

ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

ANALES

2020-2021

DISCURSOS DE INGRESO
DE LOS ACADÉMICOS



ANALES 2020-2021. DISCURSOS DE INGRESO DE LOS ACADÉMICOS
© Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana, 2024

I.S.B.N.: 978-84-128137-9-1
Depósito Legal: V-487-2025

Edición:
Facundo Pérez Giménez
Javier Hernández Haba

Impresión:
Art Gráfico, Fotografía y Artes Gráficas S.L.
C/ Buen Orden, 29 bajo. 46008 Valencia
www.artgrafic.es · correo@artgrafic.es · 96 384 13 10

Impreso en España
Valencia, 2025

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

Reservados todos los derechos.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

ANALES 2020-2021

DISCURSOS DE INGRESO
DE LOS ACADÉMICOS

PRESENTACIÓN

Distinguidos lectores,

Es un honor presentar el segundo volumen de los Anales de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana, que recopila las contribuciones y conferencias de nuestros eruditos académicos durante los cursos 2020 y 2021. Transcurridos siete años desde la fundación de nuestra prestigiosa institución en junio de 2018, esta publicación, disponible tanto en formato físico como electrónico en nuestro sitio web oficial, constituye un testimonio tangible de la consolidación de nuestra Academia en el ámbito profesional farmacéutico y en el seno de la sociedad civil valenciana.

El índice, que comprende quince aportaciones de gran relevancia, refleja la diversidad y profundidad de los conocimientos farmacéuticos. Los temas abordados abarcan disciplinas tan variadas como nanotecnología, radiofarmacia, inmunofarmacología, farmacología, galénica, parasitología, historia, legislación y sociología, entre otras.

Es menester reconocer que nuestra labor se sustenta en la generosa participación y colaboración material de diversas instituciones, a las cuales expresamos nuestra más sincera gratitud: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Consejo Autonómico de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia, Colegio Oficial de Farmacéuticos de Alicante, Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Castellón, Universidad de Valencia (Facultad de Farmacia y Jardín Botánico), Universidad de Alicante, Universidad CEU Cardenal Herrera y Fundación Cañada Blanch.

Como Presidente de esta eximia institución, reitero mi compromiso, expresado ya en la presentación del primer volumen, de proporcionar certidumbre y fiabilidad contrastadas a las aportaciones científicas en su traslación teórica y práctica a nuestra sociedad. Esta misión cobra aún mayor relevancia en el contexto actual, donde las redes sociales y la desinformación amenazan con distorsionar la verdad y la ética en un mundo cada vez más globalizado.

Finalmente, en nombre de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana, deseo expresar nuestra más profunda solidaridad con todas las víctimas y afectados por los recientes acontecimientos provocados por la DANA en nuestra querida Comunidad. Como institución arraigada en esta tierra, compartimos el dolor y la preocupación de nuestros conciudadanos. Hacemos un llamamiento a la unidad y la

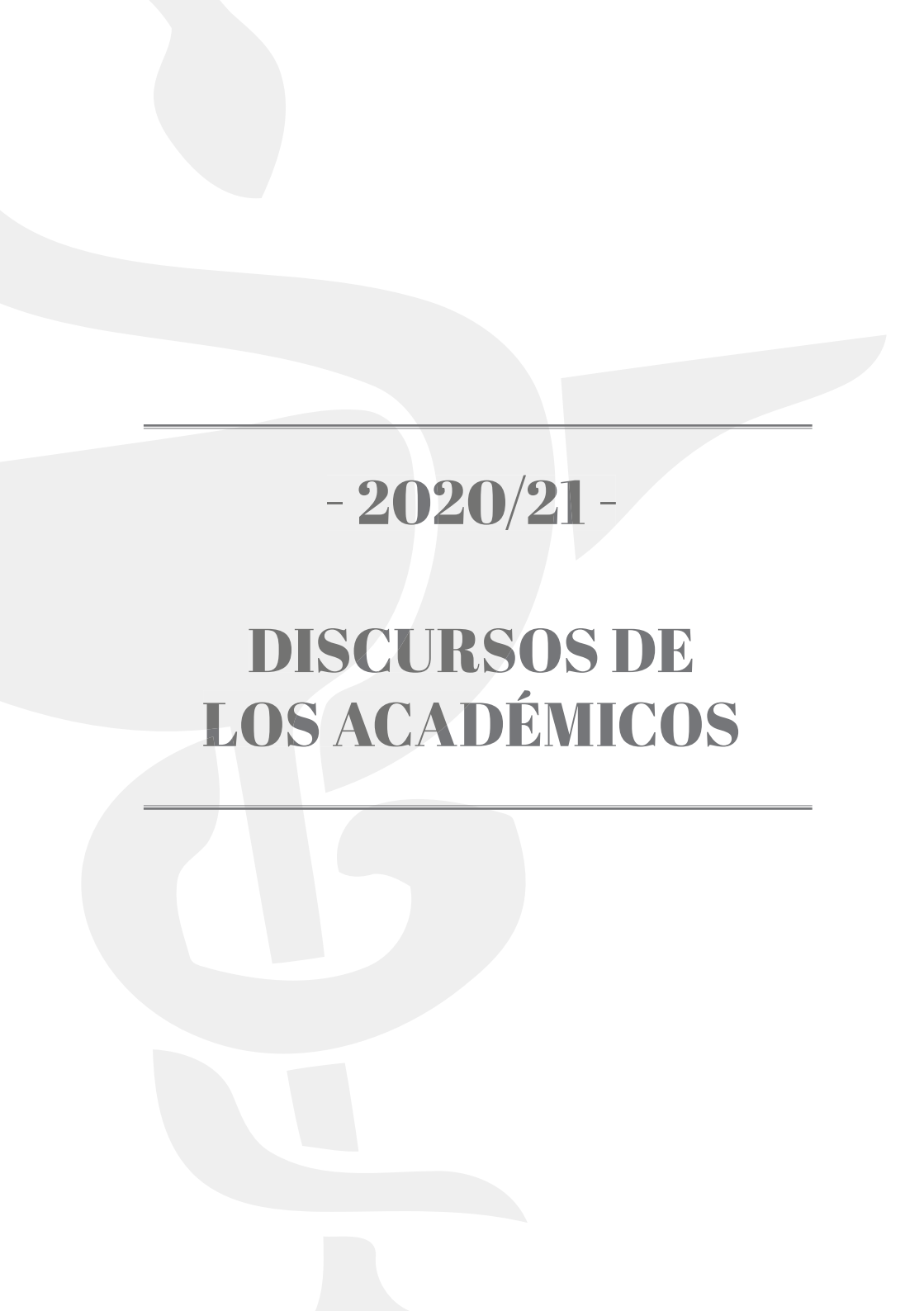
fortaleza que siempre han caracterizado a nuestro pueblo. Juntos, superaremos esta adversidad y reconstruiremos nuestra comunidad. La Academia de Farmacia permanece a disposición de la sociedad valenciana para lo que se precise en estos momentos difíciles.

Gerardo Stübing Martínez

Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana

ÍNDICE DE CONTENIDOS

TÍTULO	AUTOR	Pag.
Presentación	- Gerardo Stübing Martínez	5
SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2020		
En la frontera de la revolución biológica ¿modelados por la tecnología?	- Rafael Sentandreu Ramón	13
DISCURSOS DE INGRESO DE LOS ACADÉMICOS		
La farmacia comunitaria del siglo XXI: asistencial, social y digital	- Jesús Aguilar Santamaría	53
El flúor en química médica: aplicaciones	- Santos Fustero Lardiés	83
Técnicas instrumentales: en la vanguardia de la formación del farmacéutico	- Facundo Pérez Giménez	125
La nanotecnología en la medicina del futuro	- Octavio Díez Sales	171
De las píldoras de Bland al radiofármaco ^{99m}Tc y ^{18}F , dos precursores de impacto radiofarmacéutico	- María Teresa Salabert Salvador	235
El proceso farmacoterapéutico en el paciente hemofílico: un compromiso compartido	- José Luis Poveda Andrés	275
Régimen de apertura de oficinas de farmacia: 80 años de un sistema planificado	- Julio Muelas Tirado	377
Intoxicaciones por paracetamol: actuación del farmacéutico hospitalario	- Juan Selva Otaolaurruchi	429
Principales enfermedades parasitarias humanas en España, con especial énfasis en la Comunitat Valenciana	- M. Adela Valero Aleixandre	485
La farmacia moderna	- Ricardo Sanchis González	607
Sexo, género, enfermedad	- María Teresa Climent Catalá	663
Aportación de la inmunofarmacología a la terapéutica actual	- María Jesús Sanz Ferrando	725
<i>Discurso nombramiento como académica de honor de la academia de farmacia de la comunitat valenciana</i>	- Ana María Pascual-Leone Pascual	785
La apasionante historia del medicamento: nuevos rumbos	- Francisco Zaragoza García	817



- 2020/21 -

**DISCURSOS DE
LOS ACADÉMICOS**



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

SESIÓN INAUGURAL CURSO 2020

EN LA FRONTERA DE LA
REVOLUCIÓN BIOLÓGICA
¿MODELADOS POR LA TECNOLOGÍA?

EXCMO. SR. DR. D. RAFAEL SENTANDREU RAMÓN

Leído en Valencia, 20 enero 2020

ÍNDICE

	Pag.
Introducción	17
La Revolución científico-tecnológica	21
El Renacimiento: el renacimiento cultural (Siglos XV-XVI).	22
La Ilustración: creación del conocimiento (Siglos XVIII-XIX)	25
1ª Revolución Tecnológica: Motor de vapor de agua (Siglos XVIII-XIX)	26
2ª Revolución Tecnológica: Electricidad (Siglos XIX-XX)	27
3ª Revolución Tecnológica: Tecnología digital, Wifi (Siglo XX)	29
4ª Revolución Tecnológica: Inteligencia artificial y áreas biológicas (Siglo XXI)	30
4.1. <i>Inteligencia artificial</i>	31
4.2. <i>Impresión 3D</i>	33
4.3. <i>Biología personalizada de precisión</i>	34
4.4. <i>Biología sintética</i>	36
4.5. <i>Edición genética</i>	38
Interrogantes	47
Conclusiones	48
Bibliografía	49

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

Excmas. Sras y Señores académicos de esta Institución,

Excmas. e Ilmas. Personalidades,

Sras y Sres,

Amigas y amigos.

*«El ideal debe ser nuestro compromiso
directo con la razón, la tolerancia
humanista y la implicación social.»*

INTRODUCCIÓN

Cumplo hoy con el deber y el honor de iniciar este curso 2020 de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana con satisfacción y agradecimiento. Satisfacción porque se celebra por vez primera desde su fundación por Decreto 82/2018 de 15 de junio, del Consell de la Generalitat Valenciana. Y agradecimiento por haber sido elegido para elaborar este discurso inaugural. Quiero enfatizar que entre los fines de nuestra Academia destacan el fomento de la investigación y estudio de las ciencias farmacéuticas y afines, y de la divulgación científica y formación permanente de los profesionales de la Farmacia.

Es indudable que pronunciar el discurso Inaugural del Curso en nuestra Academia es un reto que entraña dificultades significativas, pero una que quisiera evitar es que mi intervención resulte de interés exclusivo para los iniciados en la Microbiología, ciencia a cuya enseñanza e investigación he dedicado toda mi actividad profesional. Por ello, he seleccionado como contenido de mi exposición una serie de reflexiones sobre algunos de los avances de la Biología y de los problemas éticos derivados de los mismos.

Hace años que me preocupa la incidencia de los avances científicos sobre el desarrollo y futuro de nuestra sociedad, no solo de los aspectos positivos, que son muchos, sino también de aquellos otros que pueden repercutir en ella de una manera negativa.

Es indudable que el reto científicotecnológico es uno de los más importantes a los que se enfrenta la sociedad de este primer tercio del siglo XXI y que la tecnología no es más que la aplicación práctica del conocimiento científico. Según algunos autores: *"la ciencia y la tecnología actúan simbióticamente y la ciencia sin la tecnología se vuelve estéril"*.

Hoy sabemos que el nivel económico de las sociedades desarrolladas depende cada vez más de la capacidad de innovación que produce la ciencia. En este contexto se debe recordar que en la sociedad la rentabilidad de la inversión en ciencia ha representado un 30 % a lo largo de los últimos 50 años mientras que la inversión en las empresas tradicionales no sobrepasa el 10 %.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, es fácil comprender que en un mundo como el actual, altamente tecnificado, el mayor valor añadido que tiene una sociedad es el correspondiente a los científicos que posee. Sin embargo, no debemos perder de vista que nuestra sociedad posee también otros valores, y, entre ellos, los culturales (artistas, filósofos, pintores, poetas ...) han de ocupar un lugar significativo. Por ello, creo que las Academias en general, entre ellas la de Farmacia, deben tener como misión la formación de la sociedad en todos estos aspectos.

Aunque el desarrollo de las Ciencias experimentales ha sido continuo durante la historia de la humanidad, la progresión que ha tenido

lugar durante el último siglo ha sido exponencial. El conocimiento de las leyes por las que se rige la naturaleza ha ayudado a mejorar las condiciones de vida del hombre, independizándole de los avatares inherentes al medio que le rodea. Aun cuando cada descubrimiento realizado y cada nueva ley descifrada en los siglos precedentes han contribuido a ello, los conocimientos adquiridos recientemente están modificando nuestra Sociedad con una intensidad que nunca tuvieron los obtenidos con anterioridad.

Hoy no me interesa conocer solo la información última salida de los laboratorios de investigación sino comentar los grandes retos a los que nos enfrentamos y que como científicos y profesionales debemos conocer e intentar ofrecer soluciones a nuestra Sociedad.

El historiador Yuval Noah Harari nos dice que lo vivido por el *Homo sapiens* hasta hoy puede sintetizarse en las tres revoluciones que han marcado el devenir de nuestra historia: La primera fue la revolución cognitiva, que marcó el inicio de la historia hace unos 70.000 años. La segunda fue la revolución agrícola y ganadera, que la aceleró hace unos 10.000 años para introducirnos en la revolución científico-tecnológica, que se puso en marcha hace solo 500 años¹.

EN LA FRONTERA DE LA REVOLUCIÓN BIOLÓGICA ¿MODELADOS POR LA TECNOLOGÍA?	
LA REVOLUCIÓN COGNITIVA	Años
Chimpancés y humanos	70.000
LA REVOLUCIÓN AGRÍCOLA Y GANADERA	
Domesticación de plantas y animales	10.000
LA REVOLUCIÓN CIENTÍFICO-TECNOLÓGICA	Siglos
EL Renacimiento Y La Ilustración	XV-XXI

LA REVOLUCIÓN CIENTÍFICO-TECNOLÓGICA

La Revolución Científica se desarrolló, según Peter Dear, en dos Fases: un “Renacimiento cultural” en los siglos XV, XVI, XVII centrado en la restauración del conocimiento de los antiguos, y que llamamos Edad Moderna, y una “Revolución Científico-tecnológica” real que se produce a partir del siglo XVIII, cuando los científicos pasaron de la recuperación del conocimiento a la invención, es decir, a crear, diseñar y producir bienes que previamente no existían².

Este segundo periodo se conoce con el nombre de la Ilustración

EN LA FRONTERA DE LA REVOLUCIÓN BIOLÓGICA ¿MODELADOS POR LA TECNOLOGÍA?

LA REVOLUCIÓN CIENTÍFICO-TECNOLÓGICA

		Siglo
EL RENACIMIENTO	Renacimiento cultural	XV-XVI
LA ILUSTRACIÓN	Creación del conocimiento	XVIII-XIX
1ª Revolución tecnológica	Motor de vapor de agua	XVIII-XIX
2ª Revolución tecnológica	Electricidad	XIX-XX
3ª Revolución tecnológica	Tecnología digital, Wifi	XX
4ª Revolución tecnológica	IA, Internet de las cosas	XXI

modo se produce el abandono sistemático del mensaje evangélico, lo que provoca reformas como la protestante de Martin Lutero y Juan Calvino y la contra-reforma iniciada en el Concilio de Trento.

Este periodo se caracteriza por la recuperación de las culturas griega y romana y prepara a las nuevas generaciones para que sean las responsables y artífices del pensamiento progresista y de su proyección en el racionalismo. En otras palabras, surge una nueva concepción del hombre y del mundo. Se observa así como el renacimiento cultural se caracteriza, por un lado, por la recuperación de conocimientos olvidados, sustituyéndose el teocentrismo medieval por el antropocentrismo y, por otro, por la creación de nuevos conocimientos fundamentales con incidencia directa en la mejora de las condiciones de vida.

Los primeros cambios se detectan en el arte, centralizado en la ciudad de la Florencia de los Médicis, movimiento que se extendió rápidamente por el resto de Europa. Una de las pinturas más famosas que marca el nuevo periodo histórico es el Nacimiento de Venus, cuadro que se encuentra en la Galería Uffizi en Florencia. El nacimiento de

**El Renacimiento
convierte al hombre en
el centro del arte, la
política, la filosofía y
produciéndose una
renovación del
conocimiento.**



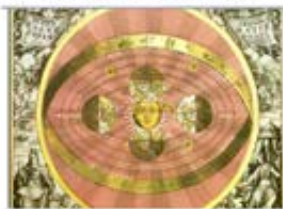
El nacimiento de Venus , Botticelli



Johannes
Gutenberg



Imprenta de Gutenberg



Sis. heliocéntrico.
Copérnico



la Diosa del amor se produce en el mar y en el cuadro de Botticelli se muestra a la Diosa en una concha que se aproxima a la isla de Citera, empujada por el Dios del Viento, tal y como lo describe Homero. En tierra la espera la Diosa de la primavera, que se cubre con un manto decorado con flores.

Desde el punto de vista científico destaca Johannes Gutenberg por el desarrollo de la imprenta con tipos móviles, invento que, como es sabido, fue crucial para la popularización de la cultura⁴.

En siglo XVI, Nicolás Copérnico publicó un modelo del Universo en que El Sol (y no la Tierra) estaba en el centro. Copérnico estableció que la Tierra giraba sobre sí misma una vez al día, y que una vez al año daba una vuelta completa alrededor del Sol. Además, afirmaba que la Tierra, en su movimiento rotatorio, se inclinaba sobre su eje (como una peonza).

La anterior hipótesis se mantenía desde el siglo II, cuando Tolomeo había propuesto un modelo geocéntrico que fue utilizado por astrónomos y pensadores religiosos durante muchos siglos⁵.

Especial interés tiene para nosotros el trabajo de **Anton van Leeuwenhoek**, nacido en Delf, en los Países Bajos (1632- 1723). Leeuwenhoek era un comerciante neerlandés que sobresalió por ser el primero en construir lentes y desarrollar el primer microscopio compuesto, que proporcionaba unos 300 aumentos lo que le permitió descubrir los microorganismos. Sus observaciones se presentaron en la *Royal Society* de Londres y fueron tan impactantes que causaron la admiración no solo de los científicos contemporáneos sino de toda la sociedad europea. La historia le considera como el padre de la biología experimental, de la biología celular y de la microbiología.

Laura Poppick, del Smithsonian Instituto de los Estados Unidos, cuenta en el reportaje *The LongWinding Tale of Sperm Science... and why it's finally headed in the right direction* («La larga y tortuosa historia de la ciencia del esperma y por qué finalmente va en la dirección correcta») uno de los descubrimientos más importantes de la historia de la Biología, cuando Leeuwenhoek examinó bajo sus lentes su propia eyaculación. “Quedó inmediatamente impactado por los pequeños ‘animálculos’ que encontró retorciéndose”. Se asombró tanto por lo que

vio que dudo sobre qué hacer. No tenía ninguna formación científica, pero tenía un ansia insaciable por descubrir y aprender. Ya había visto piojos y microorganismos en muestras de agua de lagos y había escrito sus observaciones. Sin embargo, le preocupaba que “escribir sobre el semen y el coito pudiera ser indecente”.

Leeuwenhoek envió una carta desde Holanda al presidente de la *Royal Society* de Londres, dándole cuenta de su hallazgo, y añadiendo: “Si su señoría cree que estas observaciones pueden molestar o escandalizar a los eruditos, le ruego encarecidamente a su señoría que las considere privadas y que las publique o las destruya como su señoría lo considere oportuno». Sus observaciones fueron publicadas en la revista *Philosophical Transactions* de la *Royal Society* in 1678⁽⁶⁾.



Anton van Leeuwenhoek



Microscopio de van Leeuwenhoek



Espermatozoides como los observó Leeuwenhoek



Distintos tipos de células

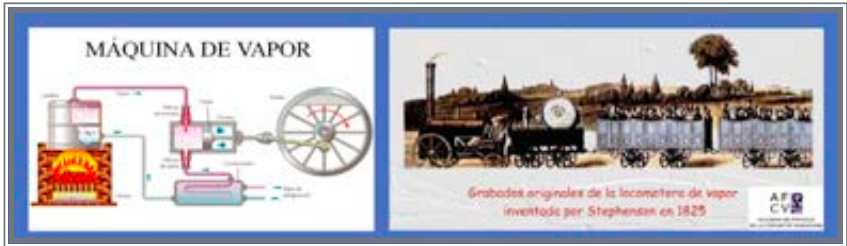
LA ILUSTRACIÓN: CREACIÓN DEL CONOCIMIENTO (SIGLOS XVIII-XXI)

La Ilustración fue un movimiento cultural e intelectual, básicamente europeo, que nació a mediados del siglo XVIII y duró hasta los primeros años del siglo XIX. Fue especialmente activo en Francia, Inglaterra y Alemania. Inspiró profundos cambios culturales y sociales, uno de los cuales, y de los más dramáticos, fue la Revolución francesa. Se denominó Ilustración porque pretendía disipar las tinieblas de la ignorancia de la humanidad mediante las luces del conocimiento y la razón. El siglo XVIII es conocido, por este motivo, como el Siglo de las Luces.

Los pensadores de la Ilustración sostenían que el conocimiento humano podía combatir la ignorancia, la superstición y la tiranía para construir un mundo mejor. La Ilustración tuvo una gran influencia en aspectos científicos, económicos, políticos y sociales de la época. Este tipo de pensamiento se expandió en la burguesía y en una parte de la aristocracia, a través de nuevos medios de publicación y difusión, así como mediante reuniones, realizadas en casa de gente adinerada o de aristócratas, en las que participaban intelectuales y políticos a fin de exponer y debatir acerca de ciencia, filosofía, política o literatura⁽⁷⁾.

Diversos autores describen este periodo como el inicio de la Revolución Industrial⁽³⁾, pero prefiero llamarla Revolución Tecnológica, ya que la Real Academia Española describe Revolución Industrial como perteneciente a la industria o relativo a la industria, mientras que la Revolución Tecnológica se describe como conjunto de teorías y técnicas que permiten el aprovechamiento práctico del conocimiento científico.

1ª REVOLUCIÓN TECNOLÓGICA: MOTOR DE VAPOR DE AGUA (SIGLOS XVIII-XIX)



La 1ª Revolución tecnológica se inició hacia 1770 y entre los hechos científicos más destacados de la época tenemos el trabajo de Charles Darwin (1809-1882) sobre la evolución y el de Edward Jenner (1749-1823) con la vacunación. Durante este periodo se produce el desarrollo del motor de vapor de agua y del ferrocarril, sustituyéndose el esfuerzo muscular por el mecánico⁽³⁾.

Edward Jenner llevó a cabo en 1796 la primera vacunación contra la viruela. Inoculó en un niño la secreción recogida de una pústula de ganaderos que se habían infectado de viruela de vaca durante el ordeño. El éxito de la vacunación fue total desde el primer momento y, según algunos historiadores, Jenner es el científico que más vidas ha salvado en la historia de la humanidad. El 8 de mayo de 1980, la XXXIII Asamblea de la Organización Mundial de la Salud certificó que la viruela, gracias a las vacunaciones preventivas, había sido erradicada de la Tierra.

Charles Robert Darwin (1809-1892) postuló que todas las especies de seres vivos hemos evolucionado a partir de un antepasado común mediante la selección natural. El postulado de Darwin es la piedra de Roseta, el acta fundacional de la biología como ciencia.

2ª REVOLUCIÓN TECNOLÓGICA: ELECTRICIDAD (SIGLOS XIX-XX)



A finales del siglo XIX y principio del siglo XX se produce la Segunda revolución tecnológica destacado el desarrollo de la electricidad haciendo posible la cadena de montaje y fabricación en masa. Desde el punto de vista científico el descubrimiento de la estructura del átomo y su energía y los trabajos de Pasteur, Koch y Fleming y Waksman.

Según Pasteur y Kock las enfermedades infecciosas están provocadas por gérmenes patógenos ambientales que penetran en el organismo sano. La determinación de las causas concretas y seguras de una amplia gama de afecciones supuso el inicio de la medicina científica. Pasteur dio asimismo un impulso decisivo al desarrollo de las vacunas, siendo especialmente recordado por el éxito de su vacuna contra la rabia (1885).

Robert Koch recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1905 por sus trabajos sobre la tuberculosis. Probablemente tan importante como tales trabajos sean los llamados Postulados de Koch, que establecen las condiciones para que un organismo sea considerado el agente causal de una enfermedad.

Alexander Fleming fue un científico británico famoso por observar los efectos antibióticos de la penicilina, obtenida a partir del hongo *Penicillium notatum*. Además, en 1944, Selman Abraham Waksman, biólogo norteamericano de origen ruso, montó, una vez conocida la histo-

ria de Fleming, un programa de investigación cuyo objetivo era aislar microorganismos que produjeran antibióticos. En una década fueron aislados y caracterizados diez antibióticos, tres de los cuales continúan utilizándose en clínica: la actinomicina, la estreptomycin, y la neomicina.

Desde el uso en clínica de las vacunas y antibióticos la esperanza de vida al nacer pasó de ser de 30 a 35 años a principios del siglo XX a los 80 a 85 años, que es la que tenemos actualmente.

3ª REVOLUCIÓN TECNOLÓGICA: TECNOLOGÍA DIGITAL, WIFI (SIGLO XX)



La Tercera revolución tecnológica se inició en 1950, hace 70 años, destacando la conquista del espacio exterior y el descubrimiento de la estructura de ADN por James D. Watson y Francis Crick, y así mismo la sustitución de las tecnologías analógicas, mecánicas y electrónicas por la digital (1960), con el desarrollo del ordenador y la informática personal y la aparición de internet (década de 1990).

El ADN es un mensaje escrito en un alfabeto de tipo morse, en el que se encuentran cifradas las propiedades generales de cada especie, propiedades que se transmiten por herencia.

El programa genético no se lee de principio a fin sino que solamente se utiliza la información requerida en cada momento y que, por tanto, puede compararse a un libro de instrucciones o de cocina, del que se consultan las páginas en función de las necesidades.

4ª REVOLUCIÓN TECNOLÓGICA: INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y ÁREAS BIOLÓGICAS (SIGLO XXI)



La 4ª Revolución tecnológica coincide con el inicio del siglo XXI, en el que la inteligencia artificial (IA) invade todas las ciencias, desde la biotecnología a la robótica, la nanotecnología, la física cuántica, la impresión 3D, la construcción de “factorías inteligentes”, etc. En realidad, la inteligencia artificial no solo invade las ciencias sino también todas las cosas: Las ciudades, los hogares, la ropa, los accesorios, ... debido a la incorporación de sensores muy pequeños y potentes, conectados por un internet ubicuo (Internet de las cosas, IOT)⁽³⁾.

En la imagen siguiente se muestran algunas características de la IA y su impacto sobre las demás áreas de conocimiento. Estas se pueden agrupar en tres: área digitales, físicas y biológicas. Las tres están profundamente interrelacionadas y las diferentes tecnologías se benefician entre sí gracias a los descubrimientos y a los avances que cada grupo va logrando⁽³⁾.



Comentaré ahora las características que considero más interesantes de la IA y posteriormente me centraré exclusivamente en la impresión 3D del área física, por su interés para nuestra profesión, y veremos en detalle el área biológica, y específicamente la medicina personal de precisión, biología sintética y edición genética.

4.1. INTELIGENCIA ARTIFICIAL (IA)

El término IA se aplica cuando una máquina imita las funciones «cognitivas» que los humanos asociamos con las mentes humanas, como es: «percibir», «razonar», «aprender» y «resolver problemas»⁽⁸⁾. Su objetivo es que las máquinas actúen y razonen como las personas, que actúen racionalmente analizando y extrayendo valor de los datos generados por millones de equipos inteligentes conectados. Un aspecto a destacar es que los sistemas inteligentes artificiales, al carecer de elementos emocionales (conciencia), no se olvidan el objetivo a alcanzar. En los humanos, la interacción de la inteligencia con la conciencia, puede conducir incluso al olvido del objetivo propuesto⁽⁹⁾.

La IA está revolucionando nuestra realidad diaria. Entre las ventajas que cabe atribuirle se encuentran la de reducir errores y aumentar la precisión, crear robots que pueden reemplazar a los seres humanos, o detectar fraudes ... Su impacto se plasma en toda actividad humana, empezando por las áreas de la salud, la seguridad, la productividad, el ocio, y en breve alcanzará también a los ámbitos de la energía, la educación, el transporte y las actividades domésticas, entre otros...

Sundar Pichai, el máximo ejecutivo de Google, aseguraba en el Foro Económico Mundial de Davos de 2018 que «la inteligencia artificial es probablemente lo más importante en lo que la humanidad ha trabajado». Y añadía: “Creo que la IA tendrá un efecto más profundo que la electricidad o el fuego”⁽¹⁰⁾.

¿En dónde están los límites de la IA?

En este momento no tenemos una respuesta definitiva a esta pregunta. Raymond Kurzweil, director de Ingeniería en Google, opina que no hay límite. Supone que para 2045 el nivel de inteligencia de las máquinas va alcanzar a la del hombre (término que se denomina *singu-*

laridad tecnológica) y posteriormente, por un mecanismo de auto-mejoramiento, se logrará cotas más elevadas que la inteligencia humana⁽¹¹⁾.

