaris, tanto del hombre como de la mujer; en la leucorrea (...), en las amenorreas y dismenorreas (...), en la litiasis úrica, así como en algunas dermatosis secas, acompañadas de gran prurito y desazón general* (15).

Por todo ellos las compara con las acreditadas aguas de Panticosa (fuente del Hígado) y de Urberuaga de Ubilla. Termina afirmando que por su riqueza en nitrógeno y la altura a la que se encuentran pueden ser eficaces frente a las afecciones pulmonares que requieran un efecto sedante suave (16).

El último capítulo está consagrado a la descripción del nuevo establecimiento balneario, formado por tres edificios independientes, pero comunicados entre sí: *la Rotonda, o parte del balneario destinado a las inhalaciones, el Balneario propiamente dicho, y la Fonda-Hospedería*.

La Rotonda era una construcción sencilla, levantada sobre el lugar donde se hallaba el manantial de aguas minero-medicinales, *se encuentra formado de modo que, éstas reunidas en un anchuroso depósito de piedra blanca, en forma de elegante taza, puedan ser tomadas en bebida con gran comodidad, a la vez que sirve de recreo a la vista, el primitivo nacimiento con su continuo desprendimiento de burbujas de gas ázoe (...). Se halla rodeada como a la mitad de su altura de una barandilla de hierro, punto cómodo desde donde pueda recibirse la inhalación del gas, desprendido del manantial y encerrado allí constantemente por medio de bien entendidos cierres de cristales*.



El Balneario, propiamente dicho, estaba a espaldas de la Rotonda, contenía *la piscina, espaciosos cuartos de baño, provistos de magníficas bañeras de mármol blanco, y todos los demás útiles necesarios para el buen uso del baño general a la temperatura que se desee, a la vez que las salas de pulverizaciones y duchas general y regionales. En la sala de pulverizaciones, dotada de cuanto útil, ordenado y metódico reclama la ciencia, y exige el reglamento de baños, se encuentran varios modelos de duchas. Filiforme, faríngea, facial, nasal, auricular etc. de metal niquelado, en sus correspondientes mesas para su cómodo uso; y en las duchas pueden utilizarse, como de más aplicaciones, el hidro-mezclador con ducha de lluvia de 20 centímetros de diámetro, regadera de lanza y surtidores de columna, así como el baño de asiento o silla (. . .)* (17).

Termina este capítulo dando a conocer la disposición de la Fonda-Hospedería: *Consta de planta baja y tres pisos. En la planta baja se hallan situados dos anchurosos comedores, un bonito y espacioso salón de recreo, y un cómodo gabinete de lectura; y en los pisos primero, segundo y tercero, además de dos amplios recibimientos, numerosos cuartos dormitorios, todos ellos decorados con sumo gusto, y provisto del necesario mobiliario al bañista más exigente. Al ingreso de este edificio, y a nivel de su planta baja, a donde se llega por una suave escalinata de piedra, se encuentra una extensa terraza; punto de reunión y esparcimiento desde donde se dominan la frondosa alameda y el anchuroso y elegante parque que rodean todas las construcciones* (18).

La monografía termina con una página, en la que bajo el epígrafe, *Indicación de comunicaciones con el Establecimiento de Arlanzón*, se exponen con detalle los medios de acceder a él, y los entretenimientos con los que los bañistas podrían ocupar sus ocios en la época de baños.

Vencidas algunas dificultades de última hora *El Papa-Moscas* (19) correspondiente al 13 de julio de 1884 publicó, en sus primeras páginas, una extensa y detallada crónica de los actos desarrollados con ocasión de la inauguración del balneario de Arlanzón el domingo anterior, día 6 de julio. Este reportaje evidencia que sus dueños quisieron dar la máxima solemnidad a este acto, invitando a participar en él al grueso de las autoridades civiles y militares burgalesas, encabezadas por el Capitán General, con una especial representación del mundo sanitario; y que la mayoría de todas ellas asistió, ya que en conjunto la significación social de los propietarios era grande, y en consecuencia su poder de convocatoria. Finalizadas las obras, de manera inmediata fue anunciada su vacante para ser cubierta por los médicos del cuerpo de directores de baños, dándose comienzo sin demora al inicio de la temporada.

5. SEIS AÑOS DE FUNCIONAMIENTO PLENO (1884-1889)

Recién anunciada la plaza de director del balneario de Arlanzón fue solicitada por el Dr. Anselmo Bonilla Franco, quien ya la desempeñó en la primera temporada, la de 1884. Nacido en Las Pedroñeras (Cuenca), donde su padre, José María Bonilla Carrasco, perteneciente también al cuerpo de directores de baños, ejercía como médico titular, el 4 de febrero de 1854, se licenció en medicina en Madrid en 1873. Trabajó inicialmente como médico militar, hasta que se presentó a las oposiciones convocadas en 1877 para cubrir 17 plazas del cuerpo de directores de baños, obtuvo una de ellas, siendo destinado en principio a los balnearios de Torres y de Peralta, hasta que en 1884 se trasladó al de Arlanzón, en el que permaneció cuatro años, pasando después a los de Buyer de Nava (Asturias) y La Garriga (Barcelona) (20).

Por fortuna han llegado hasta nosotros las dos memorias balnearias que Anselmo Bonilla redactó durante su etapa al frente del balneario de Arlanzón. La primera corresponde a la temporada inicial de 1884, se extiende a lo largo de dos hojas de portada y otras 37 de texto, más dos cuadros sinópticos finales²¹. Las primeras páginas están dedicadas a la descripción del balneario, ofreciendo algunos aspectos originales y detallados que completan los expuestos por el Dr. Sixto Antón en su memoria, y nos permiten hacernos una idea más precisa de sus características en sus primeros tiempos.

Concluida esta amplia introducción el Dr. Bonilla divide su *Memoria* en 22 apartados no numerados, de extensión en general breve:

- Concurrencia de enfermos y patologías observadas.
- Resultados inmediatos del tratamiento
- Estado atmosférico
- Número de manantiales explotados y no explotados. Alteraciones que sufren las aguas desde su nacimiento hasta el punto en que las usan los enfermos. Temperatura, mineralización y clasificación.
- Medios de calefacción y enfriamiento.
- Depósito de las aguas. Cantidad de agua exportada.
- Estado higiénico de los departamentos que se conceden a los enfermos.
- Socorros y auxilios que se dan a los pobres.
- Diferentes clases y profesiones de los enfermos que van anualmente a las aguas.
- Enfermedades en cuyo tratamiento está fundada la celebridad de las aguas.
- Complicaciones o alteraciones orgánicas que contraindican su uso.
- Sistemas, órganos y funciones sobre los que obran especialmente las aguas.

- Influencia de la atmósfera.
- Forma y temperatura en que se administran las aguas.
- En qué se funda el tratamiento de los enfermos concurrentes a Arlanzón.
- Indicaciones generales y especiales.
- Tratamiento más frecuentemente seguido y duración del mismo.
- Número diario de baños y demás medios de aplicación de las aguas y gases.
- Recursos y comodidades de la población para alojar y alimentar a los enfermos.
- Necesidades del establecimiento.
- Abusos que se cometen en la administración de las aguas y medio de remediarlos.
- Apoyo que presta la autoridad local al Médico-Director.

Termina la *Memoria* con dos tablas en las que se resumen las actividades de la temporada de 1884 en Arlanzón. En la primera se relaciona el total de los enfermos que asistieron a tomar las aguas ese año -184-, diferenciándolos por provincias y por clases sociales. Prácticamente todos los bañistas pertenecían a las clases acomodadas -174-, y la mayoría provenía de la ciudad o provincia de Burgos -149-.

En la segunda tabla se relacionan las enfermedades atendidas y los pacientes que en cada una de ellas experimentaron curación, alivio, o carecieron de resultado positivo. El mayor número corresponde a patologías de la esfera digestiva -87-, seguidas de las respiratorias. En torno al 25% de los tratados se curaron, otro 55% tuvieron alivio, y tan solo el 25% no experimentaron ningún tipo de mejoría.

La *Memoria* balnearia de 1886, es un poco más breve, comprende dos hojas de portada, 32 de texto y los dos cuadros estadísticos reglamentarios. Está estructurada en 8 grandes capítulos numerados, pero no nominados, en los que se trata de dar cuenta de las novedades que se habían producido en los dos últimos años; en realidad la organización de las actividades balnearias había experimentado escasos cambios, aunque por desgracia la concurrencia, lejos de aumentar, se había reducido casi a la mitad -98 pacientes-, manteniéndose el mismo perfil sociológico y clínico²². Al Dr. Bonilla Franco sucedió en la dirección del balneario de Arlanzón Marco Antonio Díaz de Cerio. De origen riojano nació en Logroño en 1859, licenciándose como médico en Madrid en 1881, se doctoró al año siguiente, y compatibilizó la dirección interina de los baños de Haro, y de Zuazo con una plaza de médico supernumerario de la Beneficencia Municipal de Madrid; combatió en Logroño la epidemia de cólera de 1885, siendo por ello recompensado por su Ayuntamiento.

Se presentó a las oposiciones al cuerpo de directores de baños convocadas en enero de 1887, obteniendo el nº 2 del grupo de supernumerarios, por lo que pronto, el 10 de febrero de 1888, ascendió a numerario, ocupando de inmediato la vacante de Arlanzón, en donde permaneció solo la temporada de 1888, pasando la siguiente a dirigir Belascoaín, Cortézubi (1890), el Porvenir de Miranda (1891), que permutó por Fitero Nuevo (1896), ocupando finalmente la dirección de Jaraba (23). Falleció el 18 de marzo de 1918, a los 58 años de edad (24).