Si realmente se alcanza la *singularidad*, esa inteligencia de la máquina superior a la humana producirá cambios sociales inimaginables hoy. En esa fase de la evolución se podrá producir incluso la fusión de la inteligencia artificial de la máquina con la de la inteligencia humana, lo que se denomina “subida o “uploading”, con lo que la condición humana podría ser transformada radicalmente⁽¹²⁾. Vernor Vinge en su artículo de 1993 “Singularidad tecnológica” predijo: “Dentro de treinta años tendremos los medios tecnológicos para crear inteligencia suprahumana. Poco después, la era humana terminará”⁽¹³⁾. Sin embargo, Nick Bostrom, director y fundador de Instituto del Futuro de la Humanidad de la Universidad de Oxford, aun insistiendo en el inmenso peligro que traería consigo la llegada de una superinteligencia artificial, insisten en el desarrollo de la investigación en esta materia pero a su vez sugieren estrategias adecuadas para evitar el riesgo que conlleva⁽¹⁴⁾. Ma Huateng, consejero delegado de Tencent, decía en Conferencia Mundial de Inteligencia Artificial, celebrada en Shanghái en septiembre de 2018 que debemos asegurarnos de que las máquinas no nos sustituirán por completo, y debemos desarrollar mecanismos para regular la inteligencia artificial”.

Llegados a este punto me centraré exclusivamente en el área física, y específicamente en la impresión 3D, por su interés para nuestra profesión, y posteriormente veremos en detalle el área biológica, y en particular la medicina personal de precisión, la biología sintética y la edición genética

4.2. IMPRESIÓN 3D

La impresión 3D es la tecnología que permite crear objetos tridimensionales por la adición sucesiva de capas de material a fin de obtener la estructura deseada. Con este procedimiento cualquier diseño es posible. Cualquier estructura puede ser realizada con equipos de fabricación aditiva, por compleja que sea.



Esta tecnología se usa hoy en campos tan diversos como son la joyería, el calzado, el diseño industrial, la arquitectura, y asimismo en la industria médico-farmacéutica, entre otras. Por tratarse de un ejemplo que nos resulta muy próximo, citaré aquí el caso de la construcción de casas a través de 3D por parte de la *start-up* valenciana **Be More 3D**, fundada en 2015 por cuatro recién graduados de la Escuela Técnica Superior de Ingeniería de la Edificación de la Universidad Politécnica de Valencia. Como dato curioso cabe destacar que a tal fin se utiliza una impresora de siete metros de ancho y cinco de alto.



Aspecto final de la casa piloto impresa por Be More 3D en 2018. (Be More 3D)

Desde nuestro punto de vista, la aplicación más significativa del uso de impresoras 3D es la de preparar medicamentos personalizados y dispositivos médicos adaptados a cada paciente. En Estados Unidos, la FDA aprobó ya en agosto de 2015 el primer medicamento que puede ser producido por impresión 3D. El medicamento se llama **Spritam**, de la compañía **Apprecia Pharmaceuticals**, y

se utiliza para el tratamiento de la epilepsia. La impresión 3D de medicamentos puede permitir a los médicos recetar dosis más precisas y ajustadas a las necesidades de cada paciente.

A raíz de la aprobación de **Spritam**, el equipo del doctor Min Pu de la *Wake Forest University* de Carolina del Norte ha desarrollado un algoritmo, un programa informático mediante el cual es posible calcular la dosis específica de acuerdo a los parámetros biológicos y clínicos de cada paciente (peso, edad, situación médica, etc.). Este método permite la creación de medicamentos basados en ADN, con tratamientos adaptados a las necesidades específicas. Desde este punto de vista nuestros preparados actuales serán considerados como preparados genéricos.

Las farmacias y los hospitales serán en el futuro los responsables de la fabricación de los medicamentos mediante 3D, eliminando de esta forma la necesidad de almacenar grandes cantidades de preparados con fórmulas genéricas como ocurre actualmente.

La *start-up* gallega 3D Limitless ha desarrollado una impresora 3D que comprime varios fármacos en una sola pastilla y que fue distinguida con el primer premio de las jornadas profesionales de la *Maker Faire* Galicia 2019. Además, esta impresora 3D presenta un sistema multicabezal que hace posible la impresión en diferentes formas farmacéuticas, desde pastillas hasta medicamentos masticables, gominolas y geles. Finalmente, se debe destacar que gracias a la impresión de tejidos en 3D no será necesaria la utilización de animales en las pruebas clínicas y ensayos de toxicidad.

4.3. MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN (MPP).

Los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de los EEUU definieron la MPP como “aquella que da el tratamiento correcto, en el momento correcto y siempre, a la persona correcta”. Es decir, que además de precisa debe ser personalizada. Hablando con propiedad, según el estándar definido por los NIH, la MPP “usa la información sobre genes, proteínas y otras características de la patología de una persona a fin de determinar el diagnóstico o el tratamiento de la enfermedad”.

Cuando en nuestros hospitales se compare el perfil individual de un enfermo con el de multitud de casos anteriores mediante *Big Data* se obtendrá el diagnóstico más acertado y se podrán recomendar en pocos minutos tratamientos específicos y personalizados. Sin embargo, su aplicación de manera generalizada plantea retos importantes.

El primer reto se refiere a la necesidad de que, a fin de que el sistema funcione correctamente, es necesario aumentar el tamaño de muestra para obtener valores estadísticos válidos. Por eso en varios países se han creado biobancos tales como el de *UK Biobank* (biobanco del Reino Unido), para el cual se reclutó a 500.000 individuos y se tomaron muestras de sangre, orina y saliva para su análisis. Los biobancos son piezas fundamentales en el mejoramiento del diagnóstico, la prevención y el tratamiento de cada paciente.

¿Nos encontramos realmente ante la MPP?

En Pensilvania (USA), después de la secuenciación del genoma de un número elevado de ciudadanos y como parte de la atención médica primaria estándar, más de 400 residentes en ese estado recibieron llamadas, cartas o mensajes electrónicos informándoles de que tenían una mutación ligada a una enfermedad específica⁽¹⁵⁾.

Y ¿Cuál es la situación en España y en nuestra comunidad?

El pasado año 2019 la Fundación Instituto Roche publicó un dossier con el título: **Medicina Personalizada de Precisión**⁽¹⁶⁾.

En este dossier se recoge que todas las comunidades Autónomas (CCAA) presentan iniciativas para implantar la Medicina Personalizada de Precisión en el ámbito asistencial.



Las Comunidades Autónomas cuentan con una infraestructura potente, que podría actuar de base para construir los circuitos que permitan acelerar la implantación de la MPP en el ámbito asistencial, como es el caso de Canarias, la Comunidad de Madrid, la Comunidad Valenciana o Cataluña.

En el caso específico de nuestra Comunidad el citado dossier destaca que: En lo que respecta a ámbitos relacionados con la aplicación de la MPP el IV Plan de Salud 2016-2020 de la Comunitat incluye acciones relativas al desarrollo del consejo y análisis genético, específicamente para el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas con base genética.

Además, la Conselleria de Sanidad y el Instituto de Investigación Sanitaria La Fe trabajan en una propuesta cuyo objetivo es evaluar la posibilidad de introducir en el sistema sanitario público la aplicación de los principios de la MPP a través del desarrollo de una serie de estudios piloto aplicados a diferentes patologías⁽¹⁸⁾.

4.4. BIOLOGÍA SINTÉTICA

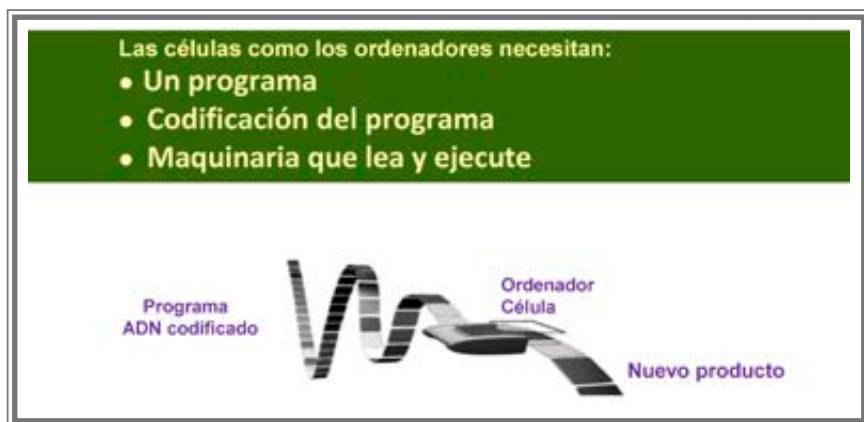
En lo que respecta al área biológica nos queda por comentar la biología sintética y la edición genética. ¿Cómo podemos definir la primera, la biología sintética?

La podemos definir como la ciencia que permite la creación de sistemas biológicos con funciones que no se encuentran en la naturaleza. Diversos autores llaman a esto “creación de vida artificial”⁽¹⁷⁾.

Tenemos al menos dos procedimientos para obtener lo que denominamos “vida artificial”:

1º Sintetizando genes “artificiales” que no existen en la Naturaleza y que introducidos en células vivas son expresados y consecuentemente éstas adquieren nuevas funciones.

2º . Alterando circuitos genéticos naturales para obtener nuevas funciones. Estos organismos nos permiten obtener nuevos productos,



y su función, en el primer caso, nos recuerda a pequeños ordenadores, ya que requieren, igual que estos, un programa codificado, el gen artificial, y que éste sea leído y ejecutado para obtener el producto deseado.

Serrano y col., en el Centro de Regulación Genómica de Barcelona, cambiaron las conexiones entre genes de *E. coli*, creando hasta 600 nuevos enlaces. Después estudiaron si las bacterias permitían o no los cambios. Tras una operación así, se suponía que *E. coli* no sería viable, sin embargo “sorprendentemente su red genética es mucho más robusta que su equivalente a un ordenador”. De las 600 nuevas conexiones, casi todas fueron bien toleradas por las células, algunas bacterias incluso adquirieron nuevas propiedades, por ejemplo, la capacidad de sobrevivir a 50 grados o ser más longevas⁽¹⁸⁾.

La biología sintética permite, por tanto, programar células mediante genes artificiales o remodelar las conexiones entre los propios a fin de que las células codifiquen productos de interés terapéuticos nuevos; en otras palabras, nos encontramos ante la “píldora viva”⁽¹⁸⁾.

Luis Serrano y colaboradores obtuvieron tres millones de euros del Consejo Europeo de Investigación para un proyecto revolucionario. El proyecto consiste en diseñar una cepa bacteriana sintética que pueda ser introducida en células humanas en cultivo y permitir su adaptación al hospedador con dos condiciones:

1ª. Que la bacteria responda a las condiciones patológicas del

paciente y

2ª. Que como respuesta segregue moléculas que le aporten algo útil al hospedador.

Una vez conseguido esto, según Serrano, será fácil ajustar los detalles de la píldora viva a cada enfermedad concreta. Esta bacteria, de obtenerse, será un auténtico *chip biológico*, porque podrá insertarse en las personas sin modificar su genoma y también eliminarse de ellas por el tratamiento con el antibiótico adecuado.

Siguiendo esta línea de investigación, un grupo de científicos de la empresa *Synlogic Therapeutic*, una empresa biotecnológica de Cambridge, EEUU, está trabajando en el diseño de “píldoras vivas” para tratar otras enfermedades. Sus científicos han remodelado segmentos del ADN de *E. coli* para que sea capaz de eliminar concentraciones patológicas de fenilalanina (Phe) que se acumulan en la sangre de pacientes con fenilcetonuria.

Esta terrible enfermedad genética, que actualmente no tiene cura, es causada por una mutación en el gen que codifica la enzima necesaria para descomponer la fenilalanina (Phe) procedente de las proteínas de la alimentación; la acumulación tóxica de Phe en la sangre causa trastornos neurológicos graves.

La empresa está actualmente confeccionando circuitos similares contra otras enfermedades como el síndrome del intestino irritable, trastornos inflamatorios e inmunitarios o incluso el cáncer⁽¹⁹⁾.

4.5. EDICIÓN GENÉTICA

Hemos visto cómo la biología sintética nos permite crear genes artificiales para obtener organismos con funciones específicas que no se encuentran en la naturaleza. A continuación destacare que mediante las técnicas de la edición genética se puede modificar la secuencia del ADN propio de los organismos para corregir mutaciones, eliminar secuencias patógenas y activar o desactivar genes, etc.



Paul Berg



One of the Genentech headquarters' newer buildings

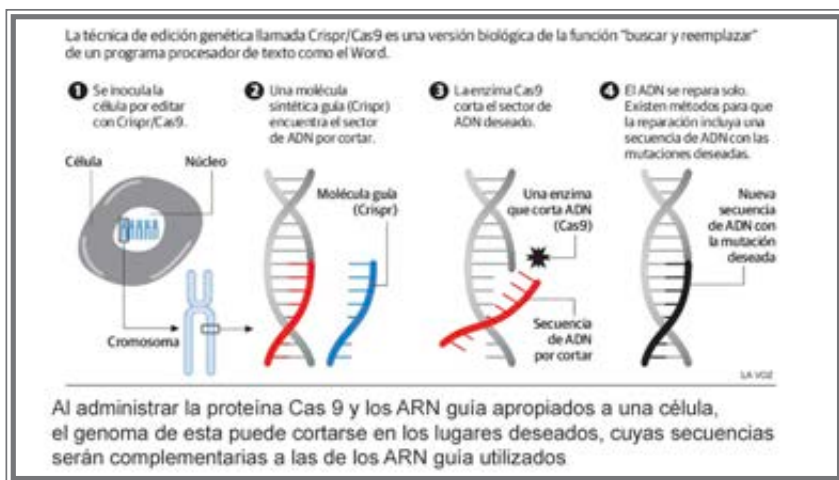
Paul Berg de la Universidad de Stanford fue el primer investigador que obtuvo moléculas híbridas de ADN procedentes de dos orígenes biológicos distintos: virus lambda de *Escherichia coli* y de SV40 de antropoides.

¿Cuándo nació la “edición genética”?

Ésta nació cuando en los 60 del siglo pasado, **Paul Berg**, de la Universidad de Stanford, obtuvo moléculas híbridas de ADN procedentes de dos orígenes biológicos distintos. Mediante técnicas enzimáticas consiguió abrir el ADN circular del bacteriófago lambda del hombre y el del virus SV40 de antropoides, y unirlos formando una molécula única. Con este experimento acababa de nacer la era de la ingeniería genética y se demostraba su capacidad técnica para editar el ADN y todo el potencial que esta nueva tecnología es capaz de ofrecer⁽²⁰⁾. Unos años después, en los setenta del siglo pasado, la compañía Genentech obtuvo una cepa de *E. coli* capaz de producir insulina humana, al habersele insertado el gen sintético humano⁽²¹⁾. El experimento de Berg y la producción de la insulina humana por *E. coli* cambiaron el curso de la evolución de los seres vivos en general y de la medicina en particular. Sin embargo, los métodos desarrollados hasta esos momentos presentaban dos grandes problemas: eran imprecisos y difíciles de aplicar en/a gran escala.

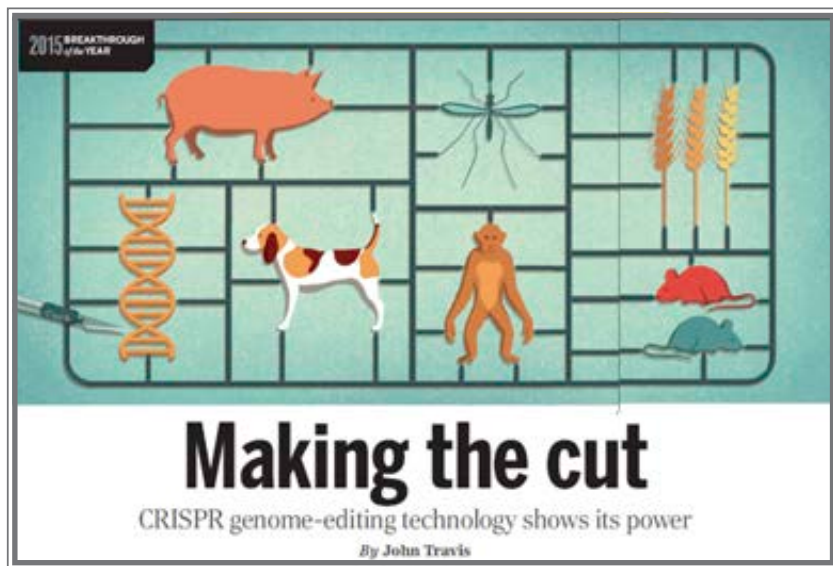
En ese momento se concluía que las técnicas de la ingeniería genética tenían un futuro extremadamente prometedor, dado que, entre otros aspectos, el *Homo sapiens* podría modificar seres vivos a voluntad y solucionar, entre otros problemas, enfermedades para las cuales en aquella época no se conocían tratamientos alternativos. Pero las técnicas utilizadas no estaban lo suficientemente desarrolladas, eran caras, y en consecuencia usadas relativamente poco en la experimentación en general, y prácticamente no habían sido utilizadas en la práctica clínica diaria.

Sin embargo la introducción en el año 2015 de una nueva técnica llamada **CRISPR/cas9** ha cambiado totalmente la situación, ya que posibilita editar el ADN de una manera eficiente, sencilla y económica, permitiendo crear organismos genéticamente nuevos, incluyendo al *Homo sapiens*. El nombre de la técnica, CRISPR/cas9, corresponde a las iniciales inglesas "*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*" y en castellano equivale a "repeticiones palindrómicas cortas, agrupadas, y regularmente interespaciadas". Sus dos principales descubridoras, Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna, recibieron el premio Princesa de Asturias en 2015, pero quiero recordar que su trabajo se basó en el previo de Francis Mojica, investigador de la Universidad de Alicante, por haber descubierto el sistema inmune de las bacterias, una etapa anterior fundamental para el hallazgo de las dos investigadoras⁽²²⁾.



La técnica de la edición genética CRIPSR /Cas 9 es una versión biológica de la función “buscar y reemplazar” de un programa procesador de textos como Word. Consiste básicamente en administrar a una célula el ARN guía apropiado que localiza la zona de ADN a modificar y la proteína Cas9, una endonucleasa, corta en el ADN marcado por el ARN guía, cuya secuencia será complementada por la propia célula.

La diapositiva siguiente es la reproducción de la portada de la revista *Science* que presenta los organismos modificados con CRISPR-cas9 ya en el año 2015⁽²³⁾. Esta portada revela el verdadero poder de esta técnica a través de una serie de logros espectaculares, entre los que podemos citar: 1º Eliminación de una vez 62 retrovirus integrados en el genoma del cerdo, un paso esencial para que este animal pueda ser utilizado como fuente de órganos para trasplantes. 2º La creación de un mosquito modificado genéticamente para que no pueda transmitir la malaria, abriendo el campo para evitar enfermedades transmitidas por insectos. 3º La obtención de tomates de maduración tardía y fresas de crecimiento rápido. 4º La aplicación con éxito en un ratón de una terapia génica personalizada para sanar una enfermedad cardíaca hereditaria.



Cabe subrayar, además, que el pasado mes de octubre (2019) la técnica fue perfeccionada por el equipo del **Dr. David Liu**, de la Universidad de Harvard, y las modificaciones introducidas en la técnica permite reparar el 90% de las mutaciones. Esta variante de la técnica ha sido bautizada con el nombre de *prime editing* (“edición de calidad”), y amplía significativamente la corrección de defectos genéticos mediante la edición del ADN por la técnica original CRISPR-cas9⁽²⁴⁾.

Permítanme ahora hacer un paréntesis y comentarles que el Dr. David Liu, el autor de la modificación de CRISPR-cas9 “edición de calidad”, es a mi juicio uno de los investigadores más brillante en la actualidad. Manuel Asade, periodista de El País, recordaba el pasado día 22 de octubre una anécdota relativa a este investigador, al que le prohibieron la entrada en el casino del hotel MGM Grand, en Las Vegas, cuando tenía 29 años. La razón fue que ganaba demasiado dinero apostando en la mesa del blackjack, el juego de cartas en el que hay que sumar una puntuación lo más cercana a 21, pero sin pasarse. Ello se debía a que David Liu utilizaba en su juego “matemáticas simples”, según comentó él mismo en la entrevista que le hizo la revista de su universidad, la de Harvard, en EE UU. Hoy Liu es uno de los mejores investigadores de los EE UU y su modificación de la técnica CRISPR-cas9 ofrece una precisión sin precedentes para editar el DNA de los seres vivos incluyendo el humano.

Muchos científicos creen que próximamente veremos a en Estocolmo a Emmanuelle Charpentier, Jennifer Doudna, Francis Mojica y David Liu recibiendo el premio Nobel. La técnica Crispr-cas9 “edición de calidad” es realmente una técnica simple y eficaz, que, como decía, facilita la edición del genoma de cualquier ser vivo, incluido el humano, y además es económica y asequible, se encuentra al alcance de cualquier laboratorio de genética.

Como hemos visto, la técnica CRISPR-cas9 está permitiendo crear una gran colección de organismos genéticamente nuevos. Con estos resultados, y desde un plano conceptual, permítanme decirles que la evolución de los seres vivos, incluyendo la nuestra, la del hombre, deja de depender del azar como propuso Darwin y se convierte en un objetivo, en una evolución dirigida por el *Homo sapiens*.



Emanuelle Charpentier

Jennifer Doudn

Francis Mojica

David R. Liu



Crispr/cas9

¿Cuál es la situación en lo que respecta al hombre?

La edición genética utilizando la tecnología CRISPR-cas9 constituye en este momento la esperanza para evitar un gran número de enfermedades hasta ahora intratables. Algunas de estas enfermedades pueden ser diagnosticadas en células somáticas y otras, más de 10,000 enfermedades monogénicas, en mutaciones en células germinales. Éstas lo pueden ser durante las primeras etapas del desarrollo del embrión, incluso antes, en las células sexuales de los progenitores. Así, enfermedades como la de Huntington, Tay-Sachs, anemia falciforme, la hemofilia, la enfermedad de Lesch Nyhan, la fibrosis quística y otras podrían desaparecer. Sin embargo, la introducción de modificaciones genéticas a este nivel constituye una ruptura cualitativa con los tipos de terapia utilizados hasta ahora.

En consecuencia, tanto los científicos como los bioéticos han aconsejado empezar por eliminar enfermedades genéticas en células somáticas, en células no reproductoras del propio paciente, con lo que las modificaciones introducidas en su ADN no pasarán a su descendencia.

¿Cuál es la situación en lo que respecta al hombre, utilizando la edición del ADN en células somáticas?

En 2018 se aprobó por la FDA en los EEUU la edición genómica en células somáticas utilizando la técnica CRISPR/cas9 en una colaboración internacional. El ensayo clínico se ha realizado en 15 niños y adultos afectados por una ceguera hereditaria. La enfermedad, denominada “amaurosis congénita de Leber”, es responsable de la ceguera de tres de cada 100.000 nacidos. Los resultados aún no son conocidos.

Desde entonces, se han llevado a cabo ya distintos ensayos clínicos por otros grupos de investigación para su aplicación en pacientes. Y su control se realiza desde el pasado mes de julio de 2019 evaluando sus progresos y también eventuales efectos adversos⁽²⁵⁻²⁶⁾. El gen que se intenta editar es el responsable de convertir la luz en señales que el cerebro transforma en visión.

¿Cuál es la situación en lo que respecta al hombre utilizando la edición del ADN en células germinales?

Los tres primeros intentos de usar CRISPR/cas9 para reparar embriones humanos fueron realizados en China en el año 2015. Ello ha sido reflejado en el artículo publicado por P. Liang y col. en *Protein Cell*, en el que describían la modificación de un gen en embriones humanos no viables⁽²⁷⁾. La publicación de este artículo científico motivó a la vez el interés y la sorpresa en todos los países desarrollados científicamente. Ante esta situación se celebró una cumbre internacional sobre edición genética en Washington los días 1 a 3 de diciembre de 2015, a la que asistieron unos 500 científicos, organizada por la Academia Nacional de Ciencias y la Academia Nacional de Medicina de los EEUU, la Royal Society de Londres, la Academia de Ciencias China, entre otros países, con el objetivo de consensuar directrices sobre el uso de la edición genética en seres humanos. En el encuentro todos los asistentes estuvieron de acuerdo en que los esfuerzos por corregir defectos después del nacimiento en células no reproductoras deberían continuar, y también con embriones humanos, pero en este caso durante un máximo de 7 días. Como resultado de estos acuerdos, en el año 2017 un equipo del

Instituto Francis Crick en el Reino Unido fue autorizado a modificar embriones humanos poco después de la fertilización, si bien a éstos se les permitió desarrollarse exclusivamente durante siete días.

La sorpresa se produjo cuando el 26 de noviembre de 2018 el científico chino He Jiankui informó en un congreso en Hong Kong que había modificado la información genética de dos embriones humanos sanos mediante CRISPR/cas9 para hacerlos supuestamente más resistentes al virus del sida. Estos dos embriones en el útero de la madre habían provocado el nacimiento de dos gemelas, Lulu y Nana, “en perfecto estado de salud”.

La comunidad científica se conmocionó y muchos investigadores e Instituciones de todo el mundo condenaron el experimento. La *Southern University of Science and Technology* de Shenzhen, en la que He Jiankui trabaja, afirmó sentirse “profundamente conmocionada por el caso”, que calificó como “una grave violación de la ética y los estándares académicos”.

En opinión de Lluís Montoliu, del Centro Nacional de Biotecnología, existían demasiados riesgos como para aplicar la herramienta a embriones humanos. Los embriones estaban sanos. Fue un presunto intento de mejora genética, de eugenesia en la especie humana. Opiniones semejantes fueron expresadas por diversas instituciones, como la *National Academy of Sciences* y la *the National Academy of Medicine de Washington*⁽²⁸⁾, así como por el Consejo de Europa, que especifica que la modificación del genoma humano solo podrá realizarse por razones preventivas, diagnósticas y terapéuticas, y siempre que no suponga alteración en el genoma de la descendencia. Por su parte, el Comité de Bioética de España declaró en la reunión del pasado de 16 de enero de 2019 que el caso de las dos niñas nacidas en China es absolutamente rechazable e inadmisible desde el prisma de las exigencias del valor esencial de la dignidad e igualdad de los seres humanos, al constituir un mero programa eugenésico⁽²⁹⁾.

Muy recientemente, hace 20 días, el pasado día 30 de diciembre, se ha conocido que en un juicio celebrado a puerta cerrada a He Jiankui en Shenzhen, en la ciudad de su universidad, se le ha condenado a tres años de cárcel y multado con 3 millones de yuanes (380.000 €) al declararle culpable de llevar a cabo de manera ilegal la edición genética

de varios embriones humanos con fines reproductivos. Además, se le veta por vida a desempeñar actividades relacionadas con el mundo científico.

INTERROGANTES

¿En dónde estamos? ¿A dónde vamos?

Sabemos que el *Homo habilis*, la primera especie del género *Homo*, construyó herramientas de piedra, el *Homo erectus* controló el fuego, y hoy, el *Homo sapiens* visita la luna y manda satélites a Marte. Además, la IA y la biotecnología junto con otras ciencias cognitivas están redefiniendo lo que significa *Homo sapiens*.

¿Podemos construir robots más inteligentes que el *Homo sapiens*? ¿Podemos controlar las emociones? ¿Podemos ser más inteligentes? ¿Podemos evitar las enfermedades? ¿Podemos tener más memoria? ¿Podemos actuar sobre los mecanismos del amor y del miedo? ¿Podemos prolongar la vida indefinidamente? ¿Nos adentramos ya en cambios eugenésicos? ¿Es posible detenerlos?

Muchas de estas posibilidades fueron soñadas por generaciones anteriores y ahora pueden ser materializadas, por lo que algunos autores sugieren que debemos tomar ya las riendas de nuestra evolución. Transhumanistas como Nick Bostrom y David Pearce concluyen, después de evaluar los posibles beneficios y peligros de las nuevas tecnologías, que es legítimo mejorar las capacidades humanas, tanto a nivel físico como psicológico o intelectual⁽³⁰⁾. En este caso, ¿serían los cambios orientados a la mejora psicológica e intelectual monopolizados exclusivamente por grupos económicos y no por toda la sociedad humana?

En el extremo opuesto tenemos a bioéticos como Francis Fukuyama⁽³¹⁾, George Annas, Loris Andrews, y Rosario Isasi⁽³²⁾, entre otros, que han propuesto que se tipifique la modificación genética heredable en humanos como “un crimen contra la humanidad”, equiparable a la tortura y el genocidio.

CONCLUSIONES

Nos encontramos al principio de la 4ª Revolución Tecnológica, que no se parece en nada a lo que la humanidad ha experimentado previamente, una revolución cuyas últimas consecuencias ni siquiera podemos imaginar.

Si valoramos los beneficios como así mismo los riesgos que pueden derivarse de la utilización de la técnica CRISPR-cas9, en lo que se refiere a las células somáticas no existen, en mi opinión, motivos para su prohibición. La ciencia debe, en el caso de las enfermedades monogénicas en células germinales, garantizar que su utilización aporte seguridad y beneficios. Esto no significa que estas técnicas puedan utilizarse sin ningún tipo de control, es necesario evitar modificaciones radicales en el genoma humano que acaben derivando en prácticas eugenésicas como las que postulan los transhumanistas. De llevarse a término sus propuestas, la condición humana podría ser transformada radicalmente y, en consecuencia, producirse la discriminación de parte de la sociedad. Hay investigadores que piensan que, traspasada la línea roja, ya no hay marcha atrás.

Como vemos, el potencial científico en manos del hombre es enorme, hasta el punto de poder planificar el futuro de la Humanidad. En mi opinión, estamos aún a tiempo de tomar decisiones a nivel global. Hemos de evitar los nacionalismos, las culturas y las religiones. Las instituciones científicas como las Academias, las Universidades y los centros de investigación han favorecido, y deben seguir haciéndolo, el uso de las nuevas tecnologías, como la IA y la edición del genoma del hombre, de una manera responsable. Solo así podremos elegir sabiamente un futuro que nos conduzca, junto con nuestros hijos y los hijos de nuestros hijos, a un mundo más feliz, por libre, justo y fraternal, que en el que hoy vivimos.

Gracias por su atención⁽³³⁾

Bibliografía

1. Harari, Y.N. 2014. *Sapiens. De animales a dioses. Breve historia de la humanidad*. DEBATE
2. Dear, P. 2008. *Revolutionizing the Sciences: European Knowledge and its Ambitions, 1500-1700* (inglés), Red Globe Press 2nd Edición, ISBN-13: 978-0230545168, ISBN-10: 0230545165 Editor; Edición: 2nd (16 de diciembre de 2008,) *La revolución de las ciencias*. - FiloSevilla2012 Esta edición ha sido traducida y publicada con licencia de Palgrave. Macmillan.
3. Schwab, K. 2016. *La cuarta revolución industrial*. World Economic Forum. ISBN: 9788499926940. Editorial Debate
4. <https://www.factoriadeingenieros.com/imprenta-de-gutenberg/>
5. <https://www.astromia.com/fotohistoria/heliocentrico.htm>
6. Poppick, L. 2017. *The Long, Winding Tale of Sperm Science... and why it's finally headed in the right direction*.
<https://www.smithsonianmag.com/science-nature/scientists-finally-unravel-mysteries-sperm-80963578/#ILdkH3YuErXRYhdV.99>
7. <https://es.wikipedia.org/wiki/Ilustraci%C3%B3n>
8. Andrés, Tirso de. 2002. *Homo cybersapiens: la inteligencia artificial y la humana* (1.ª edición). Pamplona: Ediciones Universidad de Navarra. ISBN 84-313-1982-8.
9. Dehaene, S. Lau, H., Kouider, S. 2007. *What is consciousness, and could machines have it?* Science . DOI: 10.1126/science.aan8871
10. Pichai, S. 2018. World Economic Forum Annual Meeting
11. Kurzweil, R. 1999. *The age of spiritual machines: when computers exceed human intelligence*. New York: Viking
12. Goertze, L, B, and Ikle, M. 2012. *Introduction. International Journal of*

- Machine Consciousness* Vol. 04, No. 01, pp. 1-3 Special Issue on Mind Uploading. <https://doi.org/10.1142/S1793843012020015>
13. Vinge, V. 1993, "*The coming technological singularity*", Whole Earth Review Winter issue. VISION-21 Symposium sponsored by NASA Lewis Research Center and the Ohio Aerospace Institute, March 30-31, 1993.
 14. Bostrom, N. 2016. *Superinteligencia. Caminos, peligros, estrategias*. Te-ell editorial, SL, 2016. ISBN 978-84-16511-05-01. Depósito legal: Z70-2016
 15. Trivedi, B.P. 2017. *Medicine's future?* Science. 358:436-440. doi: 0.1126/science.358.6362.436
 16. Fundación Instituto Roche. 2019. *Medicina Personalizada de Precisión en España: Mapa de Comunidades*. Nº de depósito legal: M-3437-2019
 17. <https://www.sebbm.es/revista/articulo.php?id=113&url=la-biologia-sintetica-como-fuente-de-vida-artificial>
 18. Isalan, M., Lemerle, C., Michalodimitrakakis, et al. 2008. *Evolvability and hierarchy in rewired bacterial gene networks*. Nature. 452:840-845. doi: 10.1038/nature06847.PMID: 18421347
 19. Chowdhury, S., Castro, S., Coker, C. et al. 2019. *Programmable bacteria induce durable tumor regression and systemic antitumor immunity*. Nat Med 25:1057-1063. doi: 10.1038/s41591-019-0498-z. Epub 2019 Jul 3.rogrammable
 20. Jackson, D.A., Symons, R.H and Berg, P. 1972. *Biochemical Method for Inserting New Genetic Information into DNA of Simian Virus 40: Circular SV40 DNA Molecules Containing Lambda Phage Genes and the Galactose Operon of Escherichia coli*. Proc Natl Acad Sci 69: 2904-2909; <https://doi.org/10.1073/pnas.69.10.2904>
 21. Goeddel, D.V., Kleid, D.G, Bolivar, F, et al. 1979. *Expression in Escherichia coli of chemically synthesized genes for human insulin*. Proc Natl Acad Sci U S A. 76:106-110. PMID:85300
 22. Doudna, J.A., Charpentier, E. 2014. Science. *Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9*. Nov 28;346(6213):1258096. doi: 10.1126/science.1258096. Review.

23. Travis, J. 2015. *Science*. 350, issue 6267
24. Anzalone, A.V., Randolph, P.B., Peyton, R.B., et al. 2019. *Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA*. *Nature* 576 :149-157. DOI: 10.1038/s41586-019-1711-4
25. DiCarlo, J.E., Mahajan, V.B., Tsang, S.H. 2018. *Gene therapy and genome surgery in the retina*. *J Clin Invest*. 128:2177-2188. doi: 10.1172/JCI120429. Epub 2018 Jun 1. Review PMID: 29856367
26. Alkharashi, M., Fulton, A.B. 2017. *Available Evidence on Leber Congenital Amaurosis and Gene Therapy*. *Semin Ophthalmol*. 32:14-21. doi: 10.1080/08820538.2016.1228383. Epub 2016 Sep 29. Review. PMID:27686653
27. Liang, P., Xu, Y., Zhang, X., et al. 2015. *CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes*. *Protein Cell*. 6:363-372. doi: 10.1007/s13238-015-0153-5. Epub 2015.
28. Kaiser, J. 2017. *A yellow light for embryo editing*. *Science* 355: 675 DOI: 10.1126/science.355.6326.675-b
29. Comité de España de Bioética, Campus de Chamartín del Instituto de Salud Carlos III. Pabellón 5, Avda. Monforte de Lemos, Madrid
30. Bostrom, N. 2005. *A history of transhumanist thought*. *Journal of Evolution and Technology*. <https://es.wikipedia.org/wiki/Transhumanismo>
31. Fukuyama, F. 2002, *Our posthuman future: consequences of the biotechnology revolution*. Farrar, Straus and Giroux
32. Annas, G., Andrews, L. and Isasi, R. 2002, "*Protecting the endangered human: toward an international treaty prohibiting cloning and inheritable alterations*", *American Journal of Law and Medicine* 28 (2&3):151-178.
33. El original de este trabajo ha sido completado en parte con retazos encontrados en la bibliografía y en la red.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

LA FARMACIA COMUNITARIA DEL SIGLO XXI: ASISTENCIAL, SOCIAL Y DIGITAL

ILMO. SR. DR. D. JESÚS AGUILAR SANTAMARÍA

Presidente del Consejo General
de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España

Leído el 23 de enero de 2020

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NUMERO

EXCMO. SR. DR. D. FERNANDO RIUS ALARCÓ

Excmos. e Ilmos. Señoras y Señores Académicos

Ilmas. Autoridades académicas y profesionales

Compañeros y amigos

Señoras y Señores

Ante todo, mi agradecimiento a los Señores Académicos de la AFCV, Institución esta que este mes de enero cumple un año, por permitirme llevar a cabo la presentación del nuevo académico D. Jesús Aguilar Santamaría. Es costumbre de las Academias y Reales Academias que la presentación de un nuevo Académico Correspondiente sea llevada a cabo por un Académico de Número. La Institución honra a mi persona como su portavoz a fin de presentar al nuevo académico, a través del justo reconocimiento de su gran mérito y tributarle el testimonio de admiración y amistad que su persona merece y me merece. Mi agradecimiento, en consecuencia, por algo que para mí resulta tan grato como emotivo.

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

D. Jesús Aguilar Santamaría nacido un 16 de septiembre, en la histórica y bella ciudad de Burgos; está casado y cuenta con tres hijos, fruto de su matrimonio. Aunque carece de antecedentes familiares, pronto sintió una sólida vocación por la farmacia que, con el tiempo, ha completado con un firme compromiso de servicio público. El resultado es una sólida experiencia, en la que se suma un amplio conocimiento de la industria farmacéutica así como de la realidad de la farmacia comunitaria.

Además, ha ejercido diversas responsabilidades en el ámbito de la política, donde ha sido, entre 2011 y 2015, procurador por la provincia de Burgos en las Cortes de Castilla y León, periodo en el que también ejerció como portavoz de Sanidad.

Su amplia visión de la farmacia, fruto de su experiencia profesional, y su inquietud por identificar problemas y proponer soluciones eficaces, que caracterizan su actividad política, confluyen en los puestos de representación de la profesión farmacéutica que ha ejercido durante la última década. Así, entre 2008 y 2015 fue Presidente del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Burgos y Presidente del Consejo de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de Castilla y León. Además, entre 2009 y 2015, fue Vicepresidente del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

Finalmente, en mayo de 2015 fue elegido Presidente del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, cargo para el que fue reelegido en mayo de 2018, y desde el que está pilotando una profunda renovación tanto de la institución como de la profesión.

Posiblemente existan algunas puntualizaciones que quizás no se conozcan y deba exponer, aunque sea consciente no deba extenderme, para cumplir con el protocolo establecido para tan importante Acto Académico.

Su extensa **formación académica** comienza con la Licenciatura en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid en 1985. Pos-

teriormente realiza el Programa de Desarrollo de Directivos, en el IESE de Madrid (1993-1995). Es Especialista en Análisis y Control de Medicamentos y Drogas por la Universidad Complutense de Madrid (2000). También Especialista en Farmacia Industrial y Galénica, por la Universidad Complutense de Madrid, (2000). En la Universitat de Valencia cursó el Master en Atención Farmacéutica, (2003). Master, por otra parte en Gerontología Social y Aplicada, en la Universidad de León, (2008). Es Diplomado en Sanidad, por la Escuela Nacional de Sanidad, (2009). Su formación universitaria contempla también su vinculación a la docencia como Profesor Asociado en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca. (Octubre 2004-marzo 2005).

Su **formación complementaria** viene reflejada por los más de cincuenta cursos realizados; entre otros hay que destacar los de dirección empresarial, calidad farmacéutica, producción de medicamentos, Farmacología y Farmacoterapia, así como de Farmacia Asistencial, siendo continua su participación en este sentido en diversos cursos sobre Atención Farmacéutica, centrados en el uso racional de determinados medicamentos, impartidos desde el Consejo General de Colegios de Farmacéuticos en los últimos diez años.

En el ámbito de **artículos, informes y publicaciones** cuenta con más de cuarenta presentaciones, posters en en nuestro país, entre otros en diversos Congresos Nacionales de Farmacéuticos Comunitarios así como de Atención Farmacéutica y otras presentaciones en el extranjero.

Su participación en **congresos, jornadas y simposios** queda reflejada por las cerca de trescientas **ponencias e intervenciones** dentro del ámbito profesional.

Su ya larga **actividad profesional** contempla vínculos con la administración: miembro del Consejo Asesor de la Ministra de Sanidad, Política Social y Bienestar Social (2015-2019); con la Agrupación Farmacéutica Europea PGEU, de la que fue Presidente y Tesorero (2016-2018) así como puestos de dirección y gestión en la industria farmacéutica, concretamente en los laboratorios farmacéuticos GlaxoSmithKline y otros del Grupo Glaxo.

Actualmente es **Presidente del Consejo General de Colegios**

Oficiales de Farmacéuticos, desde mayo de 2015 (reelegido en mayo de 2018). **Vocal del Comité de Profesiones del Sector Sanitario y Social del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social**, desde febrero de 2019. Es **Vicepresidente del Sistema Español de Verificación de Medicamentos SEVeM**, desde julio de 2016. **Vicepresidente del Sistema Integral de Gestión de Residuos SIGRE**, desde junio de 2015. **Vicesecretario de Unión Profesional**, desde abril de 2017. **Vocal del Comité Ejecutivo de la Agrupación Farmacéutica Europea (PGEU)**. **Miembro del Consejo de Administración de AMA**, desde mayo de 2017; **del Patronato de la Fundación AMA**, desde noviembre de 2015; **del Consejo Académico y Científico Asesor de la Universidad Isabel I**, desde 2017; **del Consejo Asesor de la Universidad CEU-San Pablo**, desde marzo de 2019. **Farmacéutico de farmacia comunitaria**, desde 2000.

Cuenta con distintos **premios y reconocimientos** recibidos desde diferentes Colegios Oficiales de Farmacéuticos, entre otros de Zaragoza, Burgos, Málaga, Cantabria, Salamanca, Valladolid etc. **Estrella de Oro a la Excelencia Profesional**, Instituto para la Excelencia Profesional (2018). **Premio Farmacéutico del año (2017)**, concedido por Correo Farmacéutico. **Medalla de Honor de la Fundación Bamberg (2017)**, **Medalla de Plata de Cofaran (2015)**, **Medalla de la Academia de Farmacia de Castilla y León (2011)**, entre otros.

En el apartado de **academias y sociedades científicas**, es **Académico Correspondiente de la Academia Iberoamericana de Farmacia** (enero 2019) así como **Académico Correspondiente de la Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia** (julio 2018).

Podría ser este un resumido recorrido a su ya larga trayectoria profesional. Actualmente, desde la Presidencia del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos asume la misión y responsabilidad de representar a la profesión farmacéutica en el ámbito nacional e internacional, promocionando los intereses de los farmacéuticos, facilitando su avance profesional en beneficio de la sociedad y proporcionando una oferta de servicios de máxima calidad. Estos objetivos bien podrían estar contemplados en los propios fines de esta AFCV según recogen sus estatutos publicados en el DOGV el pasado 28 de junio del 2018.

Cabe destacar que, según datos del propio Consejo General, más del 70% de los farmacéuticos colegiados desarrollan su actividad en oficinas de farmacia, que representa a la Farmacia Comunitaria Española, esto es, a la Farmacia de la atención primaria de salud, una Farmacia que ha sido reconocida por el Gobierno como Marca España. Una red de 52.000 farmacéuticos los que trabajan en las más de 22.000 farmacias de nuestro país, en las que cada día entran dos millones trescientas mil personas.

“Los farmacéuticos, tal y como expresaba nuestro nuevo Académico en su Discurso de Recepción el pasado 29 de enero del 2019 como Académico Correspondiente de la Academia Iberoamericana de Farmacia, estamos innovando y mejorando día a día, porque queremos ser los profesionales sanitarios que demanda la sociedad del siglo XXI, respondiendo a los intereses de la sociedad y a los nuevos retos sanitarios. Formamos parte de la sociedad y de la sanidad y desarrollamos una labor fundamental para el conjunto de la población, llegando al 99 % de la población, con una farmacia cada 2.000 habitantes. Además constituimos un sensor sanitario y social básico, y realizamos un servicio público de primera magnitud, la prestación farmacéutica, que en España se caracteriza por la equidad, calidad y cohesión en el acceso al medicamento”.

Actualmente la **atención farmacéutica** es una de las actividades digamos más gratificantes pero no gratificadas que el farmacéutico puede llevar a cabo desde su ejercicio profesional en la farmacia comunitaria e incluye *“la valoración de las necesidades relacionadas con la medicación de un individuo concreto y la provisión no solo de los medicamentos solicitados, sino también de los servicios necesarios para garantizar una terapia lo mas segura y eficaz posible”*. Si bien hasta el momento esta actividad no se recoge de modo oficial como una especialización farmacéutica sí que es cierto que desde hace cerca de dos décadas los planes de estudio de Farmacia incorporan la estancia programada en una oficina de farmacia o farmacia hospitalaria como una materia más que debe cursar de forma obligatoria el alumno antes de finalizar su licenciatura, ahora Grado. El número de publicaciones científicas, congresos, tesis doctorales y eventos científicos centrados en la farmacia comunitaria ha crecido exponencialmente en los últimos años, tal vez todo ello justificaría la necesidad de considerar esta activi-

dad como una nueva especialización farmacéutica.

Desde el propio Consejo se ofrecen las herramientas necesarias para facilitar una eficaz **atención farmacéutica** como es la **transformación digital del sector farmacéutico**, que incluye la **Tecnología e información sobre el medicamento**. En este sentido, la **Dispensación Electrónica** ya es una realidad en la práctica totalidad de las farmacias comunitarias. Por otra parte, la estrategia de transformación digital se estructura en torno a **Nodofarma**, una red de comunicaciones intercolegial, que actúa como plataforma de servicios tecnológicos. La edición anual del Bot Plus, el Centro de Información sobre Suministro de Medicamentos (CISMED) y la Investigación en farmacia asistencial son importantes aportaciones que el Consejo pone a disposición de la Farmacia Comunitaria. La implicación del Consejo en este sentido queda reflejada a través de los Programas llevados a cabo desde el mismo, concretamente el **Programa Adherencia MED**, programa de investigación para evaluar el Servicio de Adherencia terapéutica en pacientes con hipertensión arterial, asma o EPOC. Por otra parte, el **Programa conSIGUE**, Programa de investigación para evaluar el Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico a pacientes mayores, crónicos y polimedicados en las farmacias comunitarias. El **Programa Concilia Medicamentos: Concilia 2**, tiene como objetivo analizar las discrepancias entre los medicamentos prescritos a un paciente (antes y después de la hospitalización) y estimar el impacto de las intervenciones farmacéuticas. Estos Programas de investigación en farmacia asistencial muestran la sensibilización del Consejo al reconocimiento de la **atención farmacéutica** desde la Farmacia Comunitaria.

La AFCV se congratula y se enriquece hoy con la entrada de un nuevo e ilustre académico, cuya presentación he tenido el privilegio de llevar a cabo. Felicito a esta Institución por acoger hoy, en este acto, a D. Jesús Aguilar Santamaría, a quién con todo afecto damos un gran abrazo académico de bienvenida.

Muchas gracias.

He dicho.

DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE

LA FARMACIA COMUNITARIA
DEL SIGLO XXI: ASISTENCIAL,
SOCIAL Y DIGITAL

JESÚS AGUILAR SANTAMARÍA

ÍNDICE

	Pag.
1.- Introducción.....	65
2.- Innovación, conocimiento y humanización: claves de la transformación.....	67
3.- La Farmacia del siglo XXI: asistencial, social y digital.....	71
4.- Conclusiones.....	82

1.- INTRODUCCIÓN

Excmo. Sr. Presidente

Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos

Distinguidas autoridades académicas y profesionales

Señoras y señores

En primer lugar quiero expresar mi profundo agradecimiento a la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana por haberme propuesto como Académico Correspondiente. Es para mí una gran satisfacción y un gran honor entrar a formar parte de esta academia.

Quiero mostrar también mi gratitud a todos los compañeros farmacéuticos con los que he crecido profesional y personalmente a lo largo de estos años en la Organización Farmacéutica Colegial; tanto en Castilla y León – donde comencé en la presidencia del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Burgos y del Consejo de Colegios Profesionales de Castilla y León – como en el conjunto de España – consejeros de Pleno, presidentes de Colegios Oficiales de Farmacéuticos y Consejos Autonómicos, vocales nacionales, etc.

Mi gratitud especial a mi familia, a mi mujer y a mis hijos, por entender mi pasión por la Farmacia y por la defensa de mi Profesión. Una Profesión que cuenta con más de 800 años de historia, y que ha evolucionado a lo largo de los siglos adaptándose a la realidad social, económica, cultural y sanitaria de cada momento.

En la actualidad, la Farmacia Comunitaria está inmersa en un proceso evolutivo que da respuesta a las necesidades sanitarias de los pacientes, lo que supone un avance asistencial mediante la provisión de Servicios Profesionales Farmacéuticos (SPF). Servicios ofrecidos por el farmacéutico comunitario, centrados en el paciente, que mejoran el conocimiento, la adherencia y el resultado del uso de los medicamentos, generando así ahorros al sistema sanitario.

Los farmacéuticos somos un referente sanitario para la población y contribuimos a la corresponsabilidad de los pacientes con su enfermedad, mejorando su conocimiento sobre los medicamentos, evitando un consumo innecesario y favoreciendo un uso responsable. También desarrollamos un gran trabajo en la salud pública, en la promoción de la salud y en la prevención de enfermedades. Porque como miembros colaboradores del equipo de salud tenemos un papel sanitario fundamental, en el marco de nuestras competencias, como contempla la legislación y promueven los organismos europeos e internacionales.

En paralelo, la revolución tecnológica está planteando nuevos retos, con oportunidades y amenazas en los distintos ámbitos, también en el sanitario y, por supuesto, en el farmacéutico. La transformación digital nos va a permitir una mayor eficiencia y precisión en la actuación profesional, respondiendo a las demandas y expectativas de la población.

Hemos cambiado ya la forma de relacionarnos y la de acceder a los servicios que precisamos, una revolución social en un mundo global y digital.

2.- INNOVACIÓN, CONOCIMIENTO Y HUMANIZACIÓN: CLAVES DE LA TRANSFORMACIÓN

La pirámide de población de España continúa su proceso de envejecimiento. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística casi 9 millones de personas en España son mayores de 65 años, un 19% de los ciudadanos. Además, sigue creciendo en mayor medida la proporción de octogenarios, que representan ya el 6,1% de toda la población. Según la proyección del INE, en 2068 podría haber más de 14 millones de personas mayores de 65 años, lo que representará el 29,4% del total de una población. Unos datos que se unen al proceso de despoblación. Entre 2001 y 2018 el 63,2% de los municipios españoles ha reducido su población.

Este giro en la pirámide poblacional plantea grandes retos laborales, económicos, sociales y sanitarios. Desde la perspectiva del sistema sanitario, se ha escrito mucho sobre la necesidad de un cambio de paradigma, una transformación necesaria de un enfoque de paciente agudo a paciente crónico y pluripatológico. Una asistencia sanitaria centrada en el paciente y en sus necesidades, en la que el sistema sanitario gira en torno a él. Una transformación que requiere avanzar en nuevas formas de trabajo fomentando modelos colaborativos entre los profesionales sanitarios que favorezcan la coordinación asistencial y la integración clínica.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de la Declaración de Alma Ata, ya señalaba en 1978 la necesidad de un modelo sanitario basado en la atención primaria de la salud. Cuarenta años más tarde sigue vigente esta recomendación. El 28 de octubre de 2018 la Declaración de Astaná volvió a señalar que el camino para alcanzar la cobertura sanitaria universal es fortalecer los sistemas de atención primaria. Esta declaración refleja la obligación de los países, las comunidades y los sistemas sanitarios de velar por la salud de las personas mediante una atención primaria de la salud sostenible, en la que la red

de farmacias son un nivel asistencial importante dentro de la atención primaria de salud.

El aumento en la esperanza de vida experimentado en las últimas décadas lleva asociado un avance de la cronicidad y un incremento en la demanda de servicios sanitarios y medicamentos. En la actualidad, la cronicidad genera el 80% de las consultas de atención primaria, el 60% de los ingresos hospitalarios y suponen un 75% del gasto sanitario total.

En todo este contexto, innovación, conocimiento y humanización son tres ejes claves para la transformación.

2.1) Innovación tecnológica: hacia la transformación sanitaria digital

La revolución tecnológica está planteando nuevos retos y nuevos horizontes en todos los ámbitos y también en el sanitario. Nos encontramos en una era de profunda transformación. Los cambios son de tal calado que nos permitirán conocer un mundo diferente al que hoy conocemos en todas las esferas: economía, empresa, sociedad, política, medioambiente, cultura, energía, educación, entretenimiento y, por supuesto, salud.

Proporcionar al paciente una atención sanitaria integral, de calidad y eficiente puede ser una realidad si se aprovechan las posibilidades que ofrece esta transformación. La prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del paciente están cambiando gracias a la capacidad disruptiva de tecnologías como la Inteligencia Artificial, la secuenciación del genoma, la telemedicina, la realidad virtual o aumentada, la robótica, la impresión 3D o los wearables, entre otras.

Ya en 2005⁽¹⁾ la Organización Mundial de la Salud puso de manifiesto el potencial de la sanidad electrónica para fortalecer los sistemas de salud y mejorar la calidad, la seguridad y el acceso a la atención, y

1 Organización Mundial de la Salud. *Cibersalud* [Internet]. 58ª. Asamblea Mundial de la Salud; del 16 al 25 de mayo del 2005; Ginebra (Suiza). Resolución WHA58.28. http://apps.who.int/gb/ebwba/pdf_files/WHA58-REC1/A58_2005_REC1-sp.pdf

alentó a los estados a que adoptasen medidas para su incorporación. La utilización de las TIC es imprescindible para afrontar los retos más acuciantes de la primera mitad del siglo XXI en materia de salud: tratamiento de enfermedades crónicas, envejecimiento de la población, dependencia, multimorbilidad, prevención y promoción de la salud, sostenibilidad y eficacia de los sistemas sanitarios, etc.

Además, con el uso de las nuevas tecnologías se podrá avanzar en la atención integral del paciente, no solo en lo que se refiere a su asistencia sanitaria, sino también en la sociosanitaria.

2.2) Conocimiento: hacia la medicina personalizada

El avance de la genómica y la farmacogenética son la base de la medicina personalizada y de los tratamientos diana. Una innovación en el tratamiento de las enfermedades que es otro de los grandes retos de la Sanidad y que debe abordarse por los sistemas sanitarios para que el acceso a las mismas sea sostenible y equitativo.

Las tendencias en el desarrollo e incorporación de nuevos medicamentos están en línea con el enfoque de una medicina cada vez más personalizada, utilizando guías moleculares o marcadores biológicos específicos, de tipo genético, fisiológico o de otro tipo. Para ello, los anticuerpos monoclonales y los fármacos de terapia celular están siendo objeto de un notable incremento en las autorizaciones en la Agencia Europea de Medicamentos.

El crecimiento del gasto en medicamentos debido a nuevos fármacos innovadores de alto coste crea desafíos financieros para los sistemas de salud, que requieren modelos de financiación novedosos.

2.3) Humanización: una asistencia centrada en el paciente

La humanización de la sanidad es otro concepto importante en esta contextualización, una asistencia sanitaria centrada en la persona y en el abordaje integral. Se define la humanización como “la aproximación del sistema sanitario al paciente en una vertiente de calidad humana, potenciando la empatía y el abordaje integral. El paciente es la

razón de ser del sistema sanitario y sus profesionales, y debe ser tratado como un ser humano, no como una enfermedad”. Una aproximación que necesita de colaboración multidisciplinar en todos los ámbitos del sistema sanitario.

Los farmacéuticos comunitarios, como primer nivel de la atención primaria de salud, estamos integrados en la comunidad y conocemos a nuestros pacientes, a sus familiares, sus problemas de salud y los del día a día, lo que nos permite asegurar que tenemos en nuestro ADN la humanización de la atención sanitaria.

3.- LA FARMACIA DEL SIGLO XXI: ASISTENCIAL, SOCIAL Y DIGITAL

Tras este contexto de la situación actual y la transformación que vamos a vivir en los próximos años ¿cuál es el papel de la Farmacia Comunitaria en España?

Los farmacéuticos creemos en nuestro trabajo, en nuestra constante vocación de servicio público y en nuestro compromiso con los pacientes y con la sociedad. Un compromiso que tiene su reflejo en los tres ejes en los que hemos centrado la estrategia profesional “Somos Farmacéuticos”, propuesta por el Consejo General: Somos Asistenciales, Somos Sociales y Somos Digitales.

3.1) Somos Asistenciales

El medicamento ha dejado de ser fin en sí mismo, para convertirse en una herramienta farmacológica con la que lograr los mejores resultados terapéuticos. Una evolución en la que el farmacéutico tiene ahora como objetivo el paciente y la mejora de sus resultados en salud. El cambio hacia una farmacia más asistencial es una tendencia internacional, una orientación del farmacéutico comunitario a la prestación de servicios centrados en el paciente. Atendemos las necesidades de los pacientes en relación a los medicamentos que utilizan, ayudándoles al correcto proceso de uso seguro, efectivo, eficiente y responsable, implicándonos por tanto en la consecución de resultados en salud. Un compromiso con la salud de los pacientes para conseguir resultados, en coordinación con el resto de profesionales sanitarios en una práctica colaborativa multidisciplinar.

En España las farmacias son establecimientos sanitarios integrados en el Sistema Nacional de Salud, que garantizan la accesibilidad al medicamento y proporcionan Atención Farmacéutica y uso racional de los medicamentos a través de actuaciones y Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales para mejorar la Salud Pública y el uso responsable de medicamentos.

Somos un referente internacional por la amplia red de farmacias, distribuidas por todo el territorio, llegando al 99% de la población en su lugar de residencia, y por la profesionalidad de los farmacéuticos que trabajan en ella, profesionales sanitarios que son independientes, en cuya actuación profesional prevalece el criterio sanitario.

Una red asistencial de 22.000 farmacias, con 52.000 farmacéuticos que realizan un servicio público de primera magnitud, como es la prestación farmacéutica y constituyen la puerta de entrada al Sistema Sanitario, con un enorme potencial sanitario.

En este avance profesional, el Consejo General – consciente de la necesidad de aportar evidencia científica a este proceso – lleva más de una década promoviendo estudios que demuestren el potencial de conseguir una mejora en el proceso y resultado del uso de los medicamentos.

La investigación en Farmacia Comunitaria ha sido, por tanto, una de las líneas de trabajo impulsadas desde el Consejo General y los Colegios de Farmacéuticos de la mano de diversas universidades, con el objetivo de demostrar el valor asistencial de la intervención del farmacéutico comunitario tanto en la mejora de resultados en salud, como en la eficiencia de los mismos en términos económicos. En los últimos años hemos reforzado esta línea de trabajo con el fin de que las administraciones sanitarias dispongan de evidencia científica y datos sobre la eficiencia de los servicios profesionales, y cómo puede contribuir a la necesaria sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.

El programa más ambicioso en este ámbito ha sido **conSIGUE**, que ha contado con tres fases desarrolladas entre 2009 a 2018. Se trata de una profunda investigación en el Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico, en la que han participado 400 farmacias y 600 farmacéuticos de 17 provincias, con más de 2.800 pacientes mayores, cróni-

cos y polimedicados. Los resultados desvelaron que la intervención del farmacéutico ofreciendo este Servicio podría generar un ahorro al sistema sanitario de hasta 2.272 millones de euros, gracias, entre otros, a la reducción en un 53% de visitas a urgencias y un 60% de ingresos hospitalarios.

DESARROLLO DEL PROGRAMA

Primera fase: 2009-2013 (conSIGUE Impacto)

- Objetivo: **evaluar el impacto** del Servicio sobre **resultados en salud** (clínicos, económicos y humanísticos).
- Participaron 250 farmacéuticos de los **Colegios Oficiales de Farmacéuticos de Gipuzkoa, Granada, Las Palmas y Santa Cruz de Tenerife**; que ofrecieron el Servicio a **1.403 pacientes** desde **178 farmacias** comunitarias.
- El trabajo de campo, en condiciones muy controladas, duró **6 meses** con grupo intervención y control.