Aunque solo ocupó la dirección del balneario de Arlanzón la temporada de 1888, redactó una memoria sobre ella, que ha llegado hasta nosotros (25). Las 59 páginas de su texto están numeradas, pero no subdivididas en capítulos o apartados. Salvo en algún aspecto concreto no contienen aportaciones de especial novedad. La mayor originalidad de la *Memoria* radica en las reflexiones que su autor realiza sobre la trayectoria del agua en el manantial. A continuación el Dr. Díaz de Cerio pone de manifiesto algunos problemas en la aplicación de los medios terapéuticos, que a su juicio podrían y deberían ser subsanados: *Las inhalaciones se administran en un gabinete construido sobre el manantial principal, con los gases que de éste se desprenden, dejando bastante que desear los cierres del artefacto en que se las detiene; razón por la que los enfermos suelen quejarse de lo variable que son la temperatura e intensidad de la corriente de los tubos por donde sale la atmósfera medicinal (...). La sala de duchas es deficientísima, pues no cuenta más que con un hidromezclador inservible, un baño de asiento bueno, pero mal instalado, un aparato para ducha pluvial y en columna, y dos mangas de goma para duchas horizontales, con las que no puede darse la escocesa por la mala distribución de las cañerías (...). El agua se sube a los depósitos por medio de una bomba de mano y se la calienta en una caldera con su correspondiente hornillo, procedimientos por demás defectuosos e impropios de tan moderno y suntuoso balneario (...). El corto y estrecho camino vecinal que hoy pone en comunicación el establecimiento con la carretera de Burgos a Pradoluengo, está en malas condiciones de conservación, por lo que convendría terminar el ya trazado frente al balneario.*

El autor achaca estos hechos a las discrepancias existentes entre los dueños del establecimiento: *Repetidas veces he hecho ver a algunos de los señores propietarios las deficiencias anteriormente descritas, pero poco o nada debemos esperar de la Sociedad explotadora J. Fournier, Sedano y Compañía, dado lo anómalo de la situación en que se halla, y la diversidad de opiniones del excesivo número de individuos que la componen; circunstancias más que suficientes para acarrear por si solas la creciente decadencia que inmerecidamente se apodera de aquella saludable y pintoresca estación balnearia.*



La *Memoria* termina con dos tablas climatológicas en las que se analizan por quincenas las temperaturas máximas, mínimas y medias desde el 15 de junio al 15 de septiembre; y los días despejados, nublados y lluviosos en las mismas fechas; con una tercera en la que se resumen las patologías de los solo 50 enfermos atendidos en la temporada de 1888, digestivas y respiratorias fundamentalmente.

Conscientes los propietarios de la necesidad de atajar la progresiva disminución de concurrentes decidieron editar ese mismo año 1888 un folleto divulgativo sobre el establecimiento, con la finalidad de que su lectura animase a los posibles agüistas a acudir a él, lográndose incrementar la afluencia anual futura. Este escrito, editado por Julián Fournier en la propia imprenta que tenía en Burgos, aun siendo breve, tan solo cuatro páginas, contiene algunos elementos reseñables. La portada recoge un grabado con una vista frontal del balneario y la hospedería, una de las escasísimas que se conservan, que nos permite formarnos una idea precisa de su estructura en ese momento (26). En las páginas sucesivas se reproduce el análisis químico de las aguas realizado por el Dr. Martín Pérez, una tarifa de los diferentes servicios balnearios, otra de los precios de la fonda, y los itinerarios e importe del viaje en ferrocarril desde las principales ciudades del norte de España.

El último director oficial del balneario de Arlanzón, en la temporada de 1889, fue el gallego Ramón Amigo Brey. Nacido en San Martín de Oca (Pontevedra) en 1860, se licenció en medicina en Santiago de Compostela en 1883, doctorándose en Madrid con una tesis sobre la pelagra. En 1887 se presentó a las mismas oposiciones al cuerpo de directores de baños que Marco Antonio Díaz de Cerio, obteniendo el nº 7 entre los supernumerarios, pasando a numerario en 1889 y ocupando la vacante de Arlanzón que cambió al año siguiente por el gallego de Arteijo, cercano a su residencia habitual en la Coruña, donde falleció en 1921 (27).

6. DECLIVE DEL BALNEARIO, QUIEBRA DE LA SOCIEDAD PROPIETARIA Y SUBASTA PÚBLICA DE SUS BIENES (1890-1892)

La progresiva disminución de los agüistas que acudían a Arlanzón hizo que tras la marcha del Dr. Amigo Brey ningún médico director del cuerpo de baños solicitase esa vacante, por lo que en la temporada de 1890 y en las siguientes tuvo que encargarse del control clínico de los enfermos que acudieron algún médico designado por la propiedad con el carácter de interino. De cualquier modo los años 1890 y 1891 el balneario de Arlanzón siguió abierto al público, anunciándose de junio a septiembre en *El Papa-Moscas* que, con periodicidad semanal, se publicaba todo los domingos en Burgos.

Dada la escasa afluencia de bañistas la Sociedad se vio en la necesidad de pedir el año 1888 un empréstito de 16.000 ptas. que recibieron de su vecino Salomón Pampliega y Cavia, por tiempo de 3 años e interés del 6% cada uno de ellos, pagadero por semestres vencidos, para poder hacer frente a los gastos existentes. Pasado el plazo, al no conseguir el acreedor la devolución de la deuda, ni de la mayor parte de los intereses, interpuso ante el juzgado la correspondiente demanda ejecutiva contra la Sociedad *J. Fournier, Sedano y Compañía*; ésta se declaró insolvente, por lo que el Juez decretó el embargo de sus bienes hasta cubrir la deuda (28).

La única propiedad de la Sociedad era el balneario, sus edificios, muebles y parque circundante, el 29 de diciembre de 1891 los peritos designados por las partes tasaron el conjunto en 34.900 ptas., por lo que el Juez señaló el 18 de febrero de 1892 para la celebración de la subasta pública; tras varias pujas entre los 5 licitadores que se presentaron, el conjunto fue adjudicado a Amadeo Fournier, uno de los hijos de Julián, por 36.540 ptas.; el cual compareció el 7 de marzo en el despacho del actuario y otorgó escritura de cesión del balneario con todas sus pertenencias a Emilio de San Pedro, Francisco de Regis Cisneros, Gregorio Pineda, Sixto Antón y Julián Fournier, representado por su esposa María Franco (29). Es decir 5 de los primitivos 12 socios se quedaron con la propiedad del balneario de Arlanzón.

7. EL FALLIDO INTENTO DE RECUPERACIÓN DE LA NORMALIDAD BALNEARIA (1892-1901) Y SU VENTA DEFINITIVA

Desde el principio los nuevos dueños mantuvieron la decisión de devolver al balneario la actividad que había ido perdiendo, prueba de ello es que apenas dos meses después de haber formalizado su compra, el lunes 2 de mayo de 1892, el *Diario de Burgos* insertó ya un anuncio dando cuenta del principio de la temporada el 15 de junio (30). Anuncios que siguieron los años sucesivos. La ausencia de director oficial hizo que no se redactasen las preceptivas memorias anuales, por lo que los datos de la concurrencia en este periodo proceden de las noticias consignadas en los *Anales de la Sociedad Española de Hidrología* y en *El Siglo Médico*, por ellas sabemos que fue muy escasa, casi testimonial, con cifras de entre 13 y 30 enfermos cada temporada, era de todos los establecimientos termale de nuestra provincia el menos frecuentado con diferencia.

Con tan exiguos valores cuesta creer que los propietarios pudieran tan siquiera cubrir los gastos que suponía mantener abierto el balneario de Arlanzón durante los tres meses de la temporada, por lo que finalmente se convencieron de la inviabilidad



del proyecto y se decidieron a poner en venta el establecimiento con todas sus instalaciones. Llegados a esa conclusión, había ya solo que encontrar un comprador interesado, lo hallaron en Daniel García García, en realidad persona interpuesta del verdadero adquiriente; formalizándose la escritura de compra-venta el 22 de enero de 1901 ante el notario burgalés Manuel García de Celis (31), al precio de 37.500 ptas.

Pasados casi dos años, el 29 de diciembre de 1902, compareció en la notaria burgalesa de Teódulo Santos el comprador inicial, Daniel García, y manifestó estar dispuesto a enajenar todo el conjunto balneario de Arlanzón a Pablo Pradera Astarloa al precio de 5.000 ptas., firmándose de inmediato la correspondiente escritura de venta (32).

Pablo Pradera era ya en esa época un conocido empresario que había forjado su fortuna en los negocios de minería de la Sierra de la Demanda, en los ferrocarriles locales³³ y en la naciente electricidad, y que nunca pensó en dedicar las instalaciones balnearias de Arlanzón a sus primitivos fines terapéuticos.

8. REFERENCIAS

1. Archivo General de Simancas (AGS), Dirección General de Rentas, 1ª remesa, Catastro del marqués de la Ensenada (CE), Respuestas Generales (RG), Libro 033, fol. 1r-25v.
2. Madoz, Pascual, Diccionario geográfico-estadístico-histórico de España y sus posesiones de ultramar, Madrid, 1845-1850 (Edición facsímil realizada por la Junta de Castilla y León, Tomo 2: Burgos, Valladolid, Ed. Ámbito, 1984, pp. 59-60).
3. Limón Montero, Alfonso, Espejo cristalino de las aguas de España, hermoñado y guarnecido con el Marco de variedad de Fuentes y Baños. Cuyas virtudes, excelencias y propiedades se examinan, disputan y acomodan a la salud, provecho y conveniencia de la vida humana, en Alcalá, por Francisco García Fernández, Impresor de la Universidad y a su costa, año de 1697.
4. Gómez de Bedoya y Paredes, Pedro, Historia universal de las fuentes minerales de España... Primer tomo: A-B y Segundo tomo: C, D, E y F, Santiago de Compostela, Imprenta de Ignacio Aguayo, 1764-1765.
5. Rubio, Pedro M^a, Tratado completo de las fuentes minerales de España, Madrid, Establecimiento tipográfico de D. R.R. de Rivera, 1853.
6. Archivo Histórico Provincial de Burgos (AHPBu), Sección de Protocolos Notariales (PN), 7801, fol. 710r-7227v.
7. Análisis químico cualitativo y cuantitativo de las aguas minero-medicinales, bicarbonatadas-cálcicas nitrogenadas de Arlanzón (Provincia de Burgos) practicado por el Dr. D. Domingo Martín Pérez, catedrático de Física y Química en el Instituto de Burgos... , Burgos, Imprenta de D. Timoteo Arnáiz, 1884.
8. Gaceta de Madrid, año CCXXI, n^o 320, jueves 16 de noviembre de 1882, Tomo IV, p. 429.
9. Designado senador por Burgos en 1877, se enriqueció con la compra de bienes desamortizados.
10. Sobrino de Damián de Sedano.
11. Renuncio González, Fernando, Los Fournier: una familia burgalesa de litógrafos y papeleros (1860-1903), Actas del VIII Congreso Nacional de Historia del Papel en España, (Burgos, 9-11 de julio de 2009), Quintanar del Rey (Cuenca), 2009, pp. 177-194.
12. Análisis químico cualitativo y cuantitativo... seguido de una memoria histórica y juicio clínico de las mismas por el Dr. Sixto Antón y González, doctor en Medicina y Cirugía, Burgos, Imprenta de D. Timoteo Arnáiz, 1884.
13. Nació en la capital del Arlanzón en 1849, donde su padre ejercía como cirujano, se licenció en medicina en la Universidad Central de Madrid en 1870, regresó a Burgos y consiguió la titular de la localidad de Monasterio de Rodilla, donde permaneció 5 años, pasados los cuales volvió a la capital provincial, ejerciendo como suplente de la Beneficencia municipal, hasta obtener en 1887, en propiedad, la jefatura de la sala de medicina del hospital de San Juan, en la que permaneció hasta su muerte el 29 de agosto de 1910 (Archivo Municipal de Burgos (AMBu), sig. 6-167).
14. Análisis químico (...) seguido de una memoria histórica..., pp. 51-52.
15. Ibidem, pp. 55-56.
16. Ibidem, pp. 57-58.
17. Ibidem, pp. 62-63.
18. Ibidem, p. 63.
19. Principal publicación periódica de la ciudad de Burgos en aquellos años, que se editaba semanalmente.
20. Martínez Reguera, Leopoldo, Bibliografía hidrológico-médica española. Segunda parte (Manuscritos y biografías), Tomo segundo, Madrid, 1897, p. 809.
21. Biblioteca de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid (BFMC), sig. Ca 2757 (7).
22. BFMC, sig. Ca 2740 (5).
23. Martínez Reguera, Leopoldo, op. cit., Segunda parte, Tomo Segundo, pp. 819-823 y 837-838.
24. Aleixandre, Joaquín, "El Dr. Marco Antonio Díaz de Cerio", Anales de la Sociedad Española de Hidrología Médica, Tomo XXIX, Madrid, 1918, pp. 51-52.
25. BFMC, sig. Ca 2745 (6).
26. Un ejemplar de este folleto se conserva en la BFMC, sig. Fo 1007 (10).
27. Martínez Reguera, Leopoldo, op. cit., Segunda parte, Tomo segundo, pp. 820 y 840.
28. AHPBu, PN 10759, fol. 375r-417v.
29. Ibidem, fol. 397r-397v.



30. Diario de Burgos. De avisos y noticias, año II, lunes, 2 de mayo de 1892, p. 1.
31. AHPBu, PN 11230, fol. 41r-53v.
32. AHPBu, PN 11253, fol. 3502r-3507r.
33. Archivo de la Diputación provincial de Burgos (ADPBu), sig. 240/1, 240/3, 240/4.

Si desea citar nuestro artículo:

Arlanzón: El balneario que pudo ser y apenas fue (1879-1902)

José Manuel López Gómez

An Real Acad Farm (Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 89. nº2 (2023) · pp. 217-224

<http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.02.09>

FÁRMACOS DE NUEVA APROBACIÓN NEWLY APPROVED DRUGS

FÁRMACOS NOVEDOSOS AUTORIZADOS RECIENTEMENTE POR EMA Y FDA (2º TRIMESTRE DE 2023)

NOVEL DRUGS RECENTLY AUTHORIZED BY EMA AND FDA (Q2, 2023)

Santiago Cuéllar Rodríguez

Real Academia Nacional de Farmacia

corresponding author: santiago.cuellar.rodriguez@gmail.com

NOTICIAS

EMA (EUROPEAN MEDICINES AGENCY)

(A) TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO: Cipaglucosidasa Alfa (Pombiliti®): enfermedad de Pompe. Pegunigalsidasa Alfa (Elfabrio®): enfermedad de Fabry. Velmanasa Alfa (Lamzede®): alfa manosidosis. (B) SANGRE Y SISTEMA HEMATOPOYÉTICO: Vadadustat (Vafseo®): anemia por insuficiencia renal. (D) DERMATOLOGÍA: Ruxolitinib (Opzelura®): vitiligo. (J) ANTIINFECCIOSOS SISTÉMICOS: Vacuna COVID-19 recombinante (Bimervax®): COVID-19. Vacuna Virus Respiratorio Sincitial (Arexvy®): Virus respiratorio sincitial. (L) AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES: Ivosidenib (Tibsovo®): leucemia mieloide aguda. Mirikizumab (Omvoh®): Colitis ulcerosa.

FDA (U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION)

(A) TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO: Esporas de microbiota fecal viva (Vowst®): recurrencia de infección por Clostridioides difficile. (B) SANGRE Y SISTEMA HEMATOPOYÉTICO: Efanestocog alfa (Altuviiio®): hemofilia. Omidubicel (Omisirge®): trasplante de sangre de cordón umbilical. (D) DERMATOLOGÍA: Beremagene Geperpavec (Vyjuze®): epidermolisis ampollosa. (G) SISTEMA GENITOURINARIO Y HORMONAS SEXUALES: Fezolinetant (Vezoh®): sofocos asociados a menopausia. (J) ANTIINFECCIOSOS SISTÉMICOS: Rezafungina (Rezzayo®): candidiasis invasiva. Durlobactam/Sulbactam (Xacduro®): neumonía por Acinetobacter. (L) AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES: Ratifanimab (Zynyz®): carcinoma de células de Merkel. Leniolisib (Joenja®): síndrome de PI3K-delta activado. Epcoritamab (Epkiny®): linfoma de células B. Glofitamab (Columvi®): linfoma de células B. (N) SISTEMA NERVIOSO: Tofersen (Qalsody®): esclerosis lateral amiotrófica. (S) ÓRGANOS SENSORIALES: Perfluorohexiloctano (Miebo®): ojo seco. (V) VARIOS: Flotufolostat F-18 (Posluma®): diagnóstico por imagen (PET).





1. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA)

(A) Tracto Alimentario y Metabolismo

Cipaglucosidasa Alfa (Pombiliti®) Amicus

Indicación: Tratamiento de sustitución enzimática a largo plazo que se utiliza en combinación con el estabilizador enzimático miglustat para el tratamiento de adultos con enfermedad de Pompe (deficiencia de alfa-glucosidasa ácida) de inicio tardío.

Tipo: Medicamento biológico, constituido por alfa-glucosidasa ácida humana con N-glicanos bisfosforilados (bis-M6P) y producido mediante técnicas de ADN recombinante. Autorizado el 20-3-2023.

Mecanismo: La enfermedad de Pompe está causada por una deficiencia de alfa-glucosidasa ácida (GAA), que descompone el glucógeno lisosomal en glucosa. Cipaglucosidasa alfa suple la enzima endógena afectada o ausente; es estabilizada por miglustat, lo cual minimiza la pérdida de actividad enzimática en la sangre durante la perfusión de esta enzima hidrolítica específica del glucógeno, enriquecida con N-glicanos bis-M6P que confieren una unión de alta afinidad al receptor de manosa-6-fosfato independiente de cationes (CI-MPR). Después de la unión, es internalizada en el lisosoma, donde es objeto de rotura proteolítica y escisión del N-glicano, ambas necesarias para producir la forma activa y más madura de la enzima GAA. A continuación, cipaglucosidasa alfa ejerce su actividad enzimática hidrolizando el glucógeno y reduciendo la concentración intramuscular de este, y de este modo atenúa el daño tisular.

Eficacia clínica: Ensayo clínico en fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con comparador activo (alfa-glucosidasa alfa), internacional y multicéntrico de 52 semanas de duración, en 122 adultos (edad ≥ 18 años). Las variables de eficacia principales fueron la distancia caminada en 6 minutos (6MWD; variable primaria) y la capacidad vital forzada (CVF) prevista expresada en porcentaje y medida en sedestación. La 6MWD mejoró en 15,9 metros (cipaglucosidasa alfa más miglustat) vs. 1,0 m (alfa-glucosidasa alfa más placebo), mientras la capacidad vital forzada (CVF) prevista experimentó un cambio medio de -1,4 vs. -3,7%.

Eventos adversos: Los más comunes son escalofríos (4,0%), mareos (2,6%), rubefacción (2,0%), somnolencia (2,0%), molestias torácicas (1,3%), tos (1,3%), inflamación en el lugar de la perfusión (1,3%) y dolor (1,3%). Las reacciones adversas graves notificadas son urticaria (2,0%), anafilaxia (1,3%), fiebre (0,7%), presíncope (0,7%), disnea (0,7%), edema faríngeo (0,7%), sibilancias (0,7%) e hipotensión (0,7%).