Segunda fase: 2013-2016 (conSIGUE Implantación)

- Objetivo: **desarrollar y evaluar** un programa de implantación de Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales (SPFA) que permita **optimizar la implantación y sostenibilidad** de los mismos en la farmacia.
- Participaron 222 farmacéuticos de los Colegios Oficiales de Farmacéuticos de **A Coruña, Albacete, Ciudad Real, Córdoba, Gipuzkoa, Granada, Guadalajara, Huelva, Las Palmas, Santa Cruz de Tenerife y Valencia**; que ofrecieron el Servicio a **862 pacientes** desde **135 farmacias**.
- El trabajo de campo duró **12 meses** con la ayuda del Formador Colegial (FoCo).

Tercera fase: 2016-2018 (conSIGUE Generalización de la Implantación)

- En esta ocasión, como novedad, se diseñó, desarrolló y probó un **Cuaderno Electrónico de Recogida de Datos (eCRD)** para los FoCo y otro para los farmacéuticos prestadores (FP).
- Participaron 133 farmacéuticos de los Colegios Oficiales de Farmacéuticos de **Cáceres, Cantabria, León, Murcia, Toledo y Zaragoza**; que ofrecieron el Servicio a **551 pacientes** desde **86 farmacias**.
- El trabajo de campo duró **12 meses** con la ayuda del FoCo más otros tres sin la misma.



La reducción de los ingresos hospitalarios generaría un ahorro de 1.629 millones de euros, la de visitas a urgencias 340 millones y la disminución de los medicamentos 303 millones. Además, el Seguimiento Farmacoterapéutico permite elevar la calidad de vida percibida del paciente en 6,74 puntos, lo que se estima generaría un beneficio asociado de 2.108 millones de euros (AVAC).

De los datos recogidos durante el programa se desprende que la intervención del farmacéutico realizando el Seguimiento Farmacoterapéutico conseguía reducir en un 54,1% los problemas de salud no controlado, en un 53,1% los pacientes que acudieron a urgencias, en un 59,8% los que fueron hospitalizados, además de una reducción media de 0,39 medicamentos.

Por tanto, está sobradamente demostrado que el SFT aporta eficacia al paciente y eficiencia al sistema. Eficacia, mediante un adecuado proceso de uso de sus medicamentos y favoreciendo así los resultados deseados. Eficiencia, al evitar costes innecesarios relacionados con un mal uso de los medicamentos, como son los derivados de las visitas a urgencias o de los ingresos hospitalarios, optimizando así la gestión de los recursos públicos.

Otro servicio en el que se ha llevado a cabo un importante estudio de investigación fue en la adherencia a los tratamientos. Sabemos que la falta de adherencia a los tratamientos es uno de los grandes problemas actuales de los sistemas sanitarios. Según la Organización Mundial de la Salud, un 50% de los pacientes crónicos no toma los medicamentos como fueron prescritos.

Además, se estima que la no adherencia contribuye a unas 200.000 muertes prematuras cada año en Europa, con un coste para el sistema sanitario de 125.000 millones de euros. En España, la falta de adherencia genera un gasto de unos 11.250 millones anuales y 18.400 muertes relacionadas con esta causa. Estos datos ponen de relieve la magnitud del problema sanitario que supone esta falta de adherencia, al que la Farmacia puede contribuir a dar una respuesta eficiente a través de sus servicios asistenciales.

Para valorar cómo puede contribuir el farmacéutico a mejorar la adherencia - en los tratamientos en los pacientes mayores, crónicos, polimedicados e incumplidores - el Consejo General impulsó ya en 2013 un programa que formó parte del Partenariado de la Comisión Europea para el Envejecimiento Activo.

Entre 2017 y 2018 se desarrolló la investigación del proyecto AdherenciaMED en dos fases. En la primera se midió el impacto clínico, económico y humanístico del Servicio de Adherencia y participaron 138

farmacéuticos de 98 farmacias en seis provincias, con 1.186 pacientes. En la segunda fase, de implantación, el objetivo fue desarrollar y evaluar el programa de implantación del servicio con 127 farmacéuticos de 90 farmacias y 850 pacientes.

Los resultados han desvelado que la intervención del farmacéutico consigue un impacto positivo en el control clínico de las enfermedades, con porcentajes del 30% en el control del asma, 22% en la EPOC y 13% en Hipertensión Arterial. Desde un punto de vista económico, el servicio ha confirmado su coste-efectividad, al generar un incremento de la calidad de vida de los pacientes con costes adicionales bajos. Así por cada euro invertido por las administraciones sanitarias se podría obtener un beneficio social de 38 euros por paciente en seis meses.

DESARROLLO DEL PROYECTO

Fase Impacto: Octubre 2017- Abril 2018

- El objetivo de esta fase fue **diseñar y evaluar el impacto clínico, económico y humanístico** de un Servicio de Adherencia Terapéutica (grupo intervención) en comparación con la atención habitual (grupo control).
- Participaron **138 farmacéuticos de 98 Farmacias Comunitarias** de los Colegios Oficiales de Farmacéuticos de **A Coruña, Albacete, Ciudad Real, Guadalajara, Santa Cruz de Tenerife y Soria**.
- Se incluyeron en el estudio **1.186 pacientes** (633 grupo intervención y 553 grupo control), de los cuales el 42,3% fueron pacientes con HTA, 32,5% con asma y 25,2% con EPOC.
- El trabajo de campo, en condiciones controladas, duró **6 meses** con grupo intervención y control y contó con la facilitación del Formador Colegial (FoCo).

Fase Implantación: Mayo - Octubre 2018

- El objetivo de esta segunda fase fue **desarrollar y evaluar un programa de implantación** del Servicio de Adherencia Terapéutica diseñado en la anterior fase Impacto.
- Participaron **127 farmacéuticos de 90 Farmacias Comunitarias** de los mismos Colegios Oficiales de Farmacéuticos de **A Coruña, Albacete, Ciudad Real, Guadalajara, Santa Cruz de Tenerife y Soria**.
- Se incluyeron en el Servicio **850 pacientes**, de los cuales el 51% fueron pacientes con HTA, 27% con asma y 22% con EPOC.
- El trabajo de campo duró **6 meses** y contó con la facilitación del FoCo.



Por último, un tercer servicio es el de Conciliación de la Medicación. La aparición de efectos adversos y de problemas asociados a la falta de efectividad de los tratamientos son muy frecuentes durante las transiciones asistenciales entre hospitalaria y primaria por las que trascurren los pacientes. Esto suele ser debido a los errores de medicación provocados por los cambios en la medicación durante la estancia hospitalaria, la participación de diferentes profesionales en el cuidado del paciente y la inadecuada documentación y transferencia de información entre ellos.

La Conciliación de la Medicación es un servicio profesional en el que el farmacéutico realiza una comparación sistemática y protocolizada de la lista de medicamentos utilizados por el paciente, antes y después de una transición entre niveles asistenciales, con el objetivo de asegurar la necesidad, efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico.

Los resultados obtenidos en Concilia Medicamentos mostraron que en el 87,5% de los pacientes se identificó algún tipo de discrepancia. Este estudio, en el que han colaborado por primera vez farmacéuticos comunitarios, de atención primaria y de hospital, ha demostrado que la práctica colaborativa tanto multidisciplinar como entre farmacéuticos de diferentes niveles asistenciales es fundamental para conseguir los objetivos de la mejora de la salud de los pacientes y la eficiencia del sistema sanitaria.

El primer estudio se llevó a cabo en Avilés, Granada y Salamanca, y en él participaron 70 farmacéuticos comunitarios de 30 farmacias, 17 farmacéuticos de hospital de tres servicios hospitalarios y tres farmacéuticos de atención primaria, con datos de 120 pacientes.

Actualmente se está desarrollando la segunda fase de esta investigación con más de 400 pacientes, 255 farmacias, 500 farmacéuticos y 9 hospitales. La investigación se está desarrollando, con la colaboración de los Colegios de Farmacéuticos, en Castellón, Guadalajara, Huelva, Las Palmas, León, Pontevedra, Santa Cruz de Tenerife y Valencia.

En todos los proyectos de investigación en servicios profesionales farmacéuticos se ha contado con diversas universidades y con la

colaboración fundamental de Laboratorios CINFA.

Otro programa importante en el ámbito de Farmacia Asistencial es **HazFarma**, que surgió para dar continuidad al Plan Estratégico de Atención Farmacéutica, manteniendo los pilares que contribuyeron a su éxito y aportando un nuevo salto cualitativo y cuantitativo. Los objetivos de esta iniciativa son:

- Comprometerse con la sociedad y el paciente.
- Protocolizar y formar en servicios.
- Proporcionar una asistencia sanitaria de calidad.
- Promover la práctica colaborativa.
- Valorar el trabajo del farmacéutico para obtener resultados en salud.
- Llegar a todos los profesionales sanitarios, a las administraciones y a la sociedad.

La primer acción que se llevó a cabo en el marco de Hazfarma fue la llamada *Aspira* – entre 2014 y 2015 – en la que se fomentó el conocimiento de los pacientes sobre cómo se usan correctamente los inhaladores y la importancia de la adherencia al tratamiento. El porcentaje de pacientes con control del asma (medido mediante el cuestionario ACT) aumentó con la intervención del farmacéutico hasta un 75 % respecto al 35 % al inicio del estudio.

Posteriormente, entre 2015 y 2016, se puso en marcha una acción formativa en el marco de HazFarma, enfocada a la identificación y comunicación de los posibles efectos adversos en antidiabéticos orales de última generación. El abordaje de la enfermedad de Alzheimer en la Farmacia Comunitaria fue el tema en el que se centró la tercera actividad de este plan, denominada *enMENTE*, con 288 farmacias, 326 pacientes y 456 cuidadores. El 80% de los cuidadores consideraron que la intervención del farmacéutico le había ayudado mucho o bastante con el tratamiento y con los cuidados de la persona con Alzheimer a su cargo.

Durante 2018 se llevó a cabo la acción: “**Salud en la mujer adulta**”. En los casos de Dispensación de Terapia Hormonal Sustitutiva (THS), el 62 % de las registradas fueron tratamientos de inicio. Cabe destacar que el 54,5 % no sabía para qué era el medicamento que le iban a dispensar y el 63,9 % no sabía utilizarlo.

Y una última acción llamada **ÉXXITO** y centrada en el abordaje de los problemas de salud más prevalentes actualmente en niños y jóvenes como: el trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), la adicción a las nuevas tecnologías, los trastornos de la conducta alimentaria o alergias e intolerancias alimentarias.

Porque los servicios relacionados con la Salud Comunitaria responden también a la misión del farmacéutico, en cuanto a su colaboración en la promoción de la salud y prevención de la enfermedad.

Un importante ejemplo es el cribado de cáncer de colon y recto que se lleva a cabo en 1.713 farmacias de Cataluña desde hace diez años. Un servicio que también se está desarrollando en farmacias de Murcia y Baleares.

La determinación de parámetros clínicos, medidas antropométricas, la educación sanitaria, la promoción de la salud, etc. son también servicios en el ámbito de la Salud Comunitaria, con los que el farmacéutico puede contribuir a mejorar los años de vida saludable, reduciendo junto con los pacientes factores de riesgo asociados a la enfermedad.

Además, en 2019 arrancamos una iniciativa que será crucial para el avance de la Farmacia Asistencial en España. Se trata del proyecto **Mi Farmacia Asistencial**, un servicio con el que queremos poner en red a las más de 22.000 farmacias para mejorar los resultados de la farmacoterapia.

Con este sistema los farmacéuticos realizamos un registro sencillo y homogéneo de toda la medicación – con receta del sistema, con receta privada o de autocuidado – y el ciudadano puede acceder a su información sobre los medicamentos desde cualquier farmacia adherida.

Un trabajo que extenderemos a toda la Comunidad de Aragón, como paso previo a la generalización en toda la red.

Porque los pacientes nos están demandando que nos involucremos más y más en la asistencia farmacéutica.

3.2) Somos Sociales

Los farmacéuticos comunitarios constituimos un sensor social básico, personas de confianza a las que acudimos a consultar nuestros problemas de salud, con las que existe un trato directo y cercano, y que son profesionales sanitarios, uno de los mejores valorados por los ciudadanos.

Creemos, por tanto, y así lo hemos visto en las acciones que más adelante detallaré, que el farmacéutico y la farmacia pueden desempeñar una importante labor tanto desde la perspectiva sanitaria como social, en colaboración con el resto de agentes.

Somos sociales, porque estamos dentro de la comunidad, de la sociedad. Somos los principales defensores de los derechos de los ciudadanos en torno a su medicación, y contamos con una Agenda Social y Sanitaria alineada a los 17 Objetivos de Desarrollo Sostenible de Naciones Unidas.

Un Agenda en la que la Farmacia se ofrece como aliada para afrontar los grandes desafíos de nuestro país: el envejecimiento, la despoblación, la humanización de la atención sanitaria o la transformación digital.

En este eje social de la Farmacia hemos desarrollado numerosas acciones de la mano de los pacientes con la Fundación de ELA, con la de Parkinson, con GEPAC, con la Federación de Diabetes, con CESIDA y el LGTBI, entre otras muchas. Porque estamos firmemente convencidos de que los farmacéuticos somos aliados esenciales para desarrollar políticas sociales en la comunidad, en colaboración y coordinación por supuesto con los diferentes agentes sociales.

3.3) Somos Digitales

Si por algo se caracteriza la Farmacia Comunitaria en España es porque siempre ha sido pionera en la aplicación de las nuevas tecnologías a su ejercicio, gracias al apoyo e impulso de la Organización Farmacéutica Colegial.

En los últimos años hemos hecho una fuerte apuesta por la transformación digital de la Farmacia, por la conversión de la red de farmacias en farmacias en red. Estamos liderando una transformación digital que nos está permitiendo dotar de un gran valor al conjunto de la profesión.

Para ello nos hemos dotado de una plataforma – **Nodofarma** - que nos permite ofrecer servicios en red, y conseguir datos globales desde las farmacias, que nos consolidan como un referente en el Sistema Sanitario. Tenemos un gran valor sanitario - por nuestra profesionalidad, talento, conocimiento y cercanía - pero tenemos que hacer valer nuestra misión en el contexto actual de transformación.

Nodofarma es el soporte de los diferentes proyectos tecnológicos de la Organización Farmacéutica Colegial, consiguiendo desarrollar un gran nodo de salud que nos permite trabajar en red compartiendo información, formación, experiencias, proyectos de investigación y Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales.

Un ejemplo de éxito en los últimos años ha sido el Centro de Información sobre Suministro de Medicamentos (CISMED), un sistema en el que con datos reales de 8.600 farmacias podemos conocer los problemas de suministro de medicamentos y realizar una importante labor preventiva.

Esta herramienta nos ha permitido poner de manifiesto la magnitud del problema e insistir, tanto con el Ministerio de Sanidad como con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en la necesidad de abordarlo de una manera estructural.

Aprovechando las tecnologías estamos avanzando en la seguridad de los pacientes. La Receta Electrónica del SNS en España ha sido uno de los proyectos tecnológicos sanitarios más determinantes en los últimos años dentro de la Agenda Digital. En la actualidad el 100% de las farmacias dispensan ya la receta electrónica pública en España, un sistema que ha mejorado la comunicación entre médicos y farmacéuticos.

Ahora estamos impulsando la receta electrónica de Muface en Cantabria, Aragón, Extremadura y Asturias. También en el ámbito privado, con la validación de la receta médica papel y con la receta médica privada electrónica. Un trabajo en el que vamos de la mano las profesiones sanitarias (con los Consejos Generales de Médicos, Odontólogos y Podólogos) y con la Fundación IDIS.

Además, en 2019 conseguimos otro hito muy importante: actuar como red tangible con la puesta en marcha el 9 de febrero de SEVEM y Nodofarma Verificación, lo que ha permitido a España ser pionera en Europa y contar con el mayor nivel de cumplimiento de la normativa antifalsificación.

4.- CONCLUSIONES

En España, la Farmacia Comunitaria es la Farmacia de la atención primaria de salud, una red de más de 52.000 farmacéuticos que trabajan en las más de 22.000 farmacias de nuestro país, en las que cada día entran dos millones trecientas mil personas.

Los farmacéuticos estamos innovando y mejorando día a día, porque queremos ser los profesionales sanitarios que demanda la sociedad del siglo XXI, respondiendo a los intereses de la sociedad y a los nuevos retos sanitarios.

Formamos parte de la sociedad y de la sanidad, y desarrollamos una labor fundamental para el conjunto de la población, llegando al 99% de la población, con una farmacia cada 2.000 habitantes. Además constituimos un sensor sanitario y social básico, y realizamos un servicio público de primera magnitud, la prestación farmacéutica, que en España se caracteriza por la equidad, calidad y cohesión en el acceso al medicamento.

Profesionalidad, innovación y, por supuesto, sostenibilidad son los principios sobre los que asentamos el futuro de la Farmacia. Porque con la suma de ellos, de la mano de los pacientes y con el apoyo de las autoridades sanitarias, estamos aportando al sistema sanitario lo mejor de nosotros mismos.

Una Farmacia eficaz para los pacientes y eficiente para el Sistema Nacional de salud, implicada en la mejora de la salud de la población que, en coordinación con el resto de estructuras del sistema, está avanzando en la mejora social y sanitaria.

Muchas gracias



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

EL FLÚOR EN QUÍMICA MÉDICA: APLICACIONES

ILMO. SR. DR. D. SANTOS FUSTERO LARDIÉS

Leído el 28 de enero de 2020

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

ILMO. SR. D. AGUSTÍN LLOPIS GONZÁLEZ

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana,

Illmos. Señores Académicos,

Autoridades presentes,

Familiares, compañeros, amigos

Señoras y Señores

La recepción de un nuevo académico es siempre un acto de especial relieve y uno de los más importantes entre los muchos que desarrolla la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana. Es costumbre de las Academias y Reales Academias que el discurso de ingreso de los nuevos Académicos Correspondientes lo lleve a cabo un Académico de Número, y en este sentido quiero que mis primeras palabras sean de agradecimiento a los Excmos e Ilmos. Señores Académicos de Farmacia de la Comunidad Valenciana por brindarme la oportunidad de proceder en este sentido con el nuevo académico D. Santos Fustero Lardiés.

Santos Fustero nació en Aínsa (Huesca) en 1949. Estudió Química en la Universidad de Zaragoza donde obtuvo la licenciatura en Ciencias Químicas en 1972. En esta misma Universidad inició sus estudios de Doctorado bajo la supervisión de los Profesores José Barluenga y Vicente Gotor, alcanzando el Título de Doctor en 1975. El trabajo de su Tesis Doctoral estaba centrado en el campo de la Química Heterocíclica. Ese mismo año se trasladó a la universidad de Oviedo donde ejerció como profesor adjunto y agregado interino en los cursos 1975-77. Entre 1977 y 1979 efectuó una estancia post-doctoral en el Instituto Max-Planck für Kohlenforschung en Mülheim an der Ruhr (Alemania) donde investigó en el campo de la Química Organometálica. En 1983 ganó, por oposición, la plaza de Profesor Adjunto de Química Orgánica en la Universidad de Oviedo. Continuó su investigación en dicha universidad hasta el año 1990 en el que obtuvo la cátedra de Química Orgánica y Farmacéutica en la Universidad de Valencia, e inició una nueva línea de investigación en el campo de los Compuestos Organofluorados. En el año 2005 se estableció un Convenio de Colaboración entre la Universitat de València-Estudi General (UEVG) y el Centro de Investigación “Príncipe Felipe” (CIPF), dependiente de la Consejería de Sanidad, para la creación de una Unidad Mixta de Investigación integrada por los miembros del grupo de la UVEG y los del Laboratorio de Moléculas Orgánicas del CIPF. Hasta finales de 2019 compartió su labor docente e investigadora entre este Centro y el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia.

De 1972 a 2019 ha impartido docencia en la licenciatura de química, cursos de doctorado y máster en las universidades de Zaragoza, Oviedo y Valencia y de las asignaturas de “*química farmacéutica, síntesis industrial de fármacos y química orgánica general*” en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia.

Durante las dos últimas décadas su principal línea de investigación se ha dirigido a la puesta a punto de nuevas metodologías para la *síntesis de compuestos fluorados de importancia farmacológica*, utilizando métodos de fluoración selectiva y otras estrategias sintéticas basadas en el uso de “*building blocks*” fluorados. Su experiencia en este campo mereció la atención del sector industrial, lo que se materializó en la financiación pública de proyectos de investigación I+D+i a través del IMPIVA y la firma de contratos con diversas empresas: Medichem (Ge-

rona), ECOZONO, Durviz S. L. y AFRASA S.A. (Valencia) y Astur Pharma S.A. (Asturias). Esto permitió contactar con la problemática industrial y adquirir experiencia en este sector.

Posteriormente su labor investigadora se centró en otros campos: la *síntesis fluorosa*, *síntesis asimétrica* y *organocatálisis*. Su estancia en el CIPF le permitió además interaccionar con grupos de biomedicina, lo que se tradujo en nuevas colaboraciones con empresas, entre las que destacan los convenios firmados con las multinacionales Jansen-Cilag (CIPF) y Eli Lilly (UVEG).

Esta actividad investigadora se ha visto refrendada, con la dirección, hasta el momento, de 38 tesis doctorales, la publicación de varios capítulos de libro y más de 260 artículos en revistas científicas reconocidas internacionalmente. Además, el grupo que dirige ha presentado diez solicitudes de patente relacionadas fundamentalmente con la investigación del cáncer, VIH y Alzheimer.

Desde 1990 ha participado como investigador principal en más de 35 proyectos de investigación de convocatoria pública financiados por los diferentes ministerios de educación del Estado Español y de la Generalitat Valenciana entre los que destacan en esta última el Proyecto PROMETEO durante 8 años.

También fue coordinador del área de química durante los años 1999 y 2000 en el proyecto “*Aplicaciones Tecnológicas de la Universitat de València de interés para la Empresa Valenciana (Proyecto PROITEC Promoción para la Innovación Tecnológica)*” y organizador (*chairman*) de varios *workshop* (en siete ocasiones) dentro del programa Prometeo y del congreso internacional “*3rd International Symposium on Organofluorine Compounds in Biomedical, Materials and Agricultural Sciences “Valencia Fluorine Days”* en mayo de 2012.

Ha sido profesor visitante en las Universidades de California del Sur (*Southern California*) (USC) (USA) y de Louisville (Kentucky) (2013), en la Universidad de Münster (Alemania) (2013) y en el Instituto Tecnológico de Nagoya (ITN) (2017) (Japón). Con algunas de estas universidades se establecieron convenios de colaboración para el intercambio de profesores y estudiantes entre la Universidad de Valencia y las de Louisville (Kentucky) (USA), de Gakushuin (Tokyo) (Japón) y el Instituto

Tecnológico de Nagoya (ITN) (Japón).

Ha sido becario de la Sociedad Max Planck (Alemania), premio extraordinario de doctorado y premio Gobernador Civil en la Universidad de Zaragoza. Es miembro de la Real Sociedad Española de Física y Química, del grupo de Química Orgánica (desde 1976) y de la Sociedad Española de Química Terapéutica (1998) así como de la *American Chemical Society* (ACS, 2000).

Fue nombrado en 2013 “*Brown-Williamson Lecturer*” (título destinado para las ponencias distinguidas) de la universidad de *Louisville* (Kentucky, USA).

Destacan las más de 90 ponencias plenarias e invitadas en congresos y universidades mayoritariamente internacionales. Ha participado en comités científicos nacionales e internacionales y actualmente pertenece al consejo editor de algunas revistas como “*Journal Fluorine Chemistry*” y “*Fluorine Notes*” y hasta 2018 en “*Frontiers in Chemistry*”.

DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE

EL FLÚOR EN QUÍMICA MÉDICA:
APLICACIONES

SANTOS FUSTERO LARDIÉS

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana,

Illmos. Señores Académicos,

Autoridades presentes,

Familiares, compañeros, amigos

Señoras y Señores.

En primer lugar quisiera expresar mi agradecimiento a los Académicos de Número que han avalado mi candidatura de ingreso en esta Institución, a los Drs. D. Fernando Rius, D. Javier Hernández y D. Agustín Llopis. Cuando Agustín me comentó esta posibilidad, me sentí halagado, abrumado y, a la vez, confundido. Me pregunté ¿cómo voy a participar en la Academia de Farmacia siendo químico? Luego pensé que, cuando me incorporé a la Universidad de Valencia en 1990, lo hice en la Facultad de Farmacia y mi docencia derivó casi inmediatamente a una de las asignaturas con la que más he disfrutado en mi vida académica, la Química Farmacéutica, asignatura que me introdujo de lleno en una parte de la farmacia que no conocía.

Quisiera también expresar mi más sincero agradecimiento a tres científicos que han influido notablemente en el devenir de mi carrera científica. En primer lugar al profesor **José Barluenga** que junto con el profesor **Vicente Gotor** me dirigieron la tesis doctoral. En el grupo del profesor Barluenga permanecí desde 1972 hasta mi incorporación a la Universidad de Valencia en 1990 y en él aprendí los fundamentos de la investigación que luego me acompañaron durante toda la vida científica. El profesor **Herbert Lehmkuhl** fue mi supervisor en mi estancia postdoctoral en el Instituto Max-Planck en Alemania y allí aprendí a manejar en técnicas que resultaban difíciles de imaginar en aquella época en España y, por último, el profesor **Kenji Uneyama** de la Universidad de Okayama que me introdujo a través de sus consejos y ayuda en la parte de investigación que me ha tenido implicado prácticamente todos los años que he permanecido en la Universidad de Valencia: la química de los compuestos organofluorados. Quisiera también agradecer al **Centro de Investigación Príncipe Felipe** que me diera la posibilidad de compartir mi investigación con el Centro y la universidad durante los últimos 15 años.

Por supuesto agradecer sin personalizar, a todas las personas, doctorandos, doctores, post-doctores y compañeros que me han acompañado a lo largo de todos estos años en las Universidades de Zaragoza, de Oviedo y, en particular, en la Universidad de Valencia en la que he desarrollado la parte más significativa de mi carrera científica.

Igualmente, y de manera muy especial a mi familia, a nuestros padres que ya no están con nosotros, a mis hermanos y a María Pilar que me ha acompañado a lo largo de esta travesía y, que sin ella, una parte muy importante de mi vida (personal y científica) no hubiera podido llevarse a cabo.

Mi conferencia va a versar sobre la importancia biológica del flúor y de los compuestos organofluorados: *“El Flúor en Química Médica”* a cuyo estudio he dedicado la mayor parte de mi investigación en los últimos 25 años.

EL FLÚOR EN QUÍMICA MÉDICA

INTRODUCCIÓN

Un “átomo pequeño con un gran ego” (*Small atom with a big ego*) fue la frase con que se definió a este elemento singular en el Simposio de la Sociedad Americana de Química (ACS) en San Francisco en el año 2000, al tiempo que se discutían los aspectos científicos e industriales más sobresalientes de la química del flúor.

Los compuestos organofluorados muestran a menudo unas propiedades y comportamientos inusuales en comparación con sus análogos no fluorados. De ahí, que se le definiera, además, como un átomo con una personalidad única y una fuerte autoestima (*Fluorine is an Atom with Unique Personality and Strong Self-assertion*). Todo ello ha conducido a que se reconozca al flúor como un elemento mágico (*Fluorine Magic*).

En 1888, la revista *Scientific American* recogía: “*La furia del mundo químico es el flúor. Existe pacíficamente en compañía con el calcio en la fluorita y también en otros pocos compuestos; pero una vez aislado, como recientemente ha ocurrido es un gas rabioso que nada se le resiste*” (“*The fury of the chemical world is the element fluorine. It exists peacefully in the company with calcium in fluorspar and also in a few other compounds; but when isolated, as it recently has been, it is a rabid gas that nothing can resist*”).

Por otra parte, el professor Manfred Schlosser puso de manifiesto el interés y la pasión que despertaba en él este elemento al afirmar, en 1998, que: “*El flúor no deja a nadie indiferente, inflama emociones ya sean afecciones o aversiones. Como sustituyente raramente es aburri-*

do, siempre bueno para una sorpresa pero a menudo completamente impredecible" (*"Fluorine leaves nobody indifferent; it inflames emotions, be that affections or aversions. As a substituent it is rarely boring, always good for a surprise, but often completely unpredictable"*).

A continuación comentaré algunas fechas destacadas (hitos) en relación con la química del flúor.

- En 1771, fue sintetizado **fluoruro de hidrógeno (HF)** por Scheele.
- Ya en el siglo XIX (1836), Dumas y Pelig describieron la **síntesis de fluorometano (CH₃F)**.
- Cincuenta años después (1886), Henri Moissan aisló **flúor gas (F₂)** por vez primera. Por ello se le concedió el Premio Nobel de Química en 1906.
- Entre 1890 y 1938, químicos de la empresa belga Swarts llevaron a cabo estudios sobre **fluorocarbonos sencillos alifáticos**; lo que se considera como el inicio de la química de los compuestos organofluorados.
- La química de los **compuestos perfluorados** comenzó en 1926, cuando Lebeau y Damiens sintetizaron tetrafluoruro de carbono (CF₄).
- Durante la Segunda Guerra Mundial, el **hexafluoruro de uranio (UF₆)** fue utilizado como materia prima en el proceso de enriquecimiento del U-235 para la preparación de bombas atómicas.
- Finalmente, las empresas químicas DuPont y GM fueron las pioneras en la aplicación de **clorofluorocarbonos (CFCs)** como refrigerantes (Freon 1931, Thomas Midgely Jr.). Más tarde, estos compuestos se utilizaron también como extintores y agentes de limpieza.

Pero, ¿cuál es la abundancia natural del flúor?

A pesar de que el flúor es el elemento decimotercero más abundante en la corteza terrestre, donde se encuentra combinado con el calcio en la fluorita (CaF_2), solo se han encontrado hasta la fecha 13 compuestos orgánicos fluorados en la naturaleza.