Pegunigalsidasa Alfa (Elfabrio®) Chiesi

Indicación: Para la terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes adultos con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de alfa-galactosidasa).

Tipo: Medicamento biológico constituido una forma recombinante pegilada de la α -galactosidasa A humana. Autorizado el 4-5-2023.

Mecanismo: La pegunigalsidasa alfa complementa o reemplaza a la α -galactosidasa-A, la enzima que cataliza la hidrólisis de las fracciones terminales α -galactosilo de los oligosacáridos y polisacáridos en el lisosoma, reduciendo la cantidad de acumulación de globotriaosilceramida (Gb3) y globotriaosilinosina (Lyso-Gb3), responsables de la enfermedad de Fabry.

Eficacia clínica: Se evaluó en 142 pacientes (94 hombres y 48 mujeres). Los pacientes sin tratamiento previo con pegunigalsidasa alfa mostraron una reducción del sustrato globotriaosilceramida (Gb3) de los capilares peritubulares renales, medido con BLISS (Barisoni Lipid Inclusion Scoring System) del 68 % tras 6 meses de tratamiento. En 11 de 13 sujetos con biopsias disponibles se registró una reducción sustancial ($\geq 50\%$) en su puntaje BLISS. Los niveles plasmáticos de Lyso-Gb3 disminuyeron en un 49 % tras 12 meses de tratamiento ($n=16$) y en un 83 % tras 60 meses ($n=10$). En un estudio de fase 3, en el que los pacientes cambiaban de agalsidasa beta a pegunigalsidasa alfa, los valores plasmáticos de Lyso-Gb3 se mantuvieron estables después de 24 meses de tratamiento (media de +3,3 nM, $n=48$).

Eventos adversos: Los más comunes son reacciones relacionadas con la infusión IV (6,3%) de los pacientes, hipersensibilidad y astenia (5,6%).

Velmanasa Alfa (Lamzede®) Chiesi

Indicación: Tratamiento enzimático sustitutivo para controlar las manifestaciones no neurológicas de los pacientes con formas leves a moderadas de alfa-manosidosis.

Tipo: Medicamento biológico constituido por una forma recombinante de la alfa-manosidasa humana. Autorizado el 23-3-2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*); autorizado previamente en Estados Unidos el 17-2-2023.

Mecanismo: Es una forma recombinante de la alfa-manosidasa humana. Se pretende complementar o sustituir a la alfa-manosidasa natural, una enzima que cataliza la degradación secuencial de los oligosacáridos híbridos y complejos con alto contenido de manosa en los lisosomas, reduciendo la cantidad de oligosacáridos ricos en manosa acumulados.



de pacientes que lograron una repigmentación del 75% en el índice de puntuación del área de vitiligo 7 facial en la semana 24: 29,8-30,9% (ruxolitinib) vs. 7,4-11,4% (placebo). Las variables secundarias principales incluían las proporciones de pacientes que lograron una repigmentación del 90% (15,3-16,3% vs 1,3-2,2%); una mejora del 50% en el índice de puntuación del área de vitiligo corporal total (20,5-23,9 vs. 5,1-6,8%); y una puntuación en la escala de notoriedad del vitiligo de 4 o 5 (vitiligo “mucho menos perceptible” o “ya no perceptible”): 20,5-24,5 vs. 1,9-3,3%.

Eventos adversos: El más común es acné en el sitio de aplicación (5,8%).

(J) Antiinfecciosos Sistémicos

Vacuna COVID-19 recombinante (Bimervax®) Hipra

Indicación: Como refuerzo para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 en personas de 16 años de edad y mayores que hayan recibido previamente una vacuna de ARNm contra la COVID-19.

Tipo: Medicamento biológico, constituido por una proteína heterodimérica que contiene el sitio de unión al receptor (RBD) de la proteína de espiga (*spike*) recombinante (S) del virus SARS-CoV-2 (cepas B.1.351 y B.1.1.7), producida por tecnología de ADN recombinante utilizando un vector de expresión de plásmido en una línea celular CHO; adyuvado con SQBA (escualeno, polisorbato 80, trioleato de sorbitán, citrato de sodio y ácido cítrico), que incrementa la respuesta inmune. Autorizado el 30-3-2023.

Mecanismo: Vacuna de proteína recombinante cuyo antígeno es el heterodímero de fusión B.1.351-B.1.1.7 del dominio de unión al receptor (RBD) de proteína de espiga (*spike*) recombinante (S) del virus SARS-CoV-2. Tras su administración se genera una respuesta inmune, tanto a nivel humoral como celular, frente al antígeno. Los anticuerpos neutralizantes contra el dominio RBD del SARS-CoV-2 evitan que éste se una a su diana celular ACE2, bloqueando así la fusión de membranas y la infección viral. Además, la vacuna induce una respuesta inmunitaria de linfocitos T específica de antígeno, lo que puede contribuir a la protección contra la COVID-19.

Eficacia clínica: Ensayo clínico en curso de fase 2b, doble ciego, aleatorizado, con control activo, multicéntrico, de no inferioridad para evaluar la inmunogenicidad y la seguridad de una vacunación de refuerzo con esta vacuna en comparación con la vacuna de ARNm COVID-19 (tozinameran), en 751 adultos vacunados completamente contra COVID-19 con una vacuna de ARNm al menos 6 meses antes. La inmunogenicidad de una dosis de refuerzo de BIMERVAX se basó en una evaluación de los títulos

medios geométricos (GMT) de anticuerpos neutralizantes, medidos mediante un ensayo de neutralización basado en pseudoviriones (PBNA) contra las cepas Beta, Delta y la variante BA.1 de Omicron del SARS-CoV-2 (D614G). Se consideró como no inferioridad de BIMERVAX frente a la vacuna de ARNm de COVID-19 (tozinameran) si el límite superior del intervalo de confianza (IC) bilateral del 95 % de la relación GMT fuese menor de 1,4 y la superioridad si ésta es inferior a 1,0; a los 14 días fueron de 1,71 (cepa D614G), 0,62 (Beta), 1,02 (Delta) y 0,60 (Omicron BA.1), mientras que a los 182 días fueron de 0,62 (D614G), 0,70 (Beta), 0,55 (Delta) y 0,76 (Omicron BA.1). Otro ensayo clínico, en este caso de fase 3, multicéntrico, de un solo grupo, abierto y actualmente en curso en sujetos vacunados con vacunas primarias (de ARNm: tozinameran y elasomerán, y de vectores de adenovirus: ChAdOx1-S y Ad26.COV2-S), con o sin antecedentes de COVID-19 no grave, en el que BIMERVAX se administró al menos 91 días después de la última dosis o al menos 30 días después de la infección por COVID-19. El informe provisional incluye datos de un total de 2.646 sujetos que fueron vacunados con BIMERVAX como dosis de refuerzo en individuos sanos (> 15 años) previamente vacunados con diferentes vacunas contra el COVID-19. La inmunogenicidad fue medida por ensayo de neutralización basado en pseudovirión (PBNA) contra la cepa SARS-CoV-2 (D614G) y contra Beta, Delta y Omicron BA.1. Datos sobre GMT (título medio geométrico: ID50) al inicio (antes de la administración) y 2 semanas después de la administración de la dosis de refuerzo, siendo la relación entre los datos del día 14 y los del inicio de 6,6 (D614G), 18,7 (Beta), 9,4 (Delta) y 22,3 (Omicron BA.1) sobre tozinameran; de 6,8 (D614G), 13,8 (Beta), 6,4 (Delta) y 19,7 (Omicron BA.1) sobre elasomerán; y de 8,0 (D614G), 9,3 (Beta), 9,2 (Delta) y 11,6 (Omicron BA.1) sobre ChAdOx1-S.

Eventos adversos: Los más comunes (> 10%) son cefalea, mialgia, fatiga y dolor en el punto de inyección; también son frecuentes (1-10%): fiebre, linfadenopatía, diarrea, náusea y vómito.

Vacuna Virus Respiratorio Sincitial (Arexvy®) GlaxoSmithKline

Indicación: Inmunización activa para la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior causada por el virus respiratorio sincitial en personas de 60 años de edad y mayores.

Tipo: Medicamento biológico, constituido por la glicoproteína F recombinante del virus respiratorio sincitial (VRS) estabilizada en conformación previa a la fusión (RSVPreF3) como componente antigénico y adyuvado por AS01E, que está compuesto por 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) de Salmonella



Eficacia clínica: Dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y multicéntricos. El primero fue un estudio de inducción por vía intravenosa de hasta 12 semanas en 1,162 pacientes, seguido de un estudio de mantenimiento subcutáneo, de retirada aleatorizada, de 40 semanas en 544 pacientes, totalizando al menos 52 semanas de tratamiento. La variable primaria para el estudio de inducción fue la proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 12 (puntuación Mayo modificada, MMS, definida como: subpuntuación de frecuencia de deposiciones = 0 o 1 con una disminución de ≥ 1 punto con respecto al valor basal, subpuntuación de sangrado rectal = 0, y subpuntuación endoscópica = 0 o 1): 30,9% (mirikizumab) vs. 15,8% (placebo) en pacientes naif, y 15,2% vs. 8,5% en pacientes no naif. En el estudio de mantenimiento, los porcentajes de pacientes que obtuvieron remisión clínica tras 40 semanas fueron del 51,5% vs. 30,7% en pacientes naif, y del 46,1% vs. 15,6% en pacientes no naif.

Eventos adversos: Los más comunes son infecciones del tracto respiratorio superior (7,9%, con mayor frecuencia nasofaringitis), cefalea (3,3%), erupción cutánea (1,1%) y reacciones en el lugar de inyección (8,7%).