La mayor parte son metabolitos extremadamente tóxicos presentes en plantas tropicales. Como ejemplo, citar que se han encontrado trazas de ácido fluoroacético en el género de plantas *dichapetalum cymosum* de la sabana africana, y se cree que es el responsable de numerosas muertes de ganado en el pastoreo errante.

Una posible razón que podría explicar la escasez natural de compuestos fluorados sería el hecho de que la Naturaleza necesita que el ion fluoruro (F^-) sea nucleófilo en solución; sin embargo, está solo disponible en formas minerales insolubles, e, incluso, las solubles dan iones fluoruro muy solvatados, lo que hacen de él un pobre nucleófilo y poco apto para procesos bioquímicos. Concretamente, la primera enzima fluorada, *fluorinasa*, se descubrió en 2002 por el profesor David O'Hagan (*Nature*, 416, 279) (Figura 1).

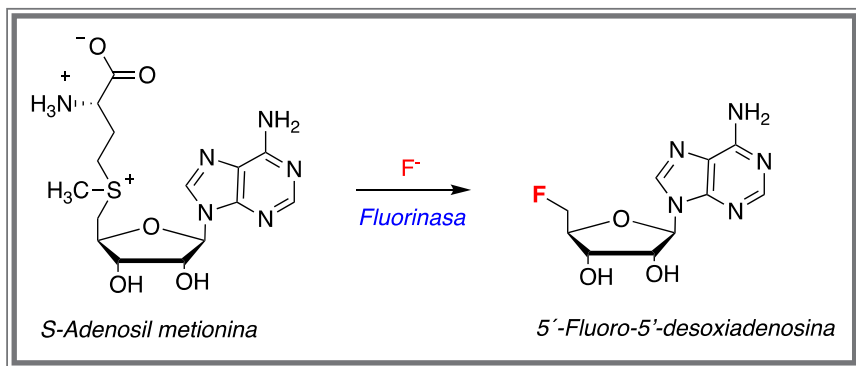


Figura 1. Biosíntesis de una molécula organofluorada mediada por la enzima *fluorinasa*

Desde hace más de tres décadas los compuestos organofluorados ocupan un lugar significativo tanto en las ciencias farmacéuticas como en agroquímica y en ciencias de los materiales, debido, fundamentalmente, a las propiedades “únicas” que confiere el átomo de flúor a las moléculas que lo contienen. En este sentido, se ha demostrado que la incorporación de este elemento en determinados sustratos puede modular las propiedades de una molécula bioactiva, ya que puede conducir a cambios significativos en su solubilidad, lipofilia, estabilidad metabólica, conformación, capacidad para la formación de enlaces de hidrógeno y reactividad química. El resultado es que, actualmente, entre el 30-40% de los agroquímicos y el 20-25% de los compuestos farmacéuticos (2% en 1970) que se encuentran en el mercado contienen, al menos, un átomo de flúor.

Pero, ¿qué características posee este elemento químico que lo hace interesante en la síntesis de moléculas orgánicas biológicamente activas?

En primer lugar, el flúor es el elemento más electronegativo del Sistema Periódico ($F= 4,0$; $O= 3,4$; $C= 2,6$; $H= 2,1$), por lo que hace que el enlace C-F esté muy polarizado, y esto afecta a la distribución electrónica en la molécula.

Por otra parte, el flúor posee un radio de Van der Waals muy parecido al del hidrógeno ($1,39\text{\AA}$ frente a $1,20\text{\AA}$), por lo que la sustitución de un átomo de hidrógeno por uno de flúor no conlleva un aumento importante de la demanda estérica y, en ese sentido, se puede considerar una sustitución isótera.

Además, las longitudes de los enlaces C-F ($1,39\text{\AA}$) y C-O ($1,43\text{\AA}$) son muy similares, lo que permite también la sustitución isótera de grupos hidroxilo por flúor.

Por último, la elevada energía del enlace C-F ($456\text{--}486\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) hace que los sustituyentes fluorados sean relativamente resistentes a las transformaciones metabólicas, hecho que se ha utilizado en el diseño de fármacos como antimetabolitos e inhibidores enzimáticos.

Como consecuencia de lo expuesto anteriormente, la introducción de flúor en moléculas orgánicas con actividad biológica puede provocar efectos como:

1. *Bloquear un mecanismo determinado* mediante la formación de enlaces por puente de hidrógeno, que pueden intensificar la unión del sustrato con la enzima respecto al mismo producto no fluorado, como veremos más adelante.
2. *Estabilizar enlaces peptídicos*, como consecuencia de la modificación de la reactividad de grupos funcionales adyacentes, pudiendo, así, retrasar la degradación enzimática.
3. Además, la agrupación trifluorometilo (CF_3) posee, en general, una *elevada lipofilia*, lo que aumenta la biodisponibilidad de los compuestos que la contienen.
4. Por último, la capacidad del flúor para actuar como *grupo saliente en inhibiciones enzimáticas* permite estudiar el mecanismo de algunos procesos enzimáticos.

Pero, ¿cómo se obtienen los compuestos orgánicos fluorados?

La variedad de compuestos organofluorados actualmente conocidos se obtienen básicamente a través de dos estrategias químicas:

1. Utilizando *reactivos de fluoración*, que permiten sustituir algunos átomos presentes en las moléculas por átomos de flúor.
2. Utilizando *building blocks fluorados*, es decir, agrupaciones fluoradas como materiales de partida para la construcción de moléculas más complejas.

Entre la variedad de agrupaciones fluoradas utilizadas con este fin mencionaré los *monofluoroalquenos o fluoroolefinas*, y el *grupo pentafluorosulfanilo* (SF_5).

Las fluoroolefinas son agrupaciones particularmente interesantes, ya que las moléculas que las contienen han encontrado aplicaciones tanto en ciencia de los materiales como en la química orgánica

sintética, y, especialmente, en química médica, donde se han utilizado como isósteros del enlace peptídico, entre otras aplicaciones.

Esta es, tal vez, la característica más importante de las fluoroolefinas, su bioisosterismo con un grupo amida. La similitud estereoelectrónica entre estas dos subunidades permite la introducción de fluoroolefinas en peptidomiméticos imitando un enlace amida, sin sufrir con la misma facilidad una posterior degradación proteolítica (Figura 2).

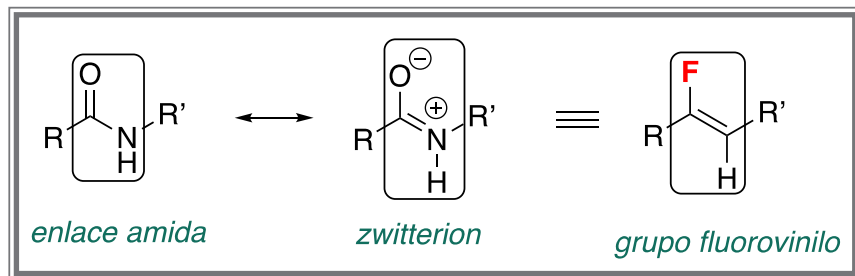


Figura 2. El grupo fluorovinilo como isótero del enlace peptídico

En este sentido, no es sorprendente encontrar un número importante de compuestos bioactivos con variada actividad farmacológica que contienen esta unidad. Algunos ejemplos representativos se muestran en la diapositiva (Figura 3).

Por otra parte, el **pentafluorosulfanilo** (SF_5) ha emergido recientemente como un prometedor sustituyente en el diseño de fármacos. Esta agrupación presenta unas características físicas y químicas peculiares; en particular, su lipofilidad (1,68), está comprendida entre la del grupo CF_3 y la del *ter*-butilo. También presenta una elevada electronegatividad (3,65) (CF_3 : 3,36) y, ante todo, posee una elevada demanda estérica. Por todo ello, se le ha descrito como un grupo "*supertrifluorometilo*". Su utilidad viene marcada, fundamentalmente, por su *estabilidad química e hidrolítica*, lo que le confiere ventajosas propiedades cuando es incorporado en las moléculas orgánicas.

La primera noticia de la incorporación de esta agrupación en compuestos aromáticos se debe a Sheppard y data de los años 60, aunque solo en la última década se han descrito métodos sintéticos que han permitido su incorporación en moléculas bioactivas.

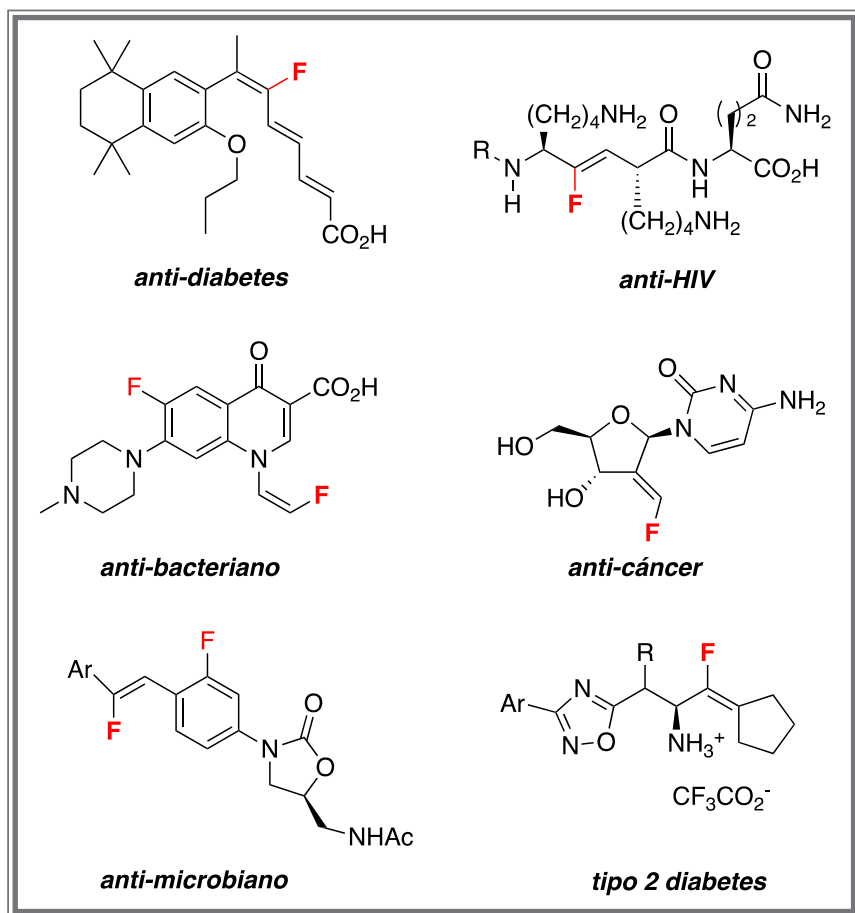


Figura 3. Ejemplos de fluoroolefinas con actividad biológica

Así, se han sintetizado algunas moléculas bioactivas con esa agrupación como los ejemplos que se muestran en la diapositiva de derivados de fármacos conocidos con la agrupación CF_3 . En, algunos casos han mostrado bioactividad mejorada respecto al compuesto original con agrupaciones CF_3 (Figura 4).

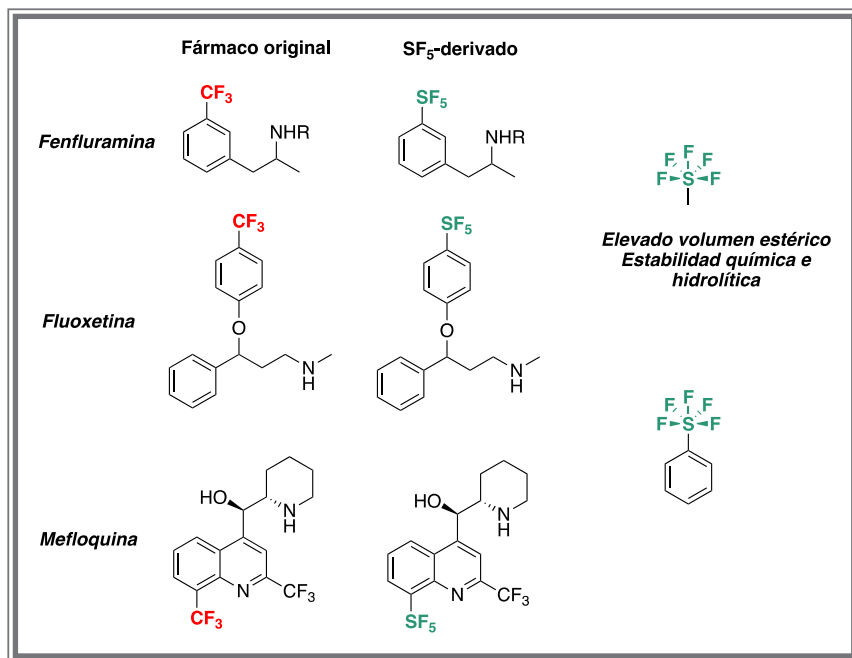


Figura 4. Ejemplos de derivados SF₅ de fármacos conocidos que contienen la agrupación CF₃

Los *beneficios de la incorporación de flúor en un compuesto farmacéutico* se observaron por vez primera en 1954, cuando los profesores Fried y Sabo prepararon *fludocortisona* (9 α -fluorocortisona) y encontraron que exhibía una actividad glucocorticoide dramáticamente mejorada comparada con la hormona original.

Tres años más tarde, el equipo del profesor Heidelberger (*Nature*, 1957) sintetizó y estudió la actividad biológica del antimetabolito 5-*fluorouracilo*, encontrando que mostraba una elevada actividad anticancerígena como consecuencia de la inhibición de la enzima *timidilato sintasa*, lo que inhibía la síntesis celular de timidina (Figura 5).

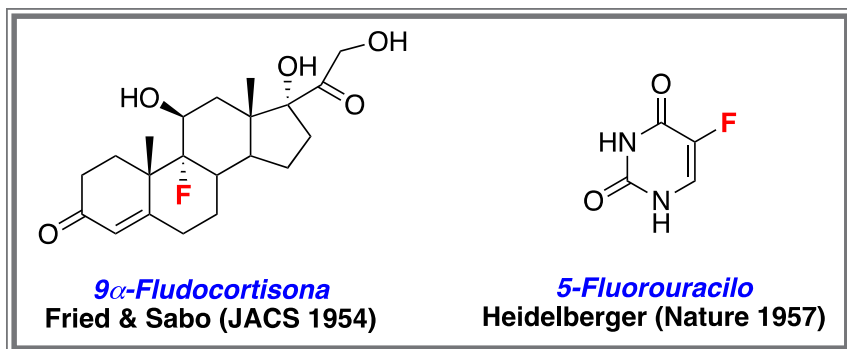


Figura 5. Primeros ejemplos de fármacos que contienen átomos de flúor

Desde estos descubrimientos, la introducción de átomos de flúor en otras moléculas ha sido utilizada de forma regular en la química médica contemporánea para mejorar, en general, la estabilidad metabólica, la biodisponibilidad y las interacciones proteína-ligando. Todo ello ha culminado con la síntesis e introducción en el mercado terapéutico de algunos de los fármacos más utilizados en medicina, como son el antidepresivo *Fluoxetina* (comercializado como Prozac®), el anticancerígeno *Fulvestrant* (como Faslodex®), el antibacteriano *Fluritromicina*, y el antivírico *Efavirenz*; cuatro fármacos que ilustran el amplio rango de enfermedades que comportan los beneficios de la química de flúor y, desde un punto de vista molecular, la diversidad estructural de los compuestos fluorados, como veremos a continuación.

El antidepresivo *Fluoxetina* fue comercializado como racemato por la compañía Eli Lilly, tras su autorización por la FDA en 1987. Desde entonces, sus ventas se fueron incrementando de manera exponencial llegando a ser el antidepresivo más vendido en el mundo, superando el billón de dólares (Figura 6). La *fluoxetina* actúa inhibiendo la recaptación de serotonina y permitiendo al neurotransmisor activar su receptor específico. En 1994, comenzó a utilizarse para el tratamiento de la bulimia y otros desórdenes obsesivos-compulsivos. Estudios de relación estructura-actividad (SAR) demostraron

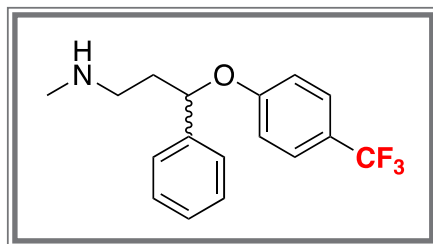


Figura 6. *Fluoxetina* (Prozac®) Eli Lilly (1987)

que la inclusión de un grupo CF_3 en la posición *para* del anillo fenólico incrementaba la potencia de inhibición hasta 6 veces comparado con el compuesto no fluorado. Ello se debe, posiblemente, a que el efecto estérico del grupo CF_3 en esa posición permite al anillo fenoxídico adoptar una conformación que favorece la unión con el transportador de serotonina.

Fulvestrant, comercializado desde 2002 como Fasdolex® por la empresa AstraZeneca es un análogo pentafluorado de 17β -estradiol, que se desarrolló buscando evitar los efectos tóxicos de *tamoxifeno* (Figura 7). El compuesto es un receptor antagonista de estrógeno, pero no tiene actividad agonista. Actúa por unión competitiva con el estradiol a los receptores estrogénicos en los tejidos del pulmón, lo que reduce la proliferación de las células tumorales; aunque su principal aplicación se circunscribe al tratamiento del cáncer de mama en fase avanzada, cuando la enfermedad no responde al *tamoxifeno*.

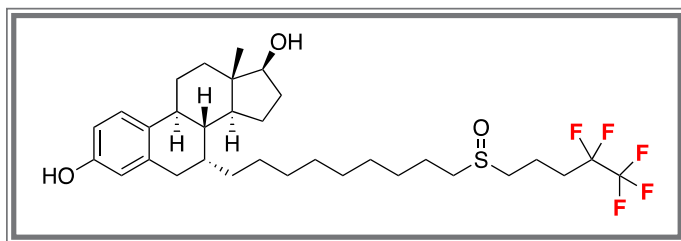


Figura 7. *Fulvestrant* (Fasdolex®). Astra-Zaneca (2002)

Fluritromicina es un análogo fluorado de eritromicina que fue desarrollado por la empresa Pharmacia en 1997, con la idea de mejorar la estabilidad del fármaco en condiciones ácidas (Figura 8). *Fluritromicina* posee una vida media biológica mucho más larga en el tratamiento de la gastritis, una mejor biodisponibilidad, y alcanza concentraciones mucho más elevadas en los tejidos que *eritromicina in vivo* la cuál no es adecuada, sin embargo, para el tratamiento de la gastritis originada por *helicobacter pylori*, ya

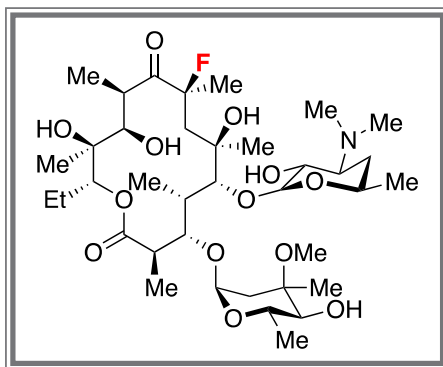


Figura 8. *Fluritromicina*. Pharmacia (FDA, 1997)

que se descompone en el medio ácido del estómago.

La presencia de solo un átomo de flúor en su estructura respecto al derivado no fluorado es el responsable principal de todos los efectos beneficiosos que presenta.

Finalmente, el antivirico *efavirenz* fue descubierto por la empresa Bristol-Myers Squibb y comercializado como Sustiva® desde 1998 (Figura 9). Es un fármaco no nucleosídico inhibidor de la transcriptasa inversa, que se emplea como parte de la terapia antirretroviral en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). A falta de una cura efectiva para la enfermedad, la estrategia para el uso actual de este fármaco está basada en ayudar a suprimir la replicación del virus durante el mayor tiempo posible. *Efavirenz* contiene un grupo CF_3 unido a un centro estereogénico terciario en un anillo heteroalifático. La molécula actúa enlazándose a la *transcriptasa inversa* en una posición remota al centro activo, alterando su conformación y, en consecuencia, inhibiendo la enzima. Estudios de SAR mostraron que la presencia del grupo trifluorometilo mejora la potencia del fármaco al disminuir el pK_a del carbamato cíclico, responsable principal en la interacción por enlaces por puentes de hidrógeno con la proteína.

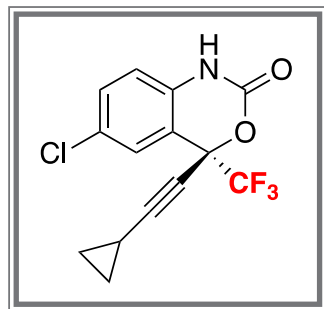


Figura 9. *Efavirenz* (Sustiva®)
Bristol-Myers Squibb (FDA, 1998)

En 2001, la combinación de terapias basadas en *efavirenz* demostró ser la más activa contra los retrovirus y, en 2006, la FDA aprobó la combinación de *tenofovir*, *emtricitabina* y *efavirenz* en una misma tableta, lo que facilita la adherencia de los pacientes al tratamiento antirretroviral. En general, este tratamiento es bien tolerado por los pacientes.

De todos es conocido que para que un fármaco sea eficaz debe reunir un conjunto adecuado de **características estructurales**. Por ejemplo, en caso de que sea administrado de forma oral, el fármaco tiene que ser capaz de resistir el pH extraordinariamente ácido del estómago durante el tiempo suficiente para incorporarse a la corriente

sanguínea, y ser transportado en la cantidad adecuada a su lugar de acción; una vez allí, tiene que llevar a cabo su acción farmacológica de manera eficiente para, finalmente, ser metabolizado como formas moleculares (metabolitos) no tóxicas.

La pregunta es: *¿Cómo contribuye el flúor a la eficiencia de un fármaco?*

A continuación comentaré cómo la introducción de átomos de flúor o agrupaciones fluoradas se ha utilizado para mejorar la potencia de un fármaco. Para ello, me centraré en tres aspectos:

- El efecto del flúor en las propiedades fisicoquímicas y conformacionales de las moléculas.
- La influencia del flúor en la estabilidad metabólica de los fármacos, y
- La contribución del flúor en el diseño de inhibidores basados en el mecanismo de acción de los fármacos.

En primer lugar, para comprender el *efecto del flúor en las propiedades fisicoquímicas y conformacionales moleculares* expondré algunos ejemplos sobre su influencia en cuatro características esenciales de los compuestos relacionadas con la actividad farmacológica:

- Modificación del pK_a
- Modulación de la lipofilia
- Cambios conformacionales
- Interacciones electrostáticas y enlaces por puentes de hidrógeno

Modificación del pKa:

La variación del pKa puede modificar notablemente la afinidad de enlace y las propiedades farmacológicas de un agente farmacéutico. La modulación del pKa puede tener un impacto notable en la biodisponibilidad, lo que afecta al proceso de absorción. En contraste con los fármacos administrados por vía intravenosa, en los que la biodisponibilidad es del 100%, ésta decrece notablemente en aquellos que lo hacen por vía oral, bien debido a la menor absorción o bien al primer paso en el metabolismo.

El flúor, debido a su elevada electronegatividad, ejerce un marcado efecto sobre la acidez o basicidad de los grupos funcionales próximos a él en las moléculas. Así, por ejemplo, en la serie de fármacos antipsicóticos que contienen una unidad de 3-piperidinilindol, se ha encontrado que la fluoración disminuye la basicidad de la amina mejorando la biodisponibilidad (Figura 10). La γ -fluoración de la amina reduce el pKa en más de una unidad, originando un compuesto con moderada biodisponibilidad en ratas (F 18%), buena farmacocinética en perros (F 37%) y una razonable selectividad en los receptores. Por otra parte, como el compuesto se metaboliza rápidamente por hidroxilación en la posición 6 del anillo de indol, esta posición fue bloqueada mediante la introducción de un nuevo átomo de flúor, lo que condujo a una gran mejora en la biodisponibilidad y a un incremento de la afinidad de enlace en un orden de magnitud. Sin embargo, la incorporación de un átomo de oxígeno no produce un efecto positivo. Este mismo efecto se ha encontrado en otros compuestos similares.

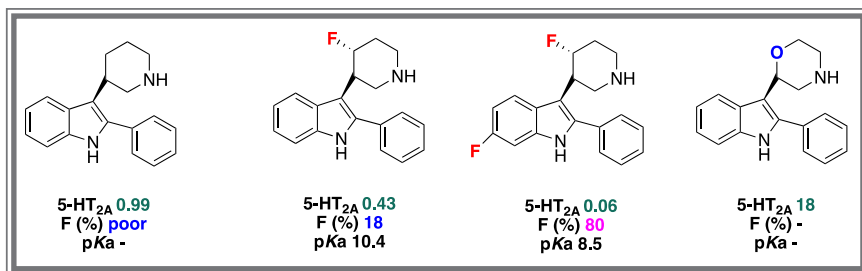


Figura 10. Basicidad y biodisponibilidad en una serie de 3-piperidinilindole antipsicóticos

Modulación de la lipofilia

En la absorción y distribución de un fármaco administrado oralmente hay dos rutas principales: el transporte activo y el transporte pasivo. De los dos, el segundo es el más común, y depende de la permeabilidad de la membrana celular. Para que un fármaco atraviese la membrana celular, su lipofilia tiene que ser tal que le permita pasar el núcleo lipídico sin que sea atrapado en él. Un exceso de lipofilidad es una causa común de pobre solubilidad, lo que conduce a una absorción errática o incompleta en los casos de administración oral.

En relación con los compuestos fluorados, se asume equivocadamente que la fluoración siempre incrementa la lipofilidad. Sin embargo, en el caso de los grupos saturados alquílicos, particularmente en los mono y trifluorados, tiene lugar una disminución de la lipofilia debido a la elevada capacidad electrón atractora del flúor.

En contraste, la fluoración aromática, en general, incrementa la lipofilia debido al solapamiento entre los orbitales 2p y 2s del flúor con los correspondientes orbitales del carbono, lo que convierte al enlace C-F en altamente no-polarizable, contribuyendo, por tanto, a un incremento de la lipofilia. Así, por ejemplo, en los leukotrienos se ha observado que la introducción de átomos de flúor incrementa hasta 10 veces su potencia *in vivo* respecto a los análogos no fluorados.

Cambios conformacionales

Mientras que la sustitución de un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo por un átomo de flúor en moléculas biológicamente activas ejerce solamente un pequeño efecto estérico en el centro activo del receptor, la introducción de un grupo CF₃ en una molécula puede imponer un cambio estérico drástico, ya que el volumen de Van der Waals se estima próximo a un grupo isopropilo o sec-butilo. Esta variación estérica, combinada con la electronegatividad del átomo de flúor, pueden conducir a cambios importantes en la conformación molecular preferida después de la sustitución. Por ejemplo, los grupos metoxibenceno y trifluorometoxibenceno no adoptan conformaciones similares en el es-

tado fundamental, ya que, mientras el primero adopta una conformación planar, trifluorometoxibenceno tiene el grupo trifluorometoxilo fuera del plano (Figura 11).

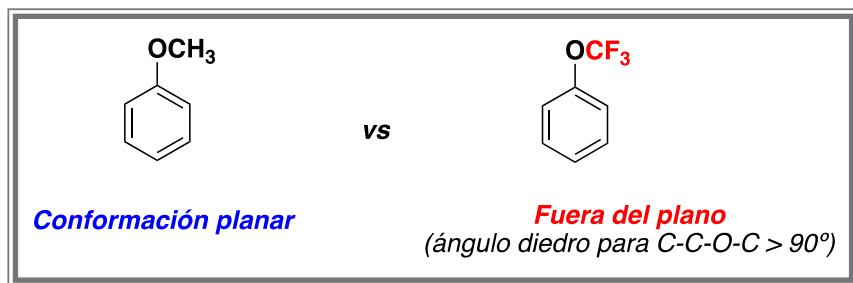


Figura 11. Cambios conformacionales

Esta preferencia conformacional ha sido utilizada en el diseño de inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (Figura 12), implicada en enfermedades coronarias, mediante la transferencia del éster de colesterol de lipoproteínas de alta densidad a lipoproteínas de baja densidad. Así, cuando el grupo tetrafluoroetoxi se sustituye por su análogo no fluorado, se observa una pérdida de potencia de más de 8 unidades. Experimentos *ab initio* revelaron que el sustituyente tetrafluoroetilo prefiere una orientación fuera del plano con respecto al grupo fenilo, resultando en una mayor eficiencia de enlace a la proteína objetivo.

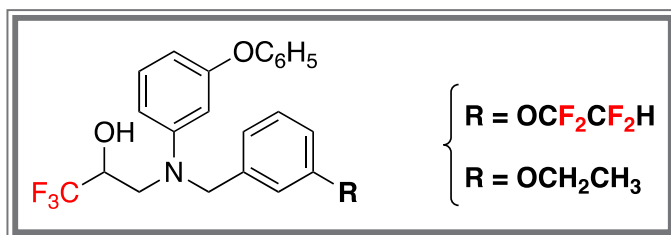


Figura 12. Diseño de inhibidores de la proteína de transferencia de éster del colesterol

Interacciones electrostáticas y enlaces por puentes de hidrógeno

La presencia de enlaces por puentes de hidrógeno es esencial en muchos aspectos de la química orgánica. En el caso de los compuestos organofluorados, la participación del flúor en enlaces por puentes de hidrógeno está todavía en discusión. El enlace C-F es altamente no polarizable y puede participar solamente en enlaces por puentes de hidrógeno débiles.

Un ejemplo de la implicación de un enlace C-F en puentes de hidrógeno puede observarse en los diferentes modos de acción de los dos isómeros de *fluoroepinefrina* (F-NE) (Figura 13). El isómero 2F es un agonista β -adrenérgico, mientras que el 6F es un agonista α -adrenérgico. Esta diferencia ha sido atribuida a dos conformaciones preferidas distintas, las dos estabilizadas por puentes de hidrógeno.

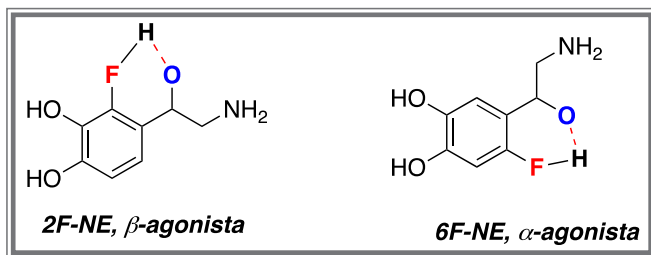


Figura 13. Enlace de hidrógeno en dos isómeros estructurales de *fluoroepinefrina*

En contraposición a los enlaces por puentes de hidrógeno, la participación del flúor en interacciones electrostáticas es ampliamente aceptada, y puede contribuir a un incremento de la afinidad del enlace de los compuestos organofluorados por el centro activo de la enzima. En este sentido, el efecto de la sustitución de flúor en sistemas aromáticos ha sido investigado en una serie de inhibidores de *trombina* (Figura 14). De todos ellos, solamente el derivado 4-fluorofenílico mostró ser significativamente más activo. El análisis por rayos-X de este compuesto enlazado a *trombina* reveló que el enlace C-F se encuentra muy próximo al átomo de carbono de una unidad C=O polarizada positivamente y a una unidad H-C α Asn98 en el D-pocket (bolsillo). Se cree que estas interacciones C-F...H-C α y C-F...C=O son la clave en el incremento de potencia observado (Figura 14).

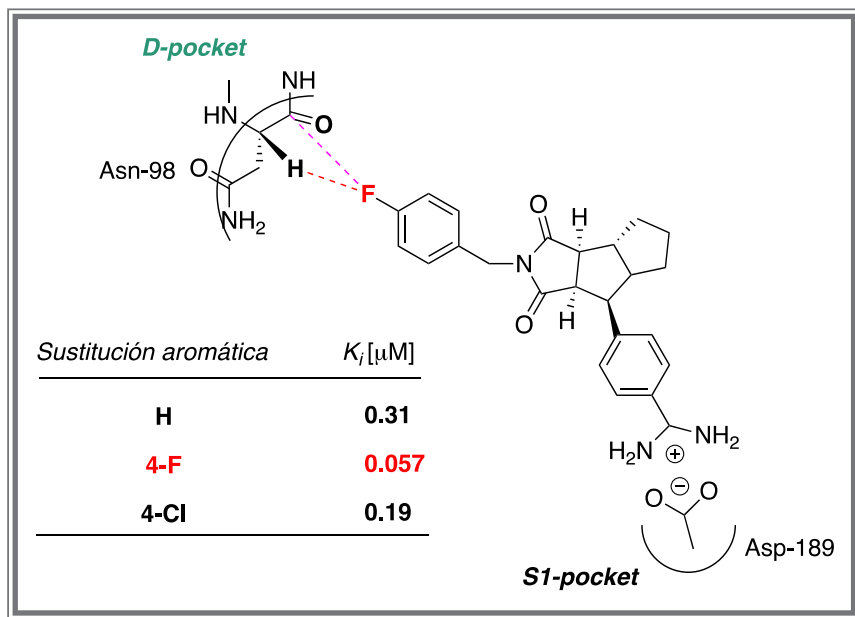


Figura 14. Representación esquemática de la interacción electrostática de inhibidores tricíclicos en el centro activo de la trombina

A continuación expondré algunos ejemplos que ilustren cómo influye el flúor en la *estabilidad metabólica* de algunos fármacos. Para ello, se considerarán tres aspectos:

- *El Metabolismo Oxidativo,*
- *El Metabolismo Hidrolítico, y*
- *La Racemización “in vivo”.*

Tras la administración de un fármaco, la respuesta fisiológica es su detoxificación y eliminación. Los fármacos pueden ser eliminados sin modificar, pero, por lo general, son metabolizados previamente a su eliminación.

El grupo más importante de enzimas que metabolizan fármacos son las monooxigenasas del citocromo P450, que se encuentran fun-

damentalmente en el hígado (*metabolismo oxidativo*). Tras la oxidación, su lipofilia generalmente decrece, permitiendo una eliminación más rápida. Debido a los procesos de oxidación, su baja estabilidad metabólica es un problema muy común en el descubrimiento de fármacos, aunque puede ser eludido por un bloqueo metabólico de los puntos lábiles mediante sustitución con flúor.

Este concepto se ha aplicado con éxito en el diseño de un número considerable de fármacos, como *Ezetimib*, de Schering-Plough, un fármaco inhibidor de la absorción del colesterol, y del antiinflamatorio *Celecoxib*, que actúa como inhibidor de la enzima COX-2.

Tras el estudio de los productos del metabolismo primario de SCH-48461, precursor de *Ezetimib*, se constató que tenían lugar una serie de modificaciones estructurales tales como la dealquilación de los grupos metoxifenilo en N1- y C4-, la *para*-hidroxilación del grupo fenilo del C3 de la cadena carbonada, la oxidación bencílica de esta misma cadena, y la apertura del anillo de azetidona (Figura 15). Estudios de SAR mostraron que la incorporación de grupos funcionales “productivos” era beneficiosa; así, se introdujeron los grupos (S)-hidroxibencilo y el C4-hidroxifenilo, lo que condujo a un incremento de potencia. Además, el metabolismo “no productivo” fue bloqueado por incorporación de átomos de flúor en las posiciones para de los anillos fenílicos para mi-

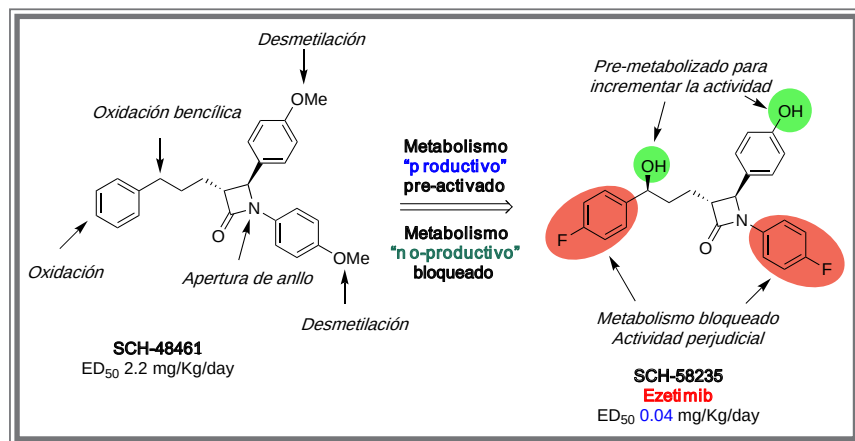


Figura 15. Desarrollo del Ezetimib (SCH 58235) por SAR por bloqueo de dos posiciones del metabolismo

nimizar la oxidación por las enzimas del P450. De esta manera, el carácter electrón-atrayente del sustituyente fluorado desactivaba el anillo aromático frente a la oxidación metabólica. Estas modificaciones estructurales condujeron a una segunda generación de esta clase de fármacos con una potencia 400 veces superior y dosis más bajas, debido a la mejora en la estabilidad metabólica *in vivo*.

El efecto de la desactivación de la actividad metabólica por la presencia de un átomo de flúor en *para* de un anillo de benceno se puso de manifiesto en el precursor del inhibidor de la *ciclooxigenasa-2*, *Celecoxib* (Figura 16). El estudio llevado a cabo por Penning, Tal y colaboradores determinó que la sustitución del átomo de flúor por un grupo metilo, metabólicamente más lábil, reducía la vida media biológica desde 220 h. en el precursor hasta las 3'5 h. en *Celecoxib*. Por otra parte, la presencia de agrupaciones difluoro o trifluorometilo en el C3 del pirazol fueron óptimas en términos de potencia y selectividad.

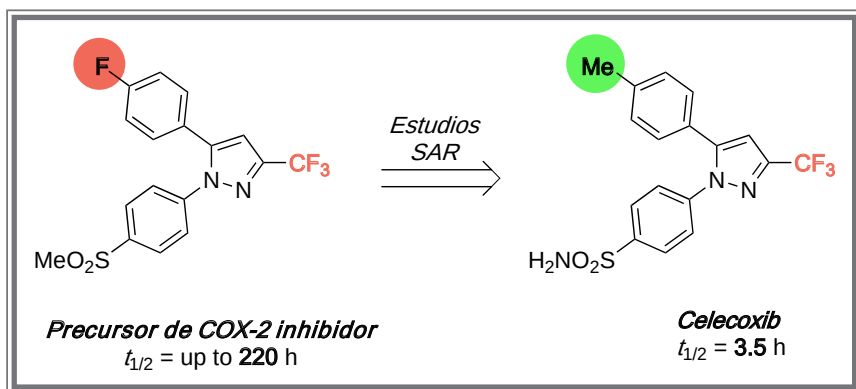


Figura 16. Desarrollo de la estructura del Celecoxib por estudios SAR

Los ejemplos anteriores podrían inducir a generalizar el hecho de que la introducción de átomos de flúor en moléculas bioactivas aumentaría su estabilidad metabólica; sin embargo, existen también ejemplos que muestran lo contrario, es decir, que la molécula fluorada se hace más proclive a ser transformada metabólicamente.

En 2016, Obach y sus colaboradores describieron observaciones interesantes como resultado de la sustitución de agrupaciones C-H metabólicamente lábiles por otras C-F en algunos fármacos comercia-

les. En primer lugar, los autores obtuvieron los metabolitos oxigenados (grupos hidroxilo) de *midazolam*, *ramelteon*, *celecoxib* y *risperidona* mediante tratamiento con las *monooxigenasas* del citocromo P450 (Figura 17). Los derivados oxigenados fueron posteriormente convertidos en los correspondientes compuestos fluorados (una deoxifluoración) mediante reacción con DAST, un agente de fluoración. De esta manera, los autores obtuvieron derivados en los que los enlaces C-H más susceptibles de metabolismo oxidante quedaban sustituidos por enlaces C-F. Lo esperable, en principio, sería tener derivados más resistentes a la oxidación y, por tanto, con mayor estabilidad metabólica y mayor vida media biológica. Eso es lo que se observó en los derivados fluorados *F-celecoxib* y *F-risperidona* respecto a sus análogos no fluorados cuando se sometieron a la acción del citocromo P450; sin embargo, los derivados *F-midazolam* y *F-remelteon* no variaron sus vidas medias respecto de sus análogos no fluorados.

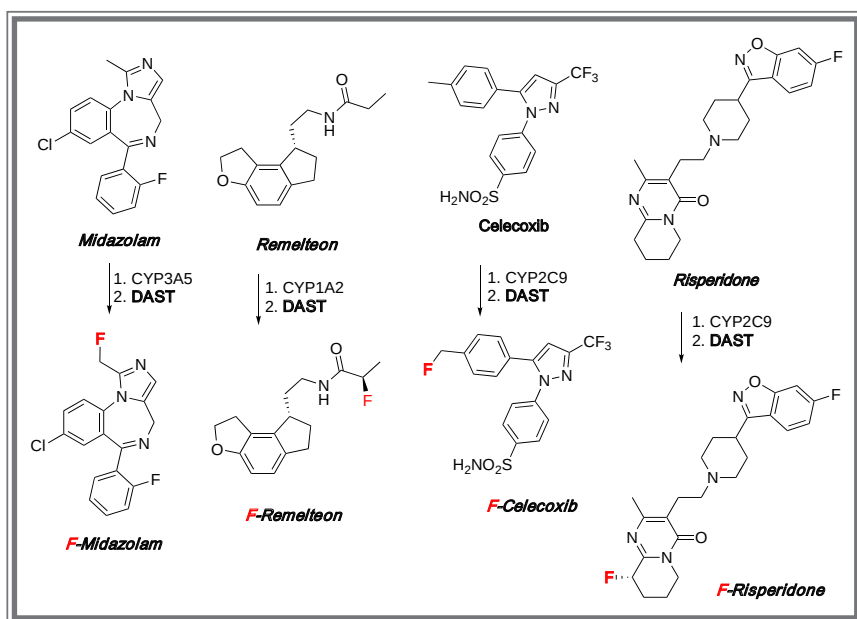


Figura 17. Diferencias metabólicas entre compuestos fluorados y no fluorados

A partir de los datos del estudio los autores concluyeron que la estrategia de aumentar la estabilidad de la molécula mediante introducción de átomos de flúor funciona mejor cuando el sustrato es metabolizado por enzimas del citocromo P450 en sólo una posición frente a aquéllos que lo son en posiciones diferentes. Además, el impacto en la estabilidad metabólica por el efecto de sustituir grupos OH resultantes de la hidroxilación por enzimas del citocromo P450 por F es impredecible, y podría depender de otros factores, como el cambio en la lipofilia.

Hablaré, a continuación, de la influencia del flúor en el *metabolismo hidrolítico* de los fármacos.

La *prostaciclina* PGI₂ es un poderoso vasodilatador y un potente inhibidor de la agregación plaquetaria y, por tanto, un candidato atractivo para su uso en enfermedades vasculares como la trombosis. Su uso clínico está muy limitado ya que es hidrolizada fácilmente *in vivo*, tanto en medio ácido como neutro, conduciendo a un derivado inactivo (6-oxo-PGF_{1α}). El origen de esta inestabilidad hidrolítica es la presencia de un grupo enol éter, que es lábil en medio ácido (Figura 18).

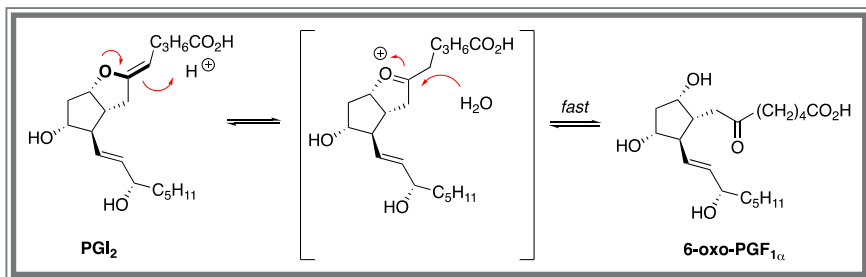


Figura 18. Inestabilidad hidrolítica *in vivo* de la prostaciclina PGI₂

La estabilidad hidrolítica puede ser sustancialmente incrementada por fluoración. Los átomos de flúor actúan atrayendo la densidad electrónica del enol éter y disminuyendo, por tanto, la velocidad de hidrólisis. Así, la *gem*-difluoración del anillo de ciclopentano mejora la vida media de manera significativa, como en F2-PGI₂ (de 10 min. a 24h.). Por otra parte, la monofluoración en el anillo de tetrahydrofurano au-

menta la vida química media del derivado 7-F-PGI₂ en más de un mes. Finalmente, el análogo difluorado AFP-07 muestra una estabilidad metabólica exhibiendo de hasta 90 días (Figura 19).

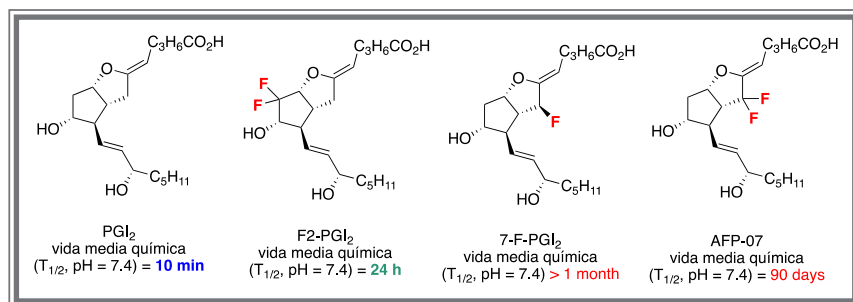


Figura 19. Ejemplos de cómo la fluoración de compuestos endógenos puede incrementar la estabilidad metabólica

El grupo hidroxilo en C-15 de la prostaglandina PGF_{2α} ha sido considerado durante mucho tiempo esencial para su actividad fisiológica. Sin embargo, el derivado *gem*-difluoro (*tafluprost*) demostró ser mucho más potente para la reducción de la presión intraocular. Por otra parte, es bien sabido que el TXA₂ es muy inestable, con una vida media de 30s; sin embargo, su derivado *gem*-difluorado F₂-TXA₂ es estable, lo que se atribuye a la menor velocidad de apertura del anillo de la agrupación acetal en condiciones fisiológicas (Figura 20).

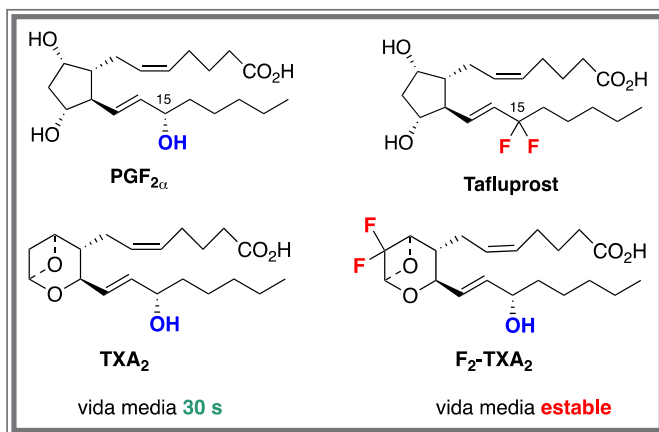


Figura 20. El uso de la sustitución del flúor para aumentar la vida media biológica en derivados del tromboxano y prostaciclina

El tercer aspecto de la influencia del flúor en la estabilidad metabólica es la racemización "*in vivo*". Un ejemplo muy significativo y dramático de racemizaciones "*in vivo*" lo constituye la Talidomida racémica. Este fármaco fue desarrollado por la compañía farmacéutica alemana Grünenthal GmbH, y fue comercializado entre los años 1957 y 1963 como sedante y como calmante de las náuseas durante los tres primeros meses de embarazo; sin embargo, causó miles de malformaciones congénitas. Por lo que, en Alemania fue retirada del mercado en 1962. No obstante, en España siguió comercializándose hasta 1963. Este ha sido considerado como uno de los mayores desastres médicos en el siglo XX.

Después de esta catástrofe, muchos países promulgaron leyes de control de los medicamentos a la vez que exigieron que fueran sometidos a ensayos farmacológicos y probados en animales, además de los ensayos clínicos en humanos antes de su comercialización.

Pero, ¿cuál fue el problema con el fármaco? La *Talidomida* epimeriza rápidamente en condiciones fisiológicas debido a la presencia de un átomo de hidrógeno ácido en el centro estereogénico adyacente al grupo carbonilo. Se ha sugerido que mientras el enantiómero *R* es el responsable de los efectos sedativos beneficiosos, el *S* lo es de los efectos teratogénicos (Figura 21). Esta racemización no deseada hace que cualquier bioensayo con los enantiómeros individuales sea difícil de llevar a cabo.

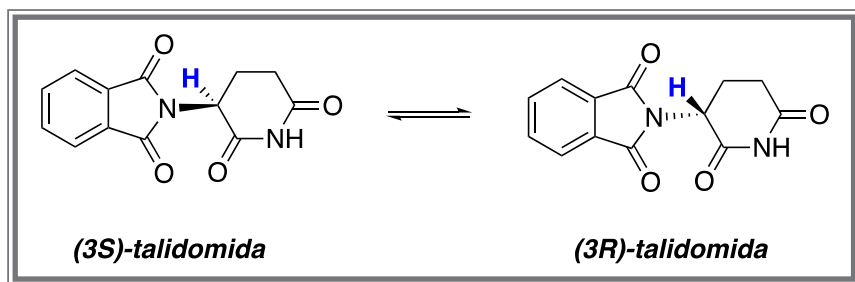


Figura 21. Estructura y epimerización de la talidomida *in vivo*

Por ello, se han desarrollado algunas modificaciones estructurales. Concretamente, la sustitución del hidrógeno ácido por un átomo de flúor minimizaba el proceso de epimerización *in vivo*, lo que permitió la síntesis y evaluación de ambos enantiómeros. En este sentido, se ha encontrado que la (3*S*)-*fluorotalidomida* es un inhibidor más activo en algunos procesos inflamatorios que el enantiómero (3*R*) y que la talidomida racémica (Figura 22).

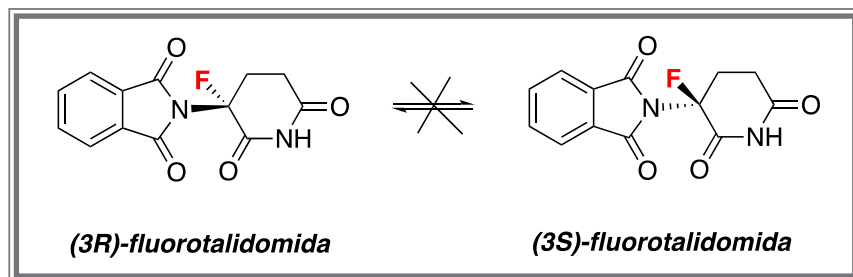


Figura 22. Estructura de los enantiómeros de la fluorotalidomida

En 1965, se observó que el fármaco tenía un efecto muy beneficioso en el tratamiento de la lepra. Estudios recientes han mostrado también su utilidad clínica en el tratamiento de tumores sólidos y en una variedad de enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide, la prostatitis crónica, el asma, e incluso SIDA.

El último de los aspectos enumerados anteriormente corresponde a la *contribución del flúor en el diseño de inhibidores basados en el mecanismo de acción de los fármacos*. La elevada electro-negatividad del flúor y su capacidad como elemento desplazable en reacciones de sustitución pueden resultar en un camino metabólico inusual, conduciendo a la inhibición de la enzima objetivo.

Trifluridina es un fármaco antivírico utilizado en el tratamiento de infecciones oculares causadas por herpes (Figura 23). Actúa por formación irreversible de un enlace covalente con la *timidilato sintasa*. La transformación

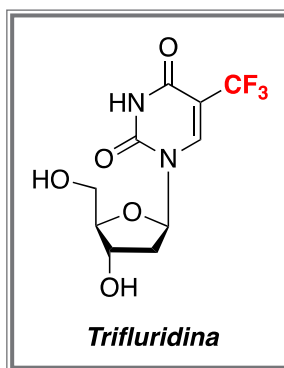


Figura 23. Inhibidores basados en el mecanismo

global consiste en la pérdida del grupo trifluorometilo de C5 a través de sucesivas eliminaciones de los átomos de flúor y formación final de una agrupación amida que se enlaza irreversiblemente a la enzima (Figura 24).

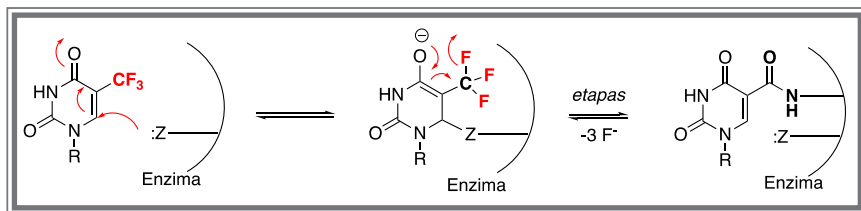


Figura 24. Mecanismo de inhibición de timidilato sintasa por trifluoridina

Otro inhibidor basado en el mecanismo es 5-fluorouracilo (5-FU), un potente antimetabolito ampliamente utilizado en el tratamiento del cáncer; aunque está demostrado que da lugar a metabolitos tóxicos responsables de la aparición de efectos adversos, como diarrea, náuseas e incluso trastornos más severos. Se estima que estos efectos son debidos a la conversión de 5-fluorouracilo en α -fluoro- β -alanina y, posteriormente, en fluoroacetato y fluorocitrato (Figura 25). Todos estos metabolitos limitan severamente la producción de energía en la célula y además tienen efectos neurotóxicos. El fluoroacetato es el catabolito final del fluorouracilo. Este compuesto entra en el ciclo del ácido cítrico, de la misma forma que lo hace el sustrato endógeno, el acetato. Específicamente, el producto que se forma mayoritariamente en el ciclo catalítico es (-)-eritro-2-fluorocitrato.

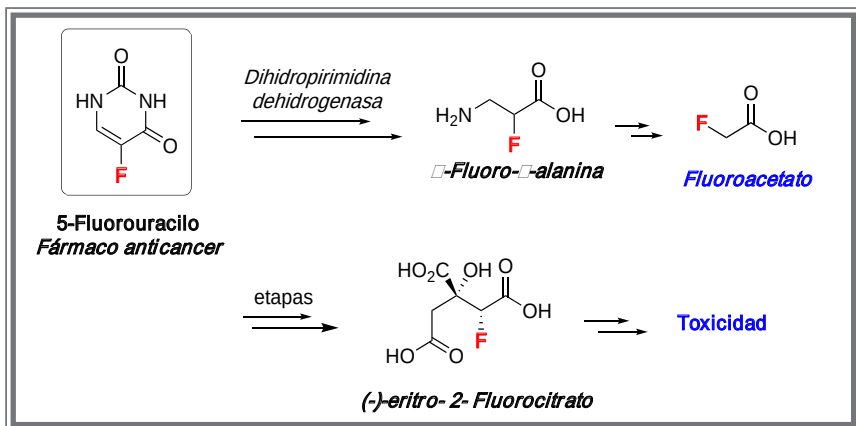


Figura 25. Degradación metabólica de 5-fluorouracilo en fluoroacetato

Pérdida de flúor y formación de metabolitos tóxicos. Compuestos organofosforados

La capacidad del ion fluoruro para ser desplazado como grupo saliente se ha aplicado en la síntesis de una amplia variedad de fármacos con efectos beneficiosos para la salud (ver, por ejemplo, *inhibidores basados en el metabolismo*); sin embargo, esta misma propiedad también se ha utilizado en el desarrollo de otras sustancias con efectos totalmente opuestos: *los agentes nerviosos como armas químicas*. El primer agente nervioso, *tabún*, fue

descubierto en 1936 por el químico alemán Gerhard Schrader cuando trabajaba en el desarrollo de insecticidas organofosforados. Aunque este compuesto no contiene flúor, los siguientes de la serie sí poseen una agrupación P-F (Figura 26). Concretamente, el gas *sarín* es uno de los compuestos más mortíferos que se han usado hasta el momento.

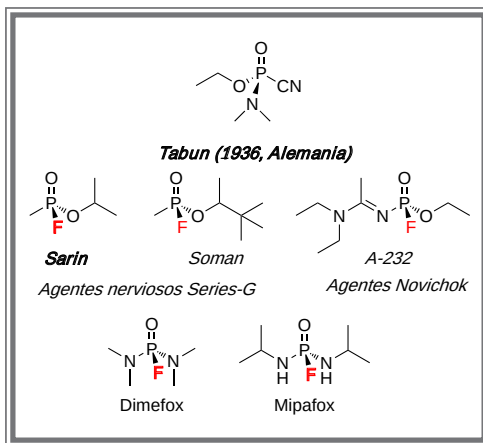


Figura 26. Formación de metabolitos tóxicos: Compuestos organofosforados

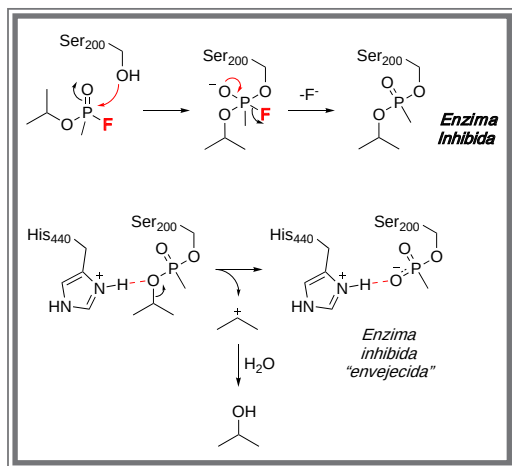


Figura 27. Inhibición irreversible de la enzima acetilcolinesterasa

Este compuesto actúa mediante la inhibición irreversible de la enzima *acetilcolinesterasa*, cuya misión es metabolizar el neurotransmisor acetilcolina (Figura 27). Como consecuencia, los altos niveles de

acetilcolina provocan la paralización de los músculos implicados en la respiración y se produce la muerte por asfixia. El mecanismo de acción implica la reacción del grupo OH de la ser-200 del centro activo de la enzima con el átomo de fósforo del agente nervioso, con el consiguiente desplazamiento de fluoruro y formación de un fosfonato estable que no puede ser hidrolizado. En consecuencia, la formación de un enlace covalente muy fuerte produce la inhibición irreversible de la enzima.

El átomo de fósforo es tetraédrico y está unido a cuatro sustituyentes distintos, por lo que es un estereocentro. Aunque el enantiómero *Sp* del *gas sarín* es más activo que el *Rp*, dada su efectividad como arma de guerra, se utiliza generalmente el racémico.

Aunque los agentes nerviosos no se utilizaron en la segunda Guerra Mundial, se sospecha que el *gas sarín* fue utilizado en el conflicto Iran-Iraq en 1980, y que los iraquíes lo usaron contra la población kurda en la población de Halabja, provocando más de 5000 muertos. También, el grupo terrorista japonés Aum Shinrikyo utilizó este gas en dos ataques perpetrados en la década de los 90. En Junio de 1994, se vertieron doce litros de sarín desde un camión en la ciudad de Matsumoto, con el resultado de 7 muertos y, aproximadamente, 500 heridos, algunos de los cuales todavía presentaban secuelas después de un año del incidente. Posteriormente, llevaron a cabo un ataque en el metro de Tokio vertiendo el gas en trenes de tres líneas diferentes del suburbano. Aunque este ataque fue menos eficiente, provocó 13 defunciones y afectó a unas 5000 personas, de las que 50 tuvieron lesiones graves (algunas fallecieron después) y alrededor de 1000 tuvieron problemas temporales de visión.

El *gas sarín* también ha sido utilizado en el conflicto de Siria. En agosto de 2013, se dispersó sarín en las afueras de Damasco causando 1400 muertos civiles y miles de afectados. En 2017, se empleó de nuevo en el pueblo sirio de Khan Shaykun con resultado de 80 muertos y cientos de heridos.

Estos compuestos fueron desarrollados, en principio, como insecticidas, antes de ser utilizados como armas de guerra. De hecho, Gerhard Schrader, responsable del descubrimiento de *tabún* y *sarín*, también desarrolló el *dimefox*, un insecticida muy efectivo que está prohibido actualmente en la mayoría de los países, incluidos la EU y

USA. Otro insecticida organofluorofosforado análogo a los anteriores es *mipafox*, que también fue retirado por sus efectos tóxicos. Sin embargo, los insecticidas con actividad como inhibidores de la acetilcolinesterasa son utilizados todavía en algunos países a pesar de su toxicidad para los mamíferos. Se cree que son responsables de alrededor de 200.000 muertes al año y curiosamente son un método común de suicidio en Turquía.