2. FOOD & DRUG ADMINISTRATION (FDA)

(A) Tracto Alimentario y Metabolismo

Esporas de microbiota fecal viva (Vowst®) Seres

Indicación: Para prevenir la recurrencia de la infección por *Clostridioides difficile* (CDI) en personas de 18 años de edad y mayores que siguen un tratamiento antibacteriano para la CDI recurrente (rCDI).

Tipo: Medicamento biológico constituido por esporas de microbiota fecal viva, fabricado a partir de materia fecal humana procedente de donantes cualificados. La suspensión de esporas se genera al tratar la materia fecal con etanol para eliminar los organismos que no son esporas. Cada cápsula contiene entre 1×10^6 y 3×10^7 unidades formadoras de colonias de esporas. Autorizado el 26-4-2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*) y designado como terapia innovadora (*Breakthrough Therapy*); no autorizado aún en la Unión Europea.

Mecanismo: No se conoce el mecanismo de acción, aunque genéricamente se pretende restaurar la diversidad de microorganismos en la microbiota colónica y eliminar el crecimiento del *Clostridioides difficile*.

Eficacia clínica: Estudio clínico aleatorizado, controlado con placebo en 182 pacientes adultos con un diagnóstico confirmado de CDI recurrente (≥ 3 episodios de CDI en el último año). Durante las 8 semanas posteriores al tratamiento, la recurrencia de CDI en los tratados con el medicamento fue menor que con placebo (12,4 vs. 39,8%).

Eventos adversos: Los más comunes son distensión abdominal (31,1%), fatiga (22,2%), estreñimiento (14,4%), escalofríos (11,1%) y diarrea (10,0%).

(B) Sangre y Sistema Hematopoyético

Efanesostocog alfa (Altuviii®) Bioverativ

Indicación: Uso en adultos y niños con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) para profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos; tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos; manejo perioperatorio de hemorragias.

Tipo: Medicamento biológico, constituido por una proteína recombinante correspondiente al factor VIII, unida a tres componentes adicionales que evitan su unión al factor von Willebrand y aumentan su semivida de eliminación. El Factor de coagulación VIII humano (FVIII, factor antihemofílico, AHF, componente procoagulante) en el dominio B reemplazado (746-1648) [dominios A1-a1-A2-a2 del FVIII (1-740) y fragmento N-terminal del dominio B (741-745), fusionado a través de un péptido sintético de 291 aminoácidos, hecho de 24 péptidos de 12 aminoácidos cada uno, que se repiten (4 tipos) (746-1033), y de un tripéptido ASS (1034-1036), con la parte C-terminal de los dominios $\alpha 3$ -A3-C1-C2 1649-2332 del FVIII (1037-1720)], fusionado con el fragmento Fc C-terminal K γ del de la inmunoglobulina G1 humana (1721-1946), unido por puentes disulfuro con el fragmento que contiene el dominio TIL3-D3-TIL4 del factor de von Willebrand humano 742-1218 (1'-477') fusionado a través de un péptido sintético de 148 aminoácidos, hecho de 12 péptidos de 12 aminoácidos cada uno, que se repiten (4 tipos), además un tetrapéptido GASS (478'-625'), con un fragmento del FVIII escindible por la trombina 712-743 (626'-657') [región 2 ácido escindible por la trombina además el (1-3)-péptido del dominio B3] fusionado con el fragmento Fc C-terminal K γ del de la inmunoglobulina G1 humana (658'-883'), producido en las células renales embrionarias humanas 293 (HEK293), glicoforma alfa. Autorizado el 22-2-2023; no autorizado aún en la Unión Europea.

Mecanismo: Reemplaza temporalmente el factor VIII de coagulación faltante necesario para una hemostasia eficaz. Efanesostocog ha demostrado una semivida de 3 a 4 veces más prolongada en relación con otros productos de FVIII.

Eficacia clínica: Dos estudios clínicos multicéntricos, prospectivos, abiertos (un estudio en 133 adultos y adolescentes ≥ 12 años y un estudio pediátrico en niños < 12 años) en pacientes previamente tratados (PTP) con hemofilia A severa ($< 1\%$ actividad endógena del factor VIII o una mutación genética documentada compatible con hemofilia A grave). En el primer estudio (adultos y adolescentes), la tasa anualizada de hemorragias en uso de profilaxis fue de 0,7 (64-77% de los pacientes sin ninguna hemorragia) y en uso bajo demanda de 21,4. En el estudio en pediátrico, la tasa anualizada de hemorragias en profilaxis fue del 0,5 en pacientes pretratados y de 3,6 en total (tratados y no tratados).

Eventos adversos: Los más comunes son cefalea (21%), artralgia (16%) y dolor de espalda (6%).

Omidubicel (Omisirge®) Gamida

Indicación: Uso en adultos y pacientes pediátricos de 12 años y mayores con neoplasias hematológicas que están programados para un trasplante de sangre de cordón umbilical después de un acondicionamiento mieloablativo, para reducir el tiempo de recuperación de neutrófilos y la incidencia de infección.

Tipo: Medicamento biológico de terapia avanzada (celular somática), administrado como una dosis intravenosa única, constituido por células madre alogénicas humanas de la sangre del cordón umbilical que se procesan y cultivan con nicotinamida (vitamina B3). Cada dosis es específica para el paciente y contiene células madre sanas de un donante alogénico preseleccionado. Consta de 2 fracciones celulares; una fracción cultivada, consistente en una suspensión de células progenitoras hematopoyéticas CD34+ alogénicas y una fracción no cultivada, ambas derivadas de la misma unidad de sangre del cordón umbilical específica del paciente. La fracción no cultivada está formada por una suspensión que contiene células linfoides y mieloides maduras hematopoyéticas alogénicas. Autorizado el 17/4/2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*) y designado como terapia innovadora (*Breakthrough Therapy*); no autorizado aún en la Unión Europea.

Mecanismo: El trasplante de células progenitoras (madre) hematopoyéticas es un tratamiento común para los cánceres hematológicos, consistente en incorporar células progenitoras sanas en el cuerpo para ayudar a restaurar la producción y el funcionamiento normales de las células sanguíneas. Una fuente de células madre sanas es la sangre del cordón umbilical. Generalmente, antes de recibir este tipo de trasplante, el paciente debe ser sometido a un ciclo de tratamientos (radioterapia o quimioterapia) para eliminar sus propias células progenitoras y

preparar el cuerpo para las nuevas células progenitoras, tratamientos que pueden debilitar el sistema inmunológico de un individuo. El cultivo ex-vivo de células progenitoras hematopoyéticas derivadas de la sangre del cordón umbilical en presencia de omidubicel conduce a la preservación de su tallo, a la localización en la médula ósea y a la retención de la capacidad del injerto celular.

Eficacia clínica: Estudio multicéntrico aleatorizado comprando el trasplante de omidubicel con el de sangre de cordón umbilical, en 125 sujetos de 12 a 65 años de edad, con cánceres hematológicos confirmados. El criterio principal de consistió en la cantidad de tiempo necesario para la recuperación de los neutrófilos del sujeto y la incidencia de infecciones después del trasplante. El 87% tratados con omidubicel lograron la recuperación de neutrófilos en una mediana de 12 días después del tratamiento, en comparación con el 83 % de los que recibieron un trasplante de sangre del cordón umbilical y que lograron la recuperación de neutrófilos con una mediana de 22 días. Se observaron infecciones bacterianas o fúngicas a lo largo de 100 días después del trasplante en el 39% omidubicel vs. 60 % del grupo de control que recibieron sangre del cordón umbilical.

Eventos adversos: Los más comunes son dolor (38% vs. 18% con sangre de cordón umbilical), mucositis (31/34%), hipertensión (25/38%), hemorragia (12/18%), disfagia (12/13%), insuficiencia respiratoria (12/30%), insuficiencia renal (12/5%), disnea (8/16%), fatiga (4/21%) y fiebre (2/11%). Las reacciones adversas de grado 3 o superior fueron: relacionadas con el procedimiento de infusión IV (17/21%), infecciones virales (8/27%) y reacciones de injerto contra huésped agudas (15/21%) y crónicas (23/20%). La incidencia de reacciones adversas fatales fue del 17% y 21%, respectivamente.

(D) Dermatología

Beremagene Geperpavec (Vyjuvek®) Krystal

Indicación: Tratamiento de heridas en pacientes de 6 meses de edad y mayores con epidermolisis ampollosa distrófica con mutaciones en el gen de la cadena alfa 1 del colágeno tipo VII (COL7A1).

Tipo: Medicamento biológico de terapia avanzada (génica), constituido por un vector vivo basado en virus del Herpes simplex tipo 1 (HSV-1) con replicación defectuosa (modificado para eliminar su capacidad de replicarse en células normales), que ha sido modificado genéticamente para expresar la proteína de colágeno humano tipo VII (COL7). Autorizado el 19-5-2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), por vía rápida (*Fast Track*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*); no autorizado aún en la Unión Europea.

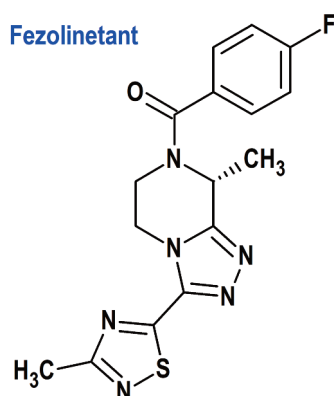
Mecanismo: La epidermólisis ampollosa distrófica es un trastorno genético que afecta el tejido conectivo en la piel y las uñas y es el resultado de mutaciones en el gen COL7A1. Este gen codifica el colágeno tipo VII (COL7), una proteína esencial que se organiza en haces largos y delgados que forman fibrillas de anclaje que mantienen unidas la epidermis (piel) y la dermis, lo cual es esencial para mantener la integridad de la piel. Cuando COL7A1 es deficiente, las capas de la piel pueden separarse, causando la formación de ampollas y de heridas dolorosas y debilitantes. Beremagene Geperpavec permite administrar copias normales del gen COL7A1 en las heridas.