El Flúor en medicina nuclear

No quisiera terminar esta exposición sin hablar, aunque sea brevemente, del uso del flúor en Medicina Nuclear; fundamentalmente por la importancia que, en las últimas décadas, ha adquirido el uso de este elemento en la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), una modalidad de imagen médica nuclear que permite estudiar un buen número de procesos *in vivo* relacionados con oncología, neurología y cardiología.

Los radionucleidos típicamente usados en la PET tienen vidas medias cortas o muy cortas; que van desde los 2 minutos para el ^{15}O hasta los 110 para el ^{18}F , pasando por los 10 minutos para el ^{13}N , y los 20 para el ^{11}C . Dada su mayor vida media, es el isótopo ^{18}F el más utilizado en esta técnica.

Todos ellos se originan en un ciclotrón, y son incorporados en el radiotrazador inmediatamente antes de su uso.

Uno de los avances más significativos en la técnica PET ha sido la utilización del radiofármaco 2-desoxi-2-(^{18}F)fluoro-*D*-glucosa, conocido genéricamente como fludesoxiglucosa- ^{18}F , y como ^{18}F -FDG o FDG en sus formas abreviadas (Figura 28). El compuesto fue desarrollado de manera independiente

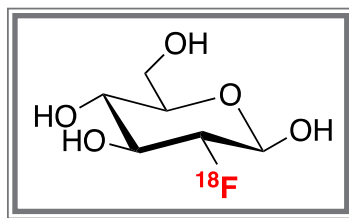


Figura 28. Fludesoxiglucosa [^{18}F]FDG

por Hoffman y Phelps, en 1976.

Aunque, a semejanza de la glucosa, la unidad de azúcar está fosforilada; sin embargo, debido a la ausencia de un grupo hidroxilo en la posición 2, no experimenta glicólisis antes del periodo de desintegración (*decay*), con lo que el compuesto permanece atrapado en los tejidos, permitiendo así su investigación. El flúor-18 decae (*decay*) en O-18, que no es tóxico ni radioactivo, y es eliminado de la misma manera que la glucosa normal. En las imágenes proporcionadas por la PET, se puede visualizar el metabolismo de la glucosa en el cerebro o bien observar tumores cancerígenos (Figura 29).

Después de su introducción en la sangre, la FDG es absorbida por “FDG-ávidos”; es decir, tejidos con una alta necesidad de glucosa, como el cerebro y la mayoría de los tipos de tumores malignos, especialmente el linfoma de Hodgkin, el cáncer de pulmón y el cáncer de mama.

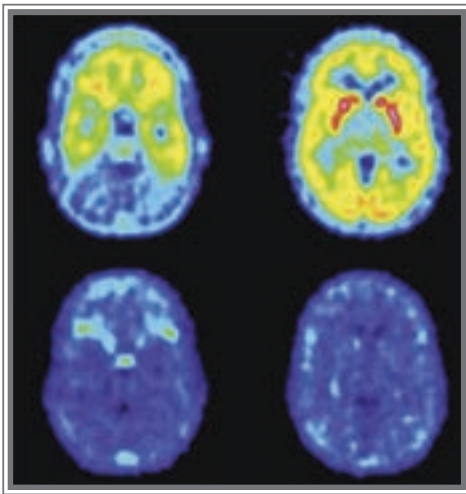


Figura 29. Imágenes de Tomografía por Emisión de Positrones (PET)

Finalmente, ejemplos de otros agentes con ^{18}F utilizados en la PET se presentan en la Figura 30.

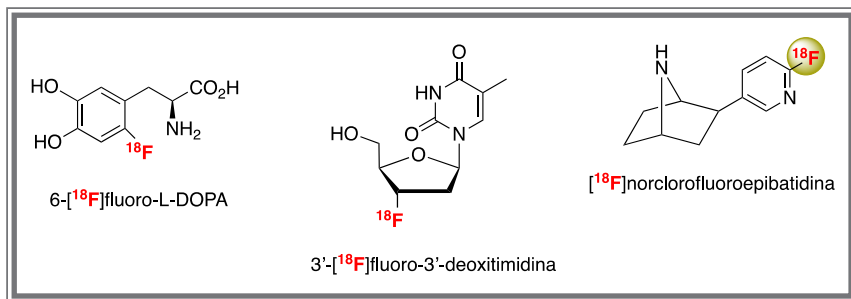


Figura 30. Agentes utilizados en PET

Y concluyo:

Espero que estas pinceladas acerca de la utilidad y uso del flúor en la Química Medicinal hayan servido para entender un poco más la importancia e interés de este elemento en la Química Médica moderna.

Muchas gracias.

Bibliografía

1. *Biomedical Frontiers on Fluorine Chemistry*, ACS Symposium Series 639 (1996) ACS, Washington DC; I. Ojima, J. R. McCarthy, J. T. Welch (Editors).
2. *Fluorine in Bioorganic Chemistry*, J. T. Welch, S. Eswarakrishnan (1991) John Wiley & Sons Inc. (USA) ISBN 0-0471-50649-4.
3. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, I. Ojima (Editor) (2009) Wiley-Blackwell ISBN 978-1-4051-6720-84.
4. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, T. Hiyama (2000) Springer-Verlag ISBN 3540666893.
5. *Experimental Methods in Organic Fluorine Chemistry*, T. Kitazume, T. Yamazaki (1998) Kodansha LTD (Japan) & Gordon and Breach Science Publishers (The Netherlands) ISBN 90-5699-122-1 & 4-06.209353-7.
6. *Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry: From Biophysical Aspects to Clinical Applications*, V. Gouverneur, K. Müller (Editors) (2012) Imperial College Press ISBN 13 978-1-84816-634-6.
7. *Fluorinated Heterocycles*, ACS Symposium Series 1003 (2009) ACS, Washington DC; A. A. Gakh, K. L. Kirk (Editors) ISBN 978-0-8412-6953-8.
8. *Fluorine in Heterocyclic Chemistry* (Vol 1 and 2), V. Nenajdenko Editor (2014) Springer ISBN 978-3-319-06036-1.
9. *Organofluorine Chemistry*, K. Uneyama (2006), Blackwell Publishing ISBN 978-14051-2561-1.
10. *Current Fluoroorganic Chemistry; New Synthetic Directions, Technologies, Materials, and Biological Applications*, ACS Symposium Series 949 (2006) ACS, Washington DC; V. A. Soloshonok, K. Mikami, T. Yamazaki, J. T. Welch, J. F. Honek (Editors) ISBN 978-0-8412-7403-7.
11. *Fluorine in Pharmaceutical Industry: Fluorine-Containing Drugs Introduced to*

- the Market in the Last Decade* (2001-2011), J. Wang, M. Sanchez-Rosello, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. Soloshonok, H. Liu Chem. Rev. 2014, 114, 2432-2506.
12. *Fluorine-Containing Drugs Approved by the FDA in 2018*, H. Mei, J. Han, R. Román, S. Fustero, M. Medio-Simon, D. M. Sedgwick, C. Santi, R. Ruzziconi, V. A. Soloshonok. Chem. Eur. J. 2019, 25, 11797-11819.
13. *Fluorine in Medicine*, A. Strunecká, J. Patocka, P. Connett Journal of Applied Biomedicine 2004, 2, 141-150.
14. *Fluorine in Medicinal Chemistry*, S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, Chem. Soc. Rev. 2008, 37, 320-330.
15. *Fluorinated Natural Products with Clinical Significance*, C. J. Thomas Current Topics in Medicinal Chemistry, 2006, 6, 1529-1543.
16. *The Role of Fluorine in medicinal Chemistry*, P. Shah, A. D. Westwell Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 2007, 22:5, 527-540.
17. *Biosynthesis of an Organofluorine Molecule*, D. O'Hagan, Ch. Schaffrath, S. L. Cobb, J. T.G. Hamilton, C. D. Murphy, Nature, 2002, 416, 279.
18. *The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry*, W. K. Hagmann, J. Med. Chem. 2008, 51, 4359-4369.
19. *(R)- and (S)-3-Fluorothalidomides: Isosteric Analogues of Thalidomide* Y. Takeuchi, T. Shiragami, K. Kimura, E. Suzuki, N. Shibata, Org. Lett. 1999, 1, 1571-1574.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

TÉCNICAS INSTRUMENTALES: EN LA VANGUARDIA DE LA FORMACIÓN DEL FARMACÉUTICO

ILMO. SR. DR. D. FACUNDO PÉREZ GIMÉNEZ

Leído el 3 de febrero de 2020

ÍNDICE

	Pag.
1. INTRODUCCIÓN	129
2. PREÁMBULO	131
3. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LAS TÉCNICAS INSTRUMENTALES	133
4. ESPECTROSCOPIA RAMAN	139
4.1 INSTRUMENTACIÓN	143
4.2 APLICACIONES	145
4.2.1 Aplicaciones en la Industria Farmacéutica	145
4.2.2 Detección de drogas ilícitas, Explosivos y Agentes de Guerra Química	146
4.2.3 Aplicaciones en Arqueología y análisis de obras pictóricas	147
4.2.4 Aplicaciones biológicas	148
5. ESPECTROMETRÍA DE MOVILIDAD IÓNICA (IMS)	148
5.1 INSTRUMENTACIÓN	149
5.1.1 Región de Ionización	149
5.1.2 Región de reacción y Tubo de Deriva	150
5.1.3 Región de detección	151
5.2 APLICACIONES	152
5.2.1 Detección de explosivos	153
5.2.2 Detección de Agentes de Guerra Química y sustancias tóxicas	154
5.2.3 Detección de drogas ilícitas	154
5.2.4 Aplicaciones en la Industria Farmacéutica	155
5.2.5 Control de calidad de alimentos	155
5.2.6 Aplicaciones como método diagnóstico	157
6. CONCLUSIONES	158
7. BIBLIOGRAFÍA	161
DISCURSO DE CONTESTACIÓN	163

DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO ACADÉMICO CORRESPONDIENTE

ILMO. SR. D. FACUNDO PÉREZ GIMÉNEZ

1. INTRODUCCIÓN

Excmo. Sr. Presidente de la Academia,

Illmos. Sres. Académicos,

Autoridades presentes, Sras. y Sres.

En primer lugar quiero mostrar mi profundo agradecimiento y admiración hacia la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana y a quienes han depositado en mí su confianza, al acogerme como Miembro de Número de esta noble corporación, que tiene entre sus fines principales el “fomento de la investigación y estudio de las ciencias farmacéuticas” y la “divulgación científica y formación permanente de los profesionales de la Farmacia”, según reza en sus estatutos. Es un gran honor que me habéis otorgado y me resulta difícil encontrar palabras para manifestar la enorme satisfacción y responsabilidad que ello significa.

Deseo hacer constar mi especial gratitud a los Académicos que han tenido la gentileza y amabilidad de ser mis ponentes, los Excmos. Sres. Dres. D. Fernando Rius Alarcó, D. Gerardo Stübing Martínez y D. José Luis Moreno Frigols, que han avalado con su firma la presentación de mi candidatura a la elección como académico de número de esta institución, en la Sección “Ciencias básicas: Técnicas Instrumentales”. Ellos son compañeros y amigos de toda mi vida como farmacéutico. El Dr. Stübing ya desde mi época de estudiante pues fuimos compañeros de estudios en la Licenciatura en Farmacia, el Dr. Rius desde mi estancia en el servicio de Radioisótopos en el inicio de mi doctorado y el Dr. Moreno fue profesor mío, después compañero en el Departamento de Química Física y siempre maestro. No quiero dejar pasar esta oportunidad para agradecer su respaldo a los demás académicos fundadores, con quienes me une una excelente relación de amistad, los Dres. Hernández Haba, Llopis González, Peris Gisbert, Sentandreu Ramón, Cortés Martínez y de manera especial al Dr. Hernández Giménez, primer Decano de la Facultad de Farmacia de Valencia y artífice del inicio y consolidación de los estudios de Farmacia en la Universidad de Valencia y con quien tuve el honor de ser el primer delegado de estudiantes de la Facultad de Farmacia y además en una época especialmente complicada por los acontecimientos políticos, como la que vivimos entre los años 1974 y 1979 en que cursamos los estudios de Farmacia la primera promoción de farmacéuticos de esta Universidad.

2. PREÁMBULO

Es en tercer curso de licenciatura cuando descubro la asignatura de Técnicas Instrumentales, de la mano de la Dra. M^a Teresa Salabert, de quien aprendí, no solo una amplia formación teórica y práctica de su asignatura, sino algo mucho más importante, lo que significa ser y sentirse farmacéutico. Entré como alumno interno en el laboratorio de Técnicas Instrumentales y a partir de ahí con el Dr. Moreno accedí al laboratorio de Radioisótopos del Hospital Clínico, donde realicé mi tesina de Licenciatura y tras el paréntesis obligado del servicio militar, mi Tesis Doctoral. En la Dra. Salabert y el Dr. Moreno he tenido dos excelentes profesores, dos grandes compañeros y amigos y sobre todo dos magníficos maestros que han constituido para mí un verdadero modelo a seguir, como farmacéuticos y como personas.

El destino a veces se conjuga para hacer coincidir al mismo tiempo acontecimientos que influyen y marcan la vida de las personas y tengo que decir que, en mi caso, así ha ocurrido, pues casi coincidiendo con el inicio de mi andadura en Técnicas Instrumentales, conocí a la mujer que hoy es mi esposa, sin lugar a dudas lo mejor que me ha ocurrido en la vida. Gracias, Amparo por toda una vida juntos, por tu apoyo, por tu ayuda, por tu ánimo. Gracias también a mis hijos, Virginia, farmacéutica y especialista en Microbiología y Parasitología y Alejandro, que este año acaba Farmacia. Gracias a los tres, hoy puedo estar aquí. Vosotros dais auténtico sentido a mi vida.

Como pueden ver, en mi caso, hay una palabra mágica, FARMACIA, en torno a la cual gira toda mi vida personal, profesional y hasta familiar.

3. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LAS TÉCNICAS INSTRUMENTALES

Quiero hacer un breve recorrido de la Técnicas Instrumentales en los diferentes planes de estudio de Farmacia, pues si bien como he indicado, en el que yo cursé, recibía esta denominación, no ha sido siempre así, ni tampoco es de aparición tan reciente como pueda parecer.

Ya en 1884 y 1885, se introdujeron las disciplinas “Teoría y práctica de Física con aplicación a la Farmacia y Estudio de los instrumentos y aparatos de Física de aplicación a la Farmacia”, cuya denominación define con toda claridad su contenido. Procedía de la obra clásica de Henri Buignet *“Manipulations de Physique”*, que se estudiaba desde el año 1877 en la Escuela Superior de Farmacia de París, y en cuyo prólogo, se señala que *“el farmacéutico tendrá que usar una serie de aparatos de física en su ejercicio profesional, y que, por lo tanto, debe conocer su manejo y problemas con ellos relacionados, con más amplitud y detenimiento del que ordinariamente puede concederse en un curso de Física General”*.

Esta idea general queda reflejada en la obra de Fausto Garagarza, catedrático de Práctica de Operaciones Farmacéuticas, publicada en 1892, *“Instrumentos y aparatos de Física de aplicación a la Farmacia”*, que durante años sería libro de texto de estudiantes y de consulta obligada para otros muchos profesionales.

En 1900, la asignatura cambia de denominación a “Técnica Físi-

ca”, pero sin variar la orientación de la misma, y por ello no cabe confundirla con una Física General Práctica.

En 1928 surge la asignatura *“Complementos de Física y Aplicaciones de Física y de Química-Física”* tratando de aunarla en una misma materia junto a la Fisicoquímica, para de nuevo, en los planes de estudio de 1931 tornar a *“Técnica Física aplicada a la Farmacia”*, en el 2º curso de la titulación, pasando posteriormente a denominarse nuevamente *“Técnica Física”* en la modificación del plan 1943 y permaneciendo con la misma denominación en los de 1953.

No es hasta el plan de estudios de 1973 cuando aparece con la denominación de *“Técnicas Instrumentales”*, pasando en 1993 a una materia denominada *“Técnicas Analíticas”* que contenía un semestre de Análisis Químico y otro de Técnicas Instrumentales, en los últimos años de Licenciatura. Con la adecuación de los planes de estudio a los nuevos estudios del Grado en Farmacia se volvió a la denominación de *“Técnicas Instrumentales”* con la que hoy permanece. Aun cuando la actual denominación de esta asignatura es relativamente reciente, realmente sólo es un nombre nuevo de una disciplina bastante antigua y con unos objetivos bien definidos desde su inicio.

Podemos decir que hoy día los conocimientos sobre las bases teóricas, componentes, metodología y aplicaciones de los instrumentos científicos, se adquieren en la Facultad de Farmacia tras cursar la disciplina de Técnicas Instrumentales. Philip J. Elving las describió como *“todas las técnicas y métodos destinados a obtener información sobre la composición, identidad, pureza y constitución de las muestras de un material, en cuanto a su tipo, cantidad y agrupación de átomos y moléculas, así como de la determinación de aquellas propiedades físicas y comportamiento que puedan correlacionarse con estos objetivos”*. En definitiva, un conjunto de métodos que requieren de una disposición de trabajo en la que se incorporan instrumentos de medida más o menos complejos y que el farmacéutico debe conocer en profundidad.

No cabe duda que los avances científicos y tecnológicos y en particular los relacionados con la informática y electrónica han contribuido a que las Técnicas Instrumentales hayan tenido en los últimos años un desarrollo sorprendente, alcanzándose límites de detección, reproducibilidad y rapidez en las determinaciones analíticas inimagina-

bles hace tan solo unos pocos años. Todo ello supone la necesidad de formación y actualización permanente por parte de los farmacéuticos sea cual sea su ámbito de ejercicio profesional.

En lo referente a mi experiencia docente siempre ha estado vinculada a la docencia en Técnicas Instrumentales, materia troncal en la Licenciatura y el Grado en Farmacia y también a la Radiofarmacia desde su inclusión como materia optativa en los nuevos planes de estudio.

Desde mi primer contrato como Profesor Ayudante de Clases Prácticas en 1981, pasando por Profesor Asociado y hasta la actualidad como Profesor Titular, he impartido ininterrumpidamente docencia en Técnicas Instrumentales. De hecho, la convocatoria del concurso oposición para cubrir la plaza de Profesor Titular del Área de Química Física que ahora ocupo salió ya con el perfil docente de Técnicas Instrumentales.

Dicha docencia, inicialmente planteada para la titulación de Farmacia se ha extendido a otras titulaciones que, a priori, podrían parecer poco relacionadas con ella, pero que realmente no lo son tanto, sobre todo en lo que concierne a esta asignatura. Me estoy refiriendo a la titulación de Criminología. Si, puede parecer extraño y yo también pensé en un principio ¿qué hace un farmacéutico en criminología? En efecto todo surgió a raíz de una propuesta realizada desde la Facultad de Derecho, que en el año 2006 plantearon un segundo ciclo de Licenciatura en Criminología en que querían contar con una asignatura que incluyese el conjunto de técnicas que se realizan en los laboratorios forenses, para lo que contactaron conmigo y con otro profesor del departamento de Genética. Realmente dicha materia no está tan lejos de las Técnicas Instrumentales de Farmacia, pues los métodos analíticos son similares a los utilizados en análisis y control de calidad de medicamentos o a los empleados en análisis toxicológico, pero en este caso enfocados al análisis forense. La asignatura se llamó "*Técnicas en Análisis Criminal*" y abarca desde el conjunto de técnicas relacionadas con la huella genética, impartidas por el profesor de dicha área, a las empleadas en la detección e identificación de drogas estupefacientes, agentes químicos tóxicos, agentes de guerra química e incluso elementos radiactivos, impartidas por mí. En un principio iba a ser solamente una asignatura optativa en segundo ciclo de la Licenciatura de Criminología, pero fue acogida con tanto éxito que con el cambio de planes de estudio y su

adecuación a los nuevos Grados, en 2011, la transformaron en asignatura obligatoria tanto para el Grado en Criminología como para el Doble Grado en Derecho-Criminología, permaneciendo así en la actualidad.

Sin duda alguna una magnífica oportunidad de ampliar y difundir las Técnicas Instrumentales en otros ámbitos del ejercicio profesional menos conocidos pero en los que los farmacéuticos también desempeñamos un papel extraordinariamente importante. Tal es el caso de la Fuerzas de Seguridad del Estado, que cuentan con farmacéuticos en los Laboratorios de Policía Científica y en la Brigada Central de Estupefacientes, junto a los que he participado impartiendo cursos y seminarios. También con el Ejército, donde, además de la propia Farmacia Militar contamos con farmacéuticos en Unidades especiales como el Regimiento NBQ “Valencia” N°1, que constituye el referente obligado del Ejército de Tierra en todo lo que se refiere a la defensa contra agresivos de carácter Nuclear, Biológico y Químico que puedan producir daños en el medio ambiente y el entorno social, bien por catástrofes naturales, accidentes industriales o por el empleo de armas que contengan dichas sustancias, ya sea en acciones terroristas o en conflictos bélicos. Una Unidad de élite con sede en el acuartelamiento de Paterna y con la que colaboro desde el año 2010 impartiendo Cursos de Formación para Especialistas del Ejército de Tierra, enfocados principalmente a las Técnicas Instrumentales empleadas en la detección de agentes químicos tóxicos, agentes de guerra química y elementos radiactivos.

Fruto de esta colaboración ha sido la concesión del Premio “*Brigada Blas Aguilar Ortega*”, que me otorgó el Regimiento de Defensa NBQ “Valencia” N°1 en febrero de 2017, máxima distinción que concede dicha Unidad militar al personal civil, en reconocimiento a la colaboración desinteresada en la formación de sus integrantes en las Técnicas Instrumentales de uso habitual en sus unidades.

En cuanto a la formación en dicha materia, son muchos y de gran calidad los libros de texto de análisis e instrumentación publicados hasta la fecha, pero la mayoría de ellos son, desde mi punto de vista, demasiado generalistas y bajo la denominación de análisis instrumental o de química analítica, abordan más las necesidades de laboratorios químicos de diferentes índoles, que las propiamente farmacéuticas, por lo que personalmente considero que uno de los que mejor se adecua a las necesidades de un farmacéutico es el publicado con el título “*Técni-*

cas Instrumentales en Farmacia y Ciencias de la Salud", cuyos autores son los Dres. Oriol Valls y Benito del Castillo, el primero recientemente nombrado Académico Correspondiente de esta Academia de Farmacia y el segundo, propuesto para idéntico nombramiento pero aplazado por motivos de salud. De este texto es también autor de un capítulo especializado el Dr. Moreno Frigols, Académico de Número de esta institución.

Quiso el destino que tal día como hoy, un 3 de febrero pero del año 1999, el Profesor Benito del Castillo me firmara un ejemplar de su libro y añadiera como dedicatoria, *"A mi querido amigo y compañero D. Facundo Pérez Giménez gran entusiasta y defensor de las Técnicas Instrumentales y de la Farmacia"*. Hoy, día 3 de febrero y 21 años después, tengo el honor de poder estar ante ustedes con el mismo entusiasmo por la defensa de las Técnicas Instrumentales y de la Farmacia.

En cuanto a la clasificación de las Técnicas Instrumentales dada su enorme amplitud y creciente complejidad y ante el enorme abanico de nuevas perspectivas analíticas, resultaría excesivo para este discurso hacerla de manera pormenorizada, por lo que la haré de modo resumido describiendo los grandes grupos de técnicas, para profundizar posteriormente en las que seleccionado para esta ocasión.

Clasificación de las Técnicas Instrumentales:

1.- Métodos de interacción de la radiación electromagnética (REM) con la materia: conjunto de técnicas espectroscópicas basadas en los fenómenos de emisión, absorción, fluorescencia y dispersión de radiación a niveles atómico y molecular.

2.- Métodos de separación: electroforesis, cromatografías, espectrometría de masas y de movilidad iónica.

3.- Métodos electroquímicos: potenciometría, conductimetría y voltametría.

4.- Métodos radioquímicos: dilución isotópica y radioinmunoanálisis.

5.- Métodos térmicos: termogravimetría y análisis térmico diferencial.

Del conjunto de métodos citados he seleccionado dos técnicas de entre las que, en mi opinión, han experimentado en los últimos años una progresión más espectacular, tanto por el creciente número de aplicaciones descritas para cada una de ellas, como por su grado de automatismo, disponiéndose en ambos casos de equipos portátiles enormemente eficaces que permiten su utilización en ámbitos, en ocasiones, enormemente alejados de lo que consideramos habitual en un laboratorio analítico. Tal es el caso de la *Espectroscopia Raman*, incluida entre los métodos de interacción de la radiación electromagnética (REM) con la materia y de la *Espectrometría de Movilidad Iónica (Ion Mobility Spectrometry o IMS)*, incluida entre los métodos de separación.

4. ESPECTROSCOPIA RAMAN

Constituye una técnica espectroscópica de interacción de la radiación electromagnética con la materia basada en el fenómeno de dispersión.

Cuando la radiación electromagnética atraviesa un medio material transparente una fracción del haz se dispersa en todas direcciones. El físico hindú C. Venkata Raman (*Fig. 1*) observó que una pequeña porción de la radiación dispersada poseía un color diferente. La experiencia la repitió, junto con su discípulo Krishnan, con 60 sustancias diferentes en estado líquido y en todos los casos observaron el



I. C. Venkata Raman

mismo fenómeno de manera más o menos acusada, utilizando un espectrógrafo construido por ellos mismos (*Fig. 2*). Es decir, que *“en todos los casos en que la luz es dispersada por las moléculas en líquidos o gases libres de polvo, la radiación difusa del tipo ordinario, que tiene la misma longitud de onda que el haz incidente, es acompañada de una*

radiación dispersa modificada de frecuencia degradada". Tal afirmación aparece en el trabajo publicado por Raman y Krishnan en *Nature* en 1928, "*Un nuevo tipo de radiación secundaria*" (Fig. 3) que explica el conocido como "Efecto Raman", que le valió la concesión del Nobel de Física en 1930. Dado que la radiación secundaria dispersada difería de unas sustancias a otras, concluía que la causa de los desplazamientos de longitud de onda dependen de la estructura química de las moléculas responsables de la dispersión y por tanto está relacionada con la composición y características del medio material transparente y es independiente de la longitud de onda de la luz incidente.



2. Espectrómetro diseñado por C.V. Raman



3. Publicación original describiendo el efecto Raman

Este fenómeno lo podemos apreciar a diario observando el color azul del cielo, pues aunque la luz incidente procedente del sol es blanca, posee dicho color debido a que presenta máxima dispersión para la longitud de onda de color azul.

Sin embargo, como el mismo Raman indicaba, para poder observar este fenómeno se requiere una fuente de iluminación muy potente dada la baja intensidad de la radiación secundaria. Este hecho, unido a la interferen-

cia de la fluorescencia de la muestra o de sus impurezas ha provocado que la Espectroscopia Raman no haya sido muy utilizada hasta la llegada de las fuentes láser a final de los años sesenta.

Se ha comprobado que la diferencia de energía entre la luz incidente y la dispersada por efecto Raman, corresponde a la región del infrarrojo medio y por tanto está relacionada con el mismo tipo de cambios vibracionales cuantizados que se producen en la absorción infrarroja. Todo ello independientemente del valor de frecuencia de la luz incidente. En efecto, para una misma especie, el espectro de dispersión Raman y el espectro de absorción infrarroja suelen parecerse mucho en cuanto a las longitudes de onda de las bandas que aparecen en ambos, aunque difieren notablemente en la intensidad. Lo cual no significa que las técnicas sean competitivas sino más bien, al contrario, complementarias.

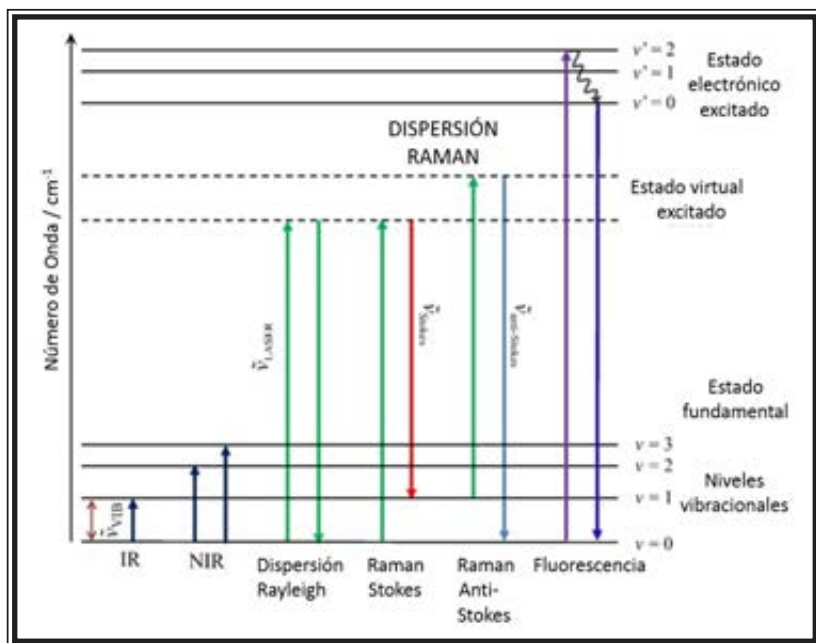
Una ventaja importante de la técnica Raman respecto de la infrarroja es que el agua no produce interferencias, por lo que se pueden obtener espectros de disoluciones acuosas de sistemas inorgánicos. Además, se pueden emplear cubetas de vidrio o cuarzo ya que la luz incidente y dispersada son de la región visible o infrarrojo cercano y dichos materiales son transparentes en ambas regiones del espectro electromagnético.

Los espectros Raman se obtienen al irradiar una muestra con una potente fuente láser de radiación monocromática visible o del infrarrojo cercano.

La radiación dispersada es de muy baja intensidad (0,001% de la incidente), por lo que se registra con un ángulo de 90° para evitar la interferencia con la incidente.