Eficacia clínica: Ensayo aleatorizado, doble ciego, intrasujeto, controlado con placebo, que incluyó a 31 sujetos. La eficacia se estableció sobre el porcentaje de pacientes que experimentaron una mejora de la cicatrización de heridas, definida como la diferencia en la proporción de cierre completo (100%) de la herida a las 10 (68% con el tratamiento vs. 23% con placebo) y 24 semanas (65 vs 26%).

Eventos adversos: Los más comunes son (>5%) son picazón, escalofríos, enrojecimiento, sarpullido, tos y secreción nasal.

(G) Sistema Genitourinario y Hormonas Sexuales

Fezolinetant (Veoza®) Astellas



Indicación: Tratamiento de los síntomas vasomotores moderados a severos debidos a la menopausia.

Tipo: Medicamento sintético estándar derivado de triazolopirazina. Autorizado el 12-5-2023 mediante revisión prioritaria (*Priority Review*); no autorizado aún en la Unión Europea.

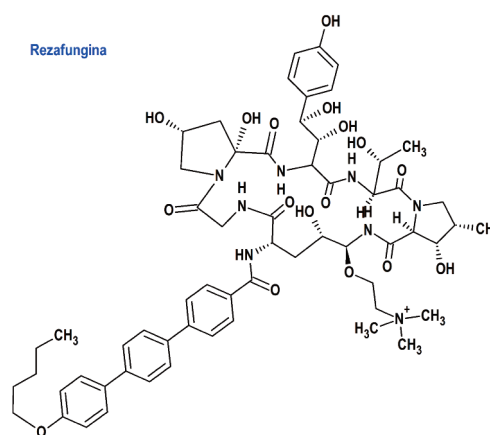
Mecanismo: Antagonista del receptor de neurocinina 3 (NK3) que bloquea la unión de la neurocinina B (NKB) en la neurona kisspeptina/neurocinina B/dinorfina (KNDy) para modular la actividad neuronal en el centro termorregulador. Fezolinetant tiene una gran afinidad por el receptor NK3 (>450 veces mayor que la afinidad de unión a los receptores NK1 o NK2).

Eficacia clínica: Dos ensayos clínicos de fase 3 y 12 semanas de duración, aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego, sobre un total de 1022 mujeres (522 y 500) que tenían un promedio mínimo de 7 síntomas vasomotores de moderados a graves por día. En cada uno de estos dos ensayos, después de las primeras 12 semanas, las mujeres que recibieron placebo se volvieron a asignar al azar a fezolinetant durante una extensión de 40 semanas para evaluar la seguridad de hasta 52 semanas de exposición total. La variable principal de eficacia para ambos ensayos consistió en el cambio medio desde el inicio en la frecuencia y la gravedad de los síntomas vasomotores de moderados a graves hasta las semanas 4 y 12. Los datos de cada ensayo demostraron una reducción estadística y clínicamente significativa (≥ 2 sofocos en 24 horas) desde el inicio en la frecuencia de síntomas vasomotores de moderados a graves para fezolinetant 45 mg en diferencia con el placebo: -2,1 a -2,6 en la semana 4 y -2,5 a -2,6 en la semana 12.

Eventos adversos: Los más comunes son dolor abdominal (4,3 vs. 2,1%, frente a placebo), diarrea (3,9/2,6%), insomnio (3,9/1,8%), dolor de espalda (3,0/2,1%), sofocos (2,5/1,6%), elevación de transaminasas hepáticas (2,3/0,8%).

(J) Antiinfecciosos Sistémicos

Rezafungina (Rezzayo®) Cidara



Indicación: Tratamiento de candidemia y candidiasis invasiva en pacientes de 18 años de edad o mayores que tienen opciones alternativas limitadas o nulas.

Tipo: Medicamento sintético estándar derivado del grupo de equinocandinas. Autorizado el 22-3-2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*); no autorizado aún en la Unión Europea.

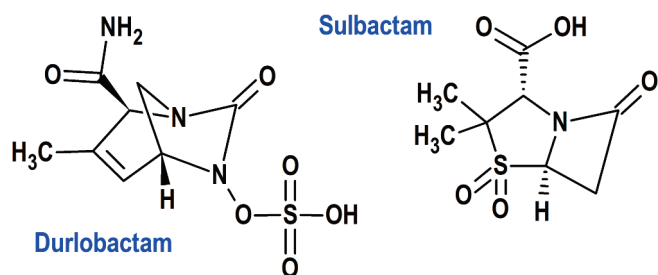
Mecanismo: Antifúngico del grupo de las equinocandinas. Inhibe el complejo enzimático 1,3-β-D-glucano sintasa, que está presente en las paredes celulares de los hongos pero no en las

células de los mamíferos, provocando la inhibición de la formación de 1,3- β -D-glucano, un componente esencial de la pared celular fúngica de muchos hongos. Se ha demostrado que es activa tanto *in vitro* como en infecciones clínicas contra *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*.

Eficacia clínica: Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con comparador activo (caspofungina) sobre 199 pacientes. La eficacia se evaluó por la mortalidad por cualquier causa en el día 30: 23,7% (rezafungina) vs. 21,3% (caspofungina). Los resultados de eficacia adicionales fueron la curación clínica a los 30 días (54,8 vs. 55,3%) y la erradicación micológica a los 14 días (67,7 vs. 66,0%).

Eventos adversos: Los más comunes son hipopotasemia (15%), fiebre (12%), anemia (9%) diarrea (9%), vómito (9%), náusea (9%), hipomagnesemia (8%), dolor abdominal (7%) y estreñimiento (5%).

Durlobactam/Sulbactam (Xacduro®) Entasis



Indicación: Tratamiento de la neumonía bacteriana adquirida en el hospital y la neumonía bacteriana asociada al ventilador (HABP/VABP), causada por cepas susceptibles del complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*, en pacientes de 18 años de edad y mayores.

Tipo: Medicamento sintético estándar formada por la combinación de durlobactam y sulbactam; el durlobactam es un derivado del núcleo de diazabiciclooctano y el sulbactam tiene estructura betalactámica. Autorizada el 23-5-2023 por vía rápida (*Fast Track*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*); no autorizado aún en la Unión Europea.

Mecanismo: Antibacteriano formado por la combinación de sulbactam sódico, un inhibidor de beta-lactamasa y antibacteriano betalactámico derivado de la penicilina, y durlobactam un inhibidor beta-lactamasas. Sulbactam es un inhibidor de serina betalactamasas de Clase A que tiene actividad bactericida debido a su inhibición de las proteínas de unión a penicilina PBP1 y PBP3 del complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* (ABC), que son enzimas esenciales necesarias para la síntesis de la pared celular bacteriana. Durlobactam es un diazabiciclooctano no beta-lactámico, inhibidor de beta-lactamasa,

que protege al sulbactam de la degradación por ciertas serina-betalactamasas. Durlobactam solo no tiene actividad antibacteriana frente a ABC.

Eficacia clínica: Ensayo de fase 3 multicéntrico, aleatorizado, con control activo (colistina), de no inferioridad, no cegado por el investigador pero sí para el evaluador independiente, sobre 177 adultos hospitalizados con infecciones documentadas del complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*. Ambos brazos de tratamiento también recibieron imipenem/cilastatina. Los pacientes recibieron hasta 14 días de terapia. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la mortalidad por todas las causas a los 28 días: 19,0 vs. 32,3%. Las tasas de curación clínica (resolución completa o la mejoría significativa de los signos y síntomas) a los 7 (± 2) días tras el final del tratamiento fueron del 61,9 vs. 40,3%.

Eventos adversos: Los más comunes (>10%) son anomalías en las pruebas hepáticas, diarrea, anemia e hipopotasemia.

(L) Agentes Antineoplásicos e Inmunomoduladores

Ratifanlimab (Zynyz®) Incyte

Indicación: Tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células de Merkel (CCM) localmente avanzado metastásico o recurrente.

Tipo: Medicamento biológico, constituido por un anticuerpo monoclonal IgG4 kappa humanizado dirigido a bloquear el receptor de muerte programada 1 (PD-1). Autorizado el 22-3-2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), por vía rápida (*Fast Track*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*); no autorizado aún en la Unión Europea.

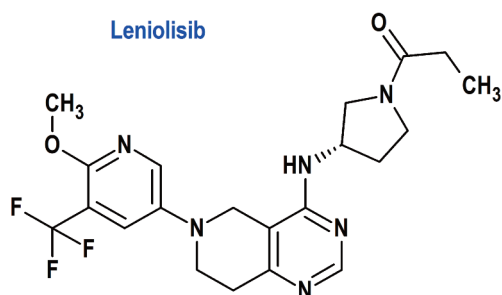
Mecanismo: La unión de los ligandos de PD-1, PD-L1 y PD-L2, al receptor de PD-1 que se encuentra en los linfocitos T, inhibe la proliferación estos y la producción de citocinas. La regulación al alza de los ligandos de PD-1 se produce en algunos tumores, y la señalización a través de esta vía puede contribuir a la inhibición de la vigilancia inmunitaria activa de los linfocitos T de los tumores. Retifanlimab se une al receptor PD-1, bloquea la interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2 y potencia la actividad de los linfocitos T.

Eficacia clínica: Estudio abierto, multirregional, de un solo brazo que evaluó a 65 pacientes con CCM localmente avanzado metastásico o recurrente que no habían recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada. Las variables primarias de eficacia clínica fueron la tasa de respuesta objetiva

(ORR) y la duración de la respuesta (DOR) evaluadas por un comité de revisión central independiente de acuerdo con RECIST v1.1. El ORR fue del 52 %, con una tasa de respuesta completa del 18 %; el 76 % tuvieron una DOR ≥ 6 meses y el 62% ≥ 12 meses.

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 10\%$) son fatiga, dolor musculoesquelético, prurito, diarrea, erupción cutánea, pirexia y náuseas. Se produjeron reacciones adversas graves en el 22% de los pacientes.

Leniolisib (Joenja®) Pharming Technologies



Indicación: Tratamiento del síndrome de la fosfoinositida 3-cinasa delta activada (PI3K δ) (APDS) en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años de edad.

Tipo: Medicamento sintético estándar derivado del núcleo de piridopirimidina. Autorizado el 24-3-2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*), con bono para la revisión prioritaria de enfermedades pediátricas raras (*Rare Pediatric Disease Priority Review Voucher, RPD*); no autorizado aún en la Unión Europea.

Mecanismo: Inhibe fosfoinositida 3-cinasa delta (PI3K δ) al bloquear su sitio de unión activo. Leniolisib es selectivo para PI3K-delta frente a PI3K-alfa, PI3K-beta y PI3K-gamma. El síndrome de la fosfoinositida 3-cinasa delta activada (APDS) es una inmunodeficiencia primaria genética y poco frecuente ($< 1/1.000.000$) caracterizada por una mayor susceptibilidad a infecciones virales y bacterianas graves y/o recurrentes, linfoproliferación crónica benigna y/o enfermedad autoinmune; las variantes de ganancia de función en el gen que codifica la subunidad catalítica p110-delta (PIK3CD) o las variantes de pérdida de función en el gen que codifica la subunidad reguladora p85-alfa causan hiperactividad de PI3K-delta. Leniolisib inhibe las vías de señalización que conducen a una mayor producción de PIP3, a la hiperactividad de la vía mTOR/AKT y a la disregulación de los linfocitos B y T.

Eficacia clínica: Estudio ciego, aleatorizado, controlado con placebo de 12 semanas de duración de 31 pacientes de 12 años de edad y mayores con PI3K δ genético asociado con APDS

confirmado y mutación con una variante documentada en PIK3CD o PIK3R1. Los criterios de valoración coprimarios de la eficacia fueron la mejora de la linfoproliferación (reducción del tamaño de los ganglios linfáticos) y la normalización del inmunofenotipo (porcentaje de linfocitos B vírgenes o naïf del total de linfocitos B). Al día 85, los pacientes tratados con leniolisib experimentaron una reducción del 25% en el tamaño de los ganglios linfáticos y una mejora del 37% en los recuentos de células B naïf, ambos en comparación con el placebo.

Eventos adversos: Los más comunes ($> 10\%$) son cefalea, sinusitis y dermatitis atópica.

Epcoritamab (Epkinly®) Genmab

Indicación: Tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés) recidivante o refractario, no especificado, incluido DLBCL que surge de un linfoma indolente y linfoma de células B de alto grado después de dos o más líneas de terapia sistémica.

Tipo: Medicamento biológico constituido por un anticuerpo IgG1 humanizado producido mediante tecnología de ADN recombinante, con un peso molecular aproximado de 149 kDa. Autorizado el 19-5-2023 de forma acelerada (*Accelerated Approval*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*); no autorizado aún en la Unión Europea.

Mecanismo: Anticuerpo biespecífico que se acopla a las células T y se une al receptor CD3 expresado en la superficie de las células T y al CD20 expresado en la superficie de las células de linfoma y las células de linaje B sanas. Epcoritamab activa los linfocitos T, provocando la liberación de citocinas proinflamatorias e induciendo la lisis de los linfocitos B, reduciendo su recuento hasta niveles indetectables (< 10 células/microlitro).

Eficacia clínica: Ensayo abierto, multicohorte, multicéntrico, de un solo brazo en 157 pacientes con linfoma de células B grandes en recaída o refractario después de dos o más líneas de terapia sistémica. La eficacia se estableció en función de la tasa de respuesta general (ORR) determinada por los criterios de Lugano 2014 evaluados por el Comité de revisión independiente (61%; 38% completa y 23% parcial) y la duración de la respuesta (mediana de 15,6 meses y estimación a 9 meses del 63%).

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 20\%$) son síndrome de liberación de citocinas (CRS), fatiga, dolor musculoesquelético, reacciones en el lugar de la inyección, pirexia, dolor abdominal, náuseas y diarrea; las anomalías de laboratorio de Grado 3 a 4 más comunes ($\geq 10\%$) fueron disminución del

recuento de linfocitos, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de glóbulos blancos, disminución de la hemoglobina y disminución de las plaquetas. Se produjeron reacciones adversas graves en el 54% de los pacientes y reacciones adversas mortales en el 3,8%. La interrupción permanente del tratamiento debido a una reacción adversa se produjo en el 3,8% de los pacientes.

Glofitamab (Columvi®) Roche

Indicación: Tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes en recaída o refractario, no especificado o linfoma de células B grandes derivado de linfoma folicular, después de dos o más líneas de terapia sistémica.

Tipo: Medicamento biológico constituido por un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado tipo IgG1 producido mediante tecnología de ADN recombinante, con un peso molecular aproximado de 197 kDa. Autorizado el 15-6-2023, de forma acelerada (*Accelerated Approval*), por vía rápida (*Fast Track*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*); no autorizado aún en la Unión Europea.

Mecanismo: Anticuerpo monoclonal biespecífico anti-CD20 y anti-CD3ε; es decir, se une al CD20 expresado en la superficie de las células B y al receptor CD3 expresado en la superficie de las células T, provocando la activación y proliferación de células T, la secreción de citocinas y la lisis de células B que expresan CD20.

Eficacia clínica: Un ensayo clínico abierto, multicéntrico, de múltiples cohortes y de un solo brazo que incluyó a 132 pacientes con linfoma difuso de células B grandes en recaída o refractario después de dos o más líneas de terapia sistémica. La eficacia se basó en la tasa de respuesta objetiva (ORR: 56%, 43% completa) y la duración de la respuesta (DOR: mediana de 11,4 meses), según lo determinado por un Comité de revisión independiente utilizando los criterios de Lugano de 2014. La mediana del tiempo hasta la primera respuesta fue de 42 días.

Eventos adversos: Los más comunes son síndrome de liberación de citocinas (70%), dolor musculoesquelético (21%), erupción (20%) y fatiga (20%). Las anomalías de laboratorio de Grado 3 a 4 más comunes ($\geq 20\%$) son disminución del recuento de linfocitos, de fosfato, del recuento de neutrófilos y de fibrinógeno, y aumento del ácido úrico. Se produjeron reacciones adversas graves en el 48% de los pacientes, que fueron mortales en el 5%. Un 7% de los pacientes experimentaron reacciones adversas que llevaron a la suspensión permanente de tratamiento.

(N) Sistema Nervioso

Tofersen (Qalsody®) Biogen

Indicación: Tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en adultos que tienen una mutación en el gen superóxido dismutasa 1 (SOD1).

Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por un oligonucleótido antisentido de esqueleto mixto de 20 bases. De los 19 enlaces internucleotídicos, quince son diésteres de fosforotioato de 3'-O a 5'-O y cuatro son diésteres de fosfato de 3'-O a 5'-O. Diez de los veinte residuos de azúcar son 2-desoxi-D-ribosa y el resto son 2'-O-(2-metoxietil)-D-ribosa (MOE). Los residuos están dispuestos de manera que haya cinco nucleósidos MOE en los extremos 5' y 3' de la molécula que flanquean un espacio de diez 2'-desoxinucleósidos. Las bases de citosina y uridina están metiladas en la posición 5. Autorizado el 25-4-2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), de forma acelerada (*Accelerated Approval*), por vía rápida (*Fast Track*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*); no autorizado aún en la Unión Europea.

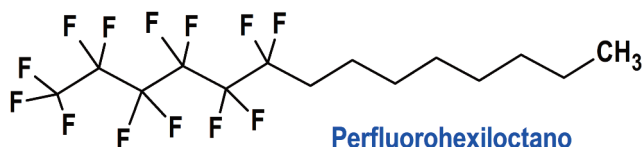
Mecanismo: Es un oligonucleótido antisentido que provoca la degradación del ARNm de SOD1 mediante la unión al ARNm de SOD1, lo que da como resultado una reducción de la síntesis de la proteína SOD1. El gen SOD1 es uno de los genes asociados a la esclerosis lateral amiotrófica tipo 1 (ELA1) y codifica para la enzima superóxido dismutasa tipo 1 (SOD1), cuya función es proteger del daño mediado de los radicales libres derivados del oxígeno; su mecanismo fisiopatológico en ELA1 se relaciona con isquemia. Las mutaciones en el gen SOD1 se dan tanto en las formas esporádicas (90-95% de los casos) de la ELA como en las familiares (5-10%).

Eficacia clínica: Estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 28 semanas en 108 pacientes (23 a 78 años) con debilidad atribuible a la ELA y una mutación SOD1 confirmada. Se permitió el uso concomitante de riluzol y/o edaravona para los pacientes. La variable primaria de eficacia fue el cambio desde el inicio hasta la semana 28 en la puntuación total de ALSFRS-R (ALS Functional Rating Scale-Revised), analizado mediante la prueba de clasificación conjunta, para tener en cuenta la mortalidad junto con la imputación múltiple (IM) para tener en cuenta otros datos que pudieran faltar: diferencia de 0,33 puntos entre tofersen y placebo en la relación media geométrica (IC 95%; $p < 0,0001$).

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 10\%$) son dolor (42% con tofersen vs. 22% placebo), fatiga (17/6%), artralgia (16/6%), aumento de leucocitos en el LCR (14/0%) y mialgia (14/6%).

(S) Órganos Sensoriales

Perfluorohexiloctano (Miebo®) Bausch & Lomb



Indicación: Tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad del ojo seco

Tipo: Medicamento sintético estándar derivado de tetradecano, en la que los átomos de hidrógeno de los seis primeros seis átomos de carbono han sido completamente sustituidos por átomos de flúor. Autorizado el 18-5-2023; no autorizado aún en la Unión Europea.

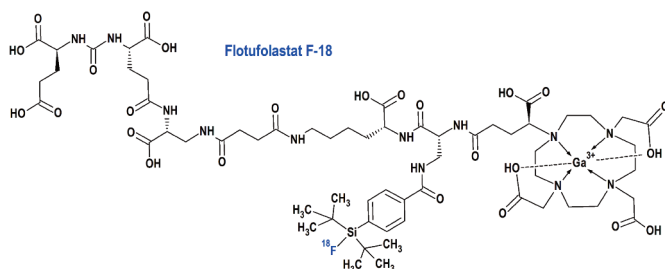
Mecanismo: Forma una monocapa en la interfaz aire-líquido de la película lagrimal que se espera que reduzca la evaporación.

Eficacia clínica: Dos ensayos aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados con solución salina (0,6%) en un total de 1217 pacientes con antecedentes de ojo seco y signos clínicos de disfunción de las glándulas de Meibomio. La tinción con fluoresceína corneal total (tCFS) se registró en cada visita del estudio mediante un sistema de calificación estandarizado de 0 a 3 para cada una de las cinco áreas de la córnea (inferior, superior, central, nasal y temporal), totalizando una puntuación máxima de tCFS para cada ojo de 15. El tCFS de referencia promedio fue de aproximadamente 6,7 y 7,0 en los dos estudios. En los días 15 y 57, se observó una reducción estadísticamente significativa en tCFS a favor del tratamiento activo en ambos estudios (-1,7 vs. -1,1 y -1,9 vs. -1,3 a los 15 días y -2,0 vs. -1,0 y -2,3 vs. -1,1 a los 57 días).

Eventos adversos: Los más comunes son visión borrosa y enrojecimiento conjuntival (1-3%).

(V) Varios

Flotufolastat F-18 (Posluma®) Blue Earth Diagnostics



Indicación: Para la tomografía por emisión de positrones (PET) de lesiones positivas al antígeno prostático específico de membrana (PSMA) en hombres con cáncer de próstata con sospecha de metástasis que son candidatos para una terapia inicial definitiva o con sospecha de recurrencia basada en un nivel sérico elevado de antígeno prostático específico (PSA).

Tipo: Medicamento sintético estándar consistente en un heptapéptido ligado a un núcleo de tetraazaciclododecano acomplejado con un átomo de galio (Ga^{+3}) no radiactivo, con presencia de un átomo de silicio (Si) ligado a un átomo de flúor radiactivo ($F-18$), un radionúclido — producido por un ciclotrón — que se desintegra por emisión de positrones (desintegración β^+ , 96,7 %) y captura de electrones orbitales (3,3 %) a oxígeno-18 estable con una vida media física de 109,8 minutos; los principales fotones útiles para el diagnóstico por imagen PET son el par coincidente de fotones gamma de 511 keV, resultantes de la interacción del positrón emitido con un electrón. Autorizado el 25-5-2023; no autorizado aún en la Unión Europea.

Mecanismo: Flotufolastat F 18 se une al antígeno prostático específico de membrana (PSMA) que es sobreexpresado en las células de cáncer de próstata, y se internaliza.

Eficacia clínica: Estudio multicéntrico, abierto, de un solo brazo en 356 pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio desfavorable (32%) o de riesgo alto/muy alto (68%) que eran candidatos para prostatectomía radical y disección de ganglios linfáticos pélvicos. El rendimiento de POSLUMA se evaluó frente a la histopatología después de emparejar por hemipelvis (al menos una región hemipélvica positiva verdadera está definida por un paciente positivo verdadero): sensibilidad 23-27%, especificidad 93-97%, valor predictivo positivo 57-70% y negativo 80-81%.

Eventos adversos: Los más comunes son diarrea (0,7%), aumento de la presión arterial (0,5%) y dolor en el lugar de la inyección (0,4%).

3. PROCEDIMIENTOS ESPECIALES DE EVALUACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Tanto la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency, EMA*) como la *Food & Drug Administration (FDA)* de Estados Unidos disponen de diversos procedimientos de evaluación y autorización de medicamentos para incentivar el desarrollo de nuevos tratamientos para enfermedades que de otra manera no atraerían el interés de las empresas debido al elevado coste del desarrollo y la imposibilidad de retorno económico comercial, así como para facilitar la mejor y más rápida disponibilidad posible de medicamentos designados como

especialmente relevantes atendiendo a las particulares características patológicas de algunos pacientes, así como a la gravedad de las patologías para los que son destinados y a su potencial repercusión social y epidemiológica, valorando si constituyen el primer tratamiento disponible o si presentan ventajas significativas sobre los tratamientos existentes. Estas designaciones y procedimientos son referenciados, en su caso, en las monografías de los medicamentos previamente descritas.

EMA

- **Medicamentos Prioritarios (*Priority Medicines*; PRIME)**: es un esquema de evaluación de la EMA para apoyar el desarrollo de medicamentos que se dirigen a una necesidad médica no cubierta, basándose en una interacción mejorada y un diálogo temprano con los desarrolladores de medicamentos prometedores, para optimizar los planes de desarrollo y acelerar la evaluación para que estos medicamentos puedan llegar antes a los pacientes, empleando para ello el asesoramiento científico y la evaluación acelerada.
- **Evaluación acelerada (*Accelerated assessment*)**: reduce el plazo máximo para que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) revise una solicitud de autorización de comercialización de medicamentos, pasando de 210 a 150 días. Las solicitudes pueden ser elegibles para una evaluación acelerada si el CHMP decide que el producto es de gran interés para la salud pública y la innovación terapéutica.
- **Autorización de comercialización condicional (*Conditional marketing authorisation*)** para solicitudes de medicamentos que presenten datos clínicos menos completos que los normalmente requeridos, siempre que el beneficio de la disponibilidad inmediata del medicamento supere el riesgo inherente al hecho de que todavía se requieren datos adicionales, tal como aquellos destinados a tratar, prevenir o diagnosticar enfermedades gravemente debilitantes o potencialmente mortales, incluyendo a los medicamentos huérfanos.
- **Autorización de comercialización en condiciones excepcionales (*Exceptional circumstances*)** para medicamentos en los que el solicitante no puede proporcionar datos completos sobre la eficacia y la seguridad en condiciones normales de uso, porque la condición a tratar es rara o porque la recopilación de información completa no es posible o no es ético.

- **Medicamento huérfano (*Orphan drug*)**: son designados como tales aquellos destinados a tratar enfermedades raras (en la Unión Europea son aquellas que afectan a menos de 5 de cada 10.000 habitantes), no resultan atractivos a los patrocinadores por su escasa rentabilidad y precisan por ello apoyo adicional para su desarrollo.

FDA

- **Revisión prioritaria (*Priority Review*)**: evaluación de solicitudes de medicamentos que, de aprobarse, serían mejoras significativas en la seguridad o eficacia del tratamiento, diagnóstico o prevención de afecciones graves en comparación con las solicitudes estándar, considerando mejora significativa a la evidencia de mayor efectividad en el tratamiento, prevención o diagnóstico de la condición; eliminación o reducción sustancial de una reacción farmacológica limitante del tratamiento; mejora documentada del cumplimiento del paciente que se espera que conduzca a una mejora en los resultados graves; o evidencia de seguridad y eficacia en una nueva subpoblación.
- **Bono para la revisión prioritaria de enfermedades pediátricas raras (*Rare Pediatric Disease Priority Review Voucher, RPD*)**: la FDA puede otorgar bonos o cupones de revisión prioritaria a los patrocinadores de aplicaciones de productos destinados para enfermedades pediátricas raras que cumplan con ciertos criterios. Este bono es un incentivo que el patrocinador recibe en forma de "cupón especial", el cual puede ser empleado de dos maneras: para aplicar el sistema de revisión prioritaria de la FDA en cualquier otro de sus productos o venderlo a otra compañía interesada en que su propio medicamento sea revisado de forma prioritaria.
- **Terapia innovadora (*Breakthrough Therapy*)**: medicamentos destinados a tratar una afección grave y cuya evidencia clínica preliminar indica que puede demostrar una mejora sustancial sobre la terapia disponible en una o varias variables clínicamente significativas, como la duración del efecto, la relevancia del resultado clínico observado mostrando una clara ventaja sobre la terapia disponible.
- **Autorización acelerada (*Accelerated Approval*)**: medicamentos indicados en afecciones graves que cubran una necesidad médica no satisfecha, que puedan ser autorizados precozmente basándose en una o más variables subrogadas (una medida de laboratorio o signo físico que se usa como sustituto de una variable clínicamente



significativa que es una medida directa sobre lo que siente un paciente, sus funciones o su supervivencia y que se espera que prediga el efecto de la terapia).

- **Vía rápida (*Fast Track*):** medicamentos que aborden enfermedades graves en las que puedan tener un impacto significativo sobre la supervivencia, el funcionamiento diario o la probabilidad de que la afección, si no se trata, progrese de una condición menos severa a una más severa, tales como el SIDA, la enfermedad de Alzheimer, la insuficiencia cardíaca y o cáncer.
- **Medicamento huérfano (*Orphan drug*):** designación de un medicamento potencialmente útil para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad rara; es decir, con menos de 200.000 pacientes/año (los que supone una prevalencia aproximada de 7,5/10.000 habitantes, en la actualidad).

Si desea citar nuestro artículo:

**Fármacos novedosos autorizados recientemente
por EMA y FDA (2º trimestre de 2023)**

Santiago Cuéllar Rodríguez

An Real Acad Farm (Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 89. nº2 (2023) · pp. 225-238

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2022.89.02.10>