Cuando un fotón de la fuente de excitación interacciona con una molécula se produce un incremento de energía a un estado virtual situado entre el estado fundamental y el primer estado electrónico excitado. La posterior desexcitación podría implicar la pérdida de energía hasta el nivel fundamental, es decir no habría pérdida de energía y estaríamos en ese caso ante una dispersión Rayleigh, es decir una colisión elástica entre el fotón y la molécula. Pero si el enlace es activo en el infrarrojo, es decir, si la polarizabilidad de la molécula varía con la

distancia interatómica, se quedaría en el primer nivel vibracional del estado electrónico fundamental, con lo que la frecuencia del pico de absorción infrarroja tendría la misma magnitud que el desplazamiento de la frecuencia Raman y estaríamos ante un proceso de dispersión Raman-Stokes (Fig. 4). Por el contrario, si en el momento de producirse la excitación, la molécula se encuentra en el primer nivel de energía vibracional del estado electrónico fundamental, la posterior desexcitación implicaría la vuelta hasta el nivel fundamental y el proceso sería Raman-AntiStokes. Si bien, a temperatura ambiente, el número de moléculas que se encuentran en el primer nivel vibracional es muy bajo, por lo que la probabilidad de ocurrencia de este proceso es muy pequeña y por tanto presentaría muy baja intensidad.



4. Diagrama de energías molecular para dispersión Raman, Rayleigh y emisión de fluorescencia

Es de destacar que tanto en el proceso *Raman-Stokes* como *AntiStokes* la diferencia de energía con la dispersión *Rayleigh* es igual a la energía del primer nivel vibracional.

El espectro obtenido mostrará la intensidad de la radiación dispersada frente al número de onda, expresado como diferencia entre los de la luz incidente y dispersada y será por tanto independiente de la longitud de onda de excitación. La intensidad de los picos depende de la polarizabilidad de la molécula, de la intensidad de la fuente y de la concentración de sustancia activa.

El espectro Raman es más sencillo que el infrarrojo, con menor número de bandas y aunque muchas de ellas coinciden, son de intensidades relativas diferentes. Para que una molécula presente absorción en el infrarrojo es necesario que experimente un cambio en el momento dipolar o en la distribución de carga asociada con él. Mientras que la dispersión implica una distorsión momentánea de los electrones distribuidos alrededor de un enlace de la molécula, seguida por la reemisión de la radiación cuando el enlace vuelve a su estado normal. En su forma distorsionada la molécula está temporalmente polarizada y vuelve a su estado normal con la reemisión. Esta diferencia en el mecanismo justifica el distinto comportamiento de las moléculas en ambos tipos de técnicas.

4.1 INSTRUMENTACIÓN

Los Espectrómetros Raman actuales poseen un haz láser como fuente emisora de radiación electromagnética, que atraviesa la muestra y pasa a través de un interferómetro de Michelson para seleccionar las diferentes longitudes de onda, eliminando a la vez la radiación láser parásita y la dispersión Rayleigh, siendo posteriormente enfocada sobre un detector. Los caminos recorridos por la luz incidente y dispersada forman normalmente un ángulo de 90° dada la baja intensidad de la señal Raman.

Las fuentes láser pueden ser visibles, entre los que destacan los de *Argón* (488,0 o 514,5 nm) y *Criptón* (530,9 o 647,1 nm) y del infrarrojo cercano, como el de Nd/YAG (granate de itrio y aluminio dopado con impurezas de neodimio) (1064 nm) que tiene la ventaja de no provocar fotodescomposición de la muestra ni excitación fotónica capaz de generar emisión de fluorescencia.

La utilización de un sistema interferométrico para seleccionar las longitudes de onda dispersadas evita pérdidas de intensidad de la señal Raman, aunque necesita de un sistema informático que realice la transformación matemática de Fourier que permite transformar la señal discontinua de dominio tiempo del interferograma en una señal continua de dominio frecuencia o número de onda.

La manipulación de las muestras en espectroscopia Raman es mucho más simple que en infrarrojo, ya que se puede emplear vidrio óptico y cuarzo para ventanas, lentes y recipientes portamuestras en lugar de haluros alcalinos más frágiles y menos estables a los componentes atmosféricos. Las muestras pueden procesarse tanto en estado sólido como líquido o gaseoso.

Además de los sistemas de espectroscopia Raman confocal, de extraordinaria eficacia en el análisis de muestras sólidas como son los comprimidos en la industria farmacéutica, la espectroscopia Raman de Resonancia permite aumentar considerablemente la sensibilidad del método ya que las intensidades de las líneas Raman se incrementan notablemente por la excitación con longitudes de onda próximas a la excitación del pico de absorción electrónica del analito, incrementando además su especificidad ya que se puede dirigir la excitación a una banda de absorción concreta. Para ello los instrumentos deben estar dotados de láser sintonizable. La principal limitación de la espectroscopia Raman de resonancia radica en la interferencia causada por la posible emisión de fluorescencia del propio analito. Combinando esta técnica con el uso de partículas coloidales metálicas (normalmente oro, plata o cobre) sobre las que se absorbe la muestra, se consigue un aumento considerable de la superficie (Espectroscopia Raman de superficie aumentada) que se traduce en un aumento notable de la intensidad de la señal pudiendo determinarse concentraciones de sustancias extraordinariamente bajas.

También se pueden realizar muestreos mediante fibra óptica ya que al utilizar radiación visible o del infrarrojo cercano, la luz se puede transmitir a distancias considerables (hasta de 100 metros) a través de una sonda de fibra óptica con un haz concéntrico de fibras que se encargan, unas de hacer llegar la luz excitadora a la muestra y otras de conducir la radiación dispersada hasta el sistema selector de longitudes de onda.

El detector suele estar constituido por un semiconductor de germanio o más recientemente por sensores bidimensionales de acoplamiento de carga (*Charge Coupled Device* o *CCD*).

4.2 APLICACIONES

Con todo ello la espectroscopia Raman ha experimentado en los últimos años un notable auge y hoy se aplica al análisis cualitativo y cuantitativo de sistemas inorgánicos, orgánicos y biológicos, presentando grandes ventajas respecto de la espectroscopia infrarroja en el caso de los sistemas inorgánicos y biológicos al poderse utilizar disoluciones acuosas y ser un método no destructivo.

Además con los avances en microinformática y microelectrónica se ha podido dar el salto desde las instalaciones de los laboratorios de espectroscopia a equipos autónomos portátiles que permiten realizar espectros Raman en muy diferentes ubicaciones, en pocos segundos y sin tratamiento previo de las muestras, obteniendo la identificación de diferentes compuestos comparando con los espectros patrón de que disponen en bases de datos incorporadas al mismo equipo instrumental. Recordemos que los espectros Raman son semejantes a los espectros de infrarrojo y por tanto presentan regiones útiles para la detección de grupos funcionales y regiones de “huella dactilar” que permiten la identificación de compuestos específicos.

4.2.1 Aplicaciones en la Industria Farmacéutica

En la industria farmacéutica y cosmética es ampliamente utilizada en la identificación rutinaria de materias primas, tanto principios activos (*Tabla 1*) como excipientes, empleados en la preparación de diferentes formas farmacéuticas, siendo altamente eficaz en el control de calidad de las mismas, pudiéndose construir en cada laboratorio una extensa librería de espectros Raman que facilita su identificación, así como la determinación cuantitativa de sustancias activas en diferentes formulaciones. Se realizan también estudios de polimorfismo de los componentes

de cada formulación para optimizar su dosificación. Todo ello con la ventaja de que dichas determinaciones se pueden realizar directamente con los compuestos en estado sólido o líquido y sin necesidad de tratamiento previo de los mismos o bien directamente en el recipiente que los contiene, ya sea de vidrio o plásticos traslúcidos sin necesidad de abrirlos. Los espectros Raman también permiten determinar el tamaño de partículas, grado de homogeneización e identificación de los componentes de comprimidos envasados y listos para su distribución a través del plástico del blister que los contiene o de formas farmacéuticas líquidas de administración oral o parenteral y preparados cosméticos a través de la pared de vidrio o plástico del recipiente, lo que hace de esta técnica un método altamente eficaz como método analítico no destructivo de control de calidad de productos farmacéuticos, con la ventaja de que al no requerir tratamiento previo de las muestras no se produce ninguna alteración fisicoquímica de las condiciones de formulación. De este modo se pueden analizar directamente las diferentes capas de comprimidos recubiertos, de capas múltiples, de cubierta gastrorresistente, de liberación controlada o de comprimidos dispersables. Así como realizar mapas tridimensionales de alta resolución que muestran la composición química de sistemas de fases múltiples empleados en algunas emulsiones.

4.2.2 Detección de drogas ilícitas, Explosivos y Agentes de Guerra Química

Los espectrómetros Raman portátiles son de los equipos instrumentales más ampliamente utilizados por Fuerzas de Seguridad de todo el mundo, en la detección e identificación de drogas ilegales y sustancia estupefacientes, ya que pueden analizarse directamente en estado sólido o líquido sin manipulación previa de la muestra, ni en contacto directo con ella, sino a través de la pared transparente del recipiente que la contiene, comparando el espectro obtenido in situ con los espectros de que disponen los propios equipos instrumentales en librerías de datos adecuadas a dicha finalidad, evitando así las posibles interferencias que en ocasiones presentan los métodos colorimétricos de screening debido en gran medida a las sustancias que los traficantes emplean tratando de enmascararlas o adulterarlas. De este modo se identifican sustancias como heroína, cocaína, anfetaminas y

derivados, cannabis y cannabinoides sintéticos, alucinógenos, drogas recreativas y medicamentos falsificados.

Del mismo modo se identifican sustancias como agentes de guerra química como gases nerviosos y gases vesicantes y sus precursores o explosivos (TNT, PETN, RDX, Semtex, etc.) sin necesidad de abrir el recipiente que los contiene, no poniendo así en riesgo la vida de los agentes de seguridad. Hoy en día son instrumentos imprescindibles en el control aeroportuario de personas y equipajes, tanto para combatir delitos de narcotráfico como la posible comisión de actos de terrorismo. Además, dado que se puede realizar la determinación a través de una sonda de fibra óptica, en ocasiones, si la situación lo requiere, se puede realizar el espectro sirviéndose de un sistema robotizado y a una distancia suficiente como para no poner en riesgo la integridad física del equipo de personas que lo maneja.

4.2.3 Aplicaciones en Arqueología y análisis de obras pictóricas

Al ser un método no destructivo y poderse utilizar sondas de fibra óptica para la excitación y captación de la radiación dispersada, la espectroscopia Raman se ha mostrado altamente eficaz en estudios arqueológicos y pictóricos ya que se puede analizar la muestra a distancia y sin dañar su superficie. En efecto, a través de dichos espectros se ha podido estudiar la composición mineral y de los pigmentos empleados en las pinturas rupestres de la Cueva de Altamira, de manera no invasiva. También se ha empleado esta técnica en el estudio de las monedas de plata procedentes del naufragio de la fragata Nuestra Señora de las Mercedes, tras ser recuperadas por el Estado Español tras el litigio con la empresa Odyssey; en el estudio de la secuencia de policromías y de la composición de los materiales empleados en las decoraciones del conjunto escultórico del Pórtico de la Gloria de la Catedral de Santiago de Compostela; en el análisis de obras pictóricas de grandes maestros como Goya, que ha hecho posible determinar la composición de las pinturas empleadas habitualmente en sus obras, lo que ha permitido la autenticación de algunas de ellas a través de la composición de los pigmentos empleados en sus paletas de colores.

4.2.4 Aplicaciones biológicas

Desde el punto de vista biológico la espectroscopia Raman presenta la ventaja de poder analizar sistemas acuosos como las estructuras celulares *in situ* ya que el agua no interfiere, por lo que se pueden estudiar tejidos sanos y tumorales diferenciando los patrones obtenidos en ambos casos, así como el estudio de moléculas biológicas en condiciones fisiológicamente significativas. Un aspecto en el que se ha mostrado muy eficaz la espectroscopia Raman de resonancia. Mediante esta técnica se ha podido determinar el estado de oxidación y el espín de los átomos de hierro en la hemoglobina y el citocromo-c.

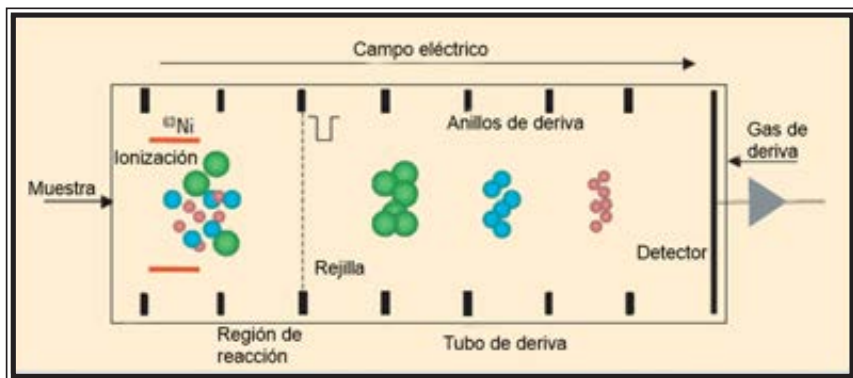
Sin embargo, son variantes de dicha técnica como la espectroscopia Raman de superficie aumentada (SERS) las que se están mostrando más útiles. Dicha técnica utiliza partículas nanocoloidales de oro o plata que se depositan sobre la superficie de determinados tejidos para realizar posteriormente un espectro Raman que permita la identificación de moléculas consideradas biomarcadores tumorales o indicadores de infecciones microbianas y respiratorias, permitiendo su cuantificación incluso en concentraciones traza. Las partículas metálicas provocan un aumento considerable de la superficie y un notable incremento de la señal obtenida lo que se traduce en una mejora significativa de la especificidad y sensibilidad, de manera similar a los inmunoanálisis que emplean marcadores enzimáticos, fluorogénicos o radiactivos.

5. ESPECTROMETRÍA DE MOVILIDAD IÓNICA (IMS)

La Espectrometría de Movilidad Iónica (IMS) es una potente técnica analítica de separación basada en interacciones iónicas moleculares en un campo eléctrico homogéneo. Fue descrita por primera vez por Karasek y Cohen en 1970 y tradicionalmente ha sido estudiada de manera conjunta con la Espectrometría de Masas, pero fue de la mano de Gary Eiceman y Zeev Karpas, que en 1993 publican la monografía "*Ion Mobility Spectrometry*", cuando experimenta un notable auge, convirtiéndose en un método analítico ampliamente utilizado en la identificación y monitorización de compuestos químicos en general, explosivos,

gases tóxicos y drogas estupefacientes.

Respecto de la Espectrometría de Masas posee etapas comunes como son la ionización de las moléculas, la separación en un campo eléctrico y posterior detección, pero en dichas etapas existen diferencias significativas. Así, en la fase inicial de ionización, no se produce fraccionamiento molecular sino que se generan iones moleculares y además a presión atmosférica, no siendo necesario el vacío. Por otra parte, la separación aunque también es en función de la relación carga/masa, no se realiza aplicando campos eléctricos y magnéticos sino únicamente eléctricos. Así, los espectrómetros IMS son instrumentos de diseño compacto, poseen alta sensibilidad (ppb-ppt), respuesta rápida del orden de milisegundos y capacidad de separar compuestos isoméricos.



5. Esquema de un Espectrómetro de Movilidad Iónica (IMS) con sus diferentes regiones.

5.1 INSTRUMENTACIÓN

Tradicionalmente, los Espectrómetros de Movilidad Iónica (IMS) constan de las siguientes partes: región de ionización, región de reacción, tubo de deriva y detector (*Fig. 5*).

5.1.1 Región de Ionización

En la región de ionización se introducen las moléculas en estado de vapor y se produce la formación de iones reactivos. La formación de

dichos iones está estrechamente relacionada con el tipo de fuente de ionización utilizada. Las fuentes de ionización tradicionales y más comunes en IMS son fuentes radiactivas, especialmente Ni-63, un emisor beta-negativo. Esta fuente de ionización es estable y tiene una larga vida útil ya que el níquel posee un periodo de semidesintegración de 100 años y además no requiere de una fuente de alimentación adicional. El principal inconveniente es su radioactividad y las restricciones relacionadas con ella. Los iones moleculares generados a partir de este tipo de fuentes de ionización van acompañados de $(O_2)^-$ entre los de polaridad negativa y H^+ entre los de polaridad positiva.

Además existen otras fuentes de ionización como las de corona de descarga, de fotoionización, de plasma a baja temperatura y de electrones pulsados que dan excelentes resultados en IMS. En comparación con las fuentes de ionización radiactiva, las de corona de descarga ofrecen mejor rendimiento en algunos casos, con una señal de mayor intensidad, más sensibilidad y mejor relación señal/ruido, provocado en parte por la formación de iones NO^- y NO_3^+ , además de los anteriores, lo que contribuye a mejorar la detección de algunos compuestos.

Algunos equipos emplean un sistema de ionización/desorción asistido por láser en una matriz sólida similar al método MALDI (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization*) utilizado en otras espectrometrías, que permite la introducción directa de muestras sólidas no volátiles que se vaporizan e ionizan y son conducidas al tubo de deriva evitando la fragmentación y disociación de las moléculas.

La ionización por electrospray (ESI o Electro spray ionization) es un método que también permite el procesamiento de muestras no volátiles, macromoléculas y moléculas biológicas que pueden alterarse por efecto del calor generado por otros métodos de ionización y que en este caso no se ven afectadas al ser arrastradas en forma de aerosol sólido que dejará iones gaseosos que se conducen al interior del tubo de deriva.

5.1.2 Región de reacción y Tubo de Deriva

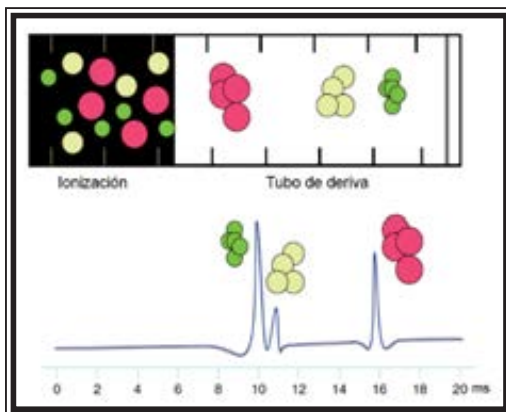
En la región de reacción, se produce la interacción entre los iones reactivos y las moléculas de la muestra aspirada, formándose nuevos

productos iónicos que pueden ser modificados mediante determinados gases dopantes, permitiendo aumentar la sensibilidad y selectividad del método.

Al final de la región de reacción existe una rejilla de obturación a través de la que los iones generados se introducen en el tubo de deriva que constituye una parte fundamental de los instrumentos IMS al ser donde se separan las especies iónicas sometidas a un campo eléctrico homogéneo aplicado a través de una serie de anillos conductores metálicos colocados entre la puerta de entrada de iones y el extremo final del tubo que lleva al detector.

Los iones son acelerados sometidos a voltajes que se van incrementando desde 100 a 10.000 V, adquiriendo diferente velocidad en función de su carga, masa y volumen, separándose en función del tiempo que cada uno requiere para llegar al detector (unos pocos milisegundos) (*Fig. 6*). Un mecanismo similar al tiempo de vuelo (TOF) de la Espectrometría de Masas.

Para que el método sea reproducible es importante mantener controlados determinados parámetros físicos como humedad, temperatura y composición del gas soporte, cuya misión es proporcionar una atmósfera de apoyo a la ionización y libre de impurezas para lo que se suelen utilizar gases inertes como argón o helio.



6. Separación de iones en el tubo de deriva y representación de un espectro IMS.

5.1.3 Región de detección

Al final del tubo de deriva se encuentra un detector constituido por una placa colectora de iones (placa de Faraday) que genera un

pulso eléctrico ante la llegada de cada ion, independientemente de su polaridad.

El espectro IMS constituye la representación gráfica de una señal eléctrica que será la intensidad de los picos de cada ion, en función del tiempo de deriva, que es característico de cada ion. Dicho espectro será único y constituye la huella dactilar del compuesto analizado.

El espectro obtenido para una determinada sustancia se compara con el de sustancias patrón analizadas en las mismas condiciones fisicoquímicas e incluidas en las librerías de datos que incorporan los equipos instrumentales, permitiendo la identificación in situ de los compuestos analizados. El tiempo total del análisis es, en la mayoría de los casos, inferior a un minuto, mucho menor al de los métodos de separación habituales en los laboratorios analíticos.

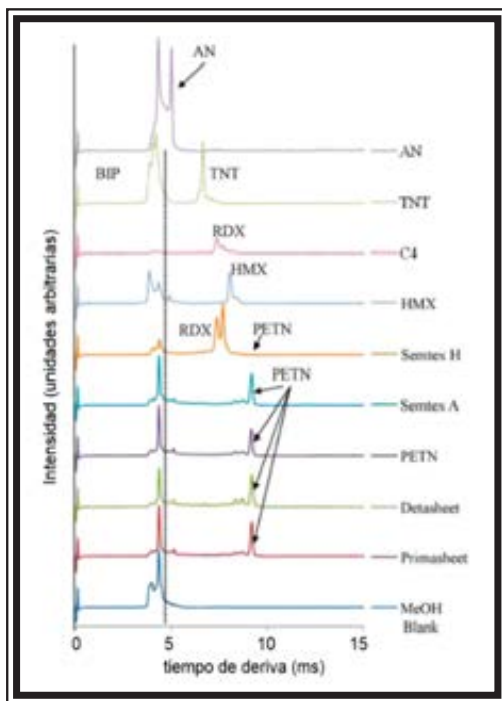
5.2 APLICACIONES

La evolución que ha experimentado esta técnica en los últimos años ha hecho que aparezcan variantes de la misma que mejoran su eficacia y amplían el número de aplicaciones de la movilidad iónica. Tal es el caso de la Espectrometría de movilidad diferencial (DMS), Espectrometría de movilidad iónica en tiempo de deriva (DTIMS), Espectrometría de movilidad iónica por aspiración (AIMS) o la Espectrometría de movilidad de iones de onda viajera (TWIMS).

Si bien la espectrometría de movilidad iónica tomó en un principio un notable auge en campos específicamente forenses, como método rápido y sensible para la detección de explosivos, narcóticos y agentes de guerra química, sus especiales características y eficacia le han permitido abrirse un hueco importante en otros campos bien distintos, como el control de calidad de productos farmacéuticos, detección de moléculas de interés biológico, en la seguridad de los procesos de producción y conservación de alimentos y en análisis medioambiental.

5.2.1 Detección de explosivos

La técnica se considera hoy imprescindible en la seguridad de muchos aeropuertos para la identificación de explosivos como RDX, PETN, TNT, Semtex, etc. y mezclas de ellos en muy pocos segundos (Fig. 7), siendo capaz de detectarlos en el interior de equipajes y bolsos de mano con un simple rastreo de su superficie y sin necesidad de abrirllos, lo que constituye una eficaz herramienta para evitar posibles atentados terroristas, pudiendo realizar el escaneo automático de todo el equipaje facturado que se ubica en las bodegas de aviones o barcos. En efecto, muchas de estas sustancias son nitroderivados altamente electronegativos lo que permite su detección por movilidad iónica en concentraciones traza, aún a pesar de la baja presión de vapor de algunos explosivos.



7. Espectros IMS de varios explosivos

5.2.2 Detección de Agentes de Guerra Química y sustancias tóxicas

Algo similar ocurre con la detección de sustancias catalogadas como Agentes de Guerra Química (*Chemical war agentes o CWA*) y/o sus precursores:

- a) **Agentes “Nerviosos”**: normalmente compuestos organofosforados.
- b) **Agentes “Vesicantes”**: normalmente compuestos de Cloro, Azufre, o derivados del Arsénico.

Todas ellas incluidas en los listados de compuestos químicos aprobados en la convención sobre la prohibición del desarrollo, la producción, el almacenamiento y el empleo de armas químicas y sobre su destrucción.

En estos casos, la técnica IMS se ha mostrado altamente eficaz en la separación de los iones, permitiendo la rápida identificación de Agentes nerviosos y vesicantes como *Tabún*, *Sarín*, *Soman*, *Ciclosarín*, *Agente VX*, *cloruro de cianógeno (CK)*, *mostaza nitrogenada* y *gas mostaza*, entre otros. No solo en ambientes bélicos sino también en el de posibles atentados terroristas.

También en la industria química en general, se está mostrando altamente eficaz en la seguridad de personas e instalaciones en entornos en los que puedan detectarse sustancias químicas altamente tóxicas tales como Cl_2 , HCl , HNO_3 , SO_2 , HCN , HF , HBr , BCl_3 , BF_3 , NH_3 , CS_2 , fosgeno, óxido de etileno, tricloruro de fósforo (PCl_3), etc., o en la formación de atmósferas explosivas, dada la rápida respuesta de estos equipos instrumentales y el reducido tamaño de algunos de ellos.

5.2.3 Detección de drogas ilícitas

Así mismo se ha mostrado altamente eficaz en la detección de drogas estupefacientes tales como *Cocaína*, *Heroína*, *Anfetaminas*, *MDMA (Éxtasis)*, *LSD*, *fenetilaminas*, *catinonas*, *cannabinoides sintéticos*, *triptaminas* y otras sustancias psicoactivas, de una manera rápida, eficaz y en concentraciones traza, lo que hace de la movilidad iónica una técnica ampliamente utilizada tanto en los laboratorios forenses

como en el control de drogas ilícitas en puntos de seguridad de aeropuertos, fronteras y aduanas, pudiendo realizarse la detección tanto en equipajes, como realizando un rastreo directo sobre personas, a través de arcos de seguridad que incorporan detectores de metales y tecnología IMS o bien solamente en las manos, pasando sobre la piel un plástico siliconado en el que se impregnan restos de las sustancias que hayamos manipulado recientemente o incluso en muestras de saliva. Lo que la convierte en un arma eficaz en la lucha contra el narcotráfico.

5.2.4 Aplicaciones en la Industria Farmacéutica

La espectrometría IMS constituye un método de análisis rápido, de bajo costo y con elevada sensibilidad para la evaluación y control de líneas de producción en la industria farmacéutica, tanto para el cribado de rutina de lotes de materias primas como en el de productos finalizados y envasados.

La identificación de *paracetamol*, *bisacodilo*, *cafeína*, *dextrometorfano*, *difenhidramina*, *famotidina*, *guaifenesina*, *loratadina*, *niacina*, *fenilefrina*, *piridoxina*, *tiamina* o *tetrahidrozolina* en medicamentos se realiza de manera rápida y eficaz mediante IMS. Los espectros se pueden obtener en pocos segundos y los instrumentos pueden estar ensamblados en diferentes puntos de las líneas de producción, tienen bajo costo comparados con los equipos de espectroscopia habituales en los laboratorios analíticos y presentan un mantenimiento económico.

Además existen equipos portátiles de fácil manejo, que con las librerías de espectros adecuadas constituyen una herramienta enormemente versátil en el control de calidad de medicamentos.

5.2.5 Control de calidad de alimentos

La espectrometría IMS ha mostrado su idoneidad en el análisis de productos alimenticios, en los aspectos de calidad e inocuidad de los mismos. En los últimos años se está utilizando dicha técnica en etapas como procesamiento, control de calidad, almacenamiento y caracterización de alimentos. Todo ello gracias en buena medida a los

límites de detección alcanzados para un gran número de compuestos y al disponer de equipos móviles que permiten realizar las determinaciones fuera del ámbito de los laboratorios. Así, se usa habitualmente en el control de:

- Conservación de alimentos mediante la detección de metabolitos producidos por bacterias, permitiendo su identificación y control de su crecimiento.
- Determinación de aminas volátiles en carnes y pescados para determinar su frescura y condiciones óptimas de almacenamiento.
- Detección de trazas de antibióticos y otros medicamentos veterinarios en carnes.
- Detección de metabolitos producidos por hongos para el control del proceso de producción de quesos, o bien para el control de calidad de materias primas y de las condiciones de almacenamiento
- Control del proceso de fermentación de la cerveza mediante la determinación de etanol y 2,3-pentanodiona.
- Caracterización de productos como vinos y licores identificando sus compuestos volátiles característicos.
- Autenticación de productos con la denominación de ibéricos a través de la caracterización de grasas animales.
- Control de calidad de materiales de embalaje como los materiales poliméricos empleados comúnmente para el envasado de productos alimenticios, de los que algunos de sus monómeros desempeñan un papel importante como alérgenos y pueden incluso ser responsable de diversas enfermedades pulmonares y alteraciones hormonales.

5.2.6 Aplicaciones como método diagnóstico

La movilidad iónica representa una alternativa instrumental no invasiva y para el diagnóstico de diferentes enfermedades a través del análisis de metabolitos volátiles en muestras biológicas. Tiene aplicaciones en medicina en el estudio de compuestos volátiles para el diagnóstico no invasivo de carcinoma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y otras enfermedades, mediante el análisis del aliento, orina, sangre, heces y otras muestras biológicas.

El diagnóstico instrumental mediante el aliento es una nueva área de investigación con un potencial clínico prometedor con el análisis en tiempo real de los metabolitos exhalados en la respiración, en estados saludables o de enfermedad y metabolitos de la contaminación o producidos por microorganismos en el sistema respiratorio, proporcionando información sobre las perturbaciones que provocan en el paciente.

El diagnóstico de aliento incluye también la detección de moléculas sencillas como etanol y metanol y de drogas ilícitas, así como de sustancias volátiles consideradas como biomarcadores de algunas alteraciones patológicas.

Realmente la Espectrometría de Movilidad Iónica es una técnica muy novedosa, pero al mismo tiempo es extraordinariamente antigua, pues todos los seres humanos, al igual que otros muchos seres vivos, llevamos implementado un espectrómetro IMS en nuestro propio organismo desde hace miles de años: el sentido del olfato.

En efecto, el olfato es el sentido encargado de detectar y procesar información de los compuestos químicos volátiles de nuestro entorno que son transportados por el aire y percibimos en la inspiración. Las moléculas alcanzan la mucosa olfativa donde se unen a receptores específicos que transforman las señales químicas en respuestas eléctricas que las neuronas conducen a la corteza cerebral donde reside la memoria olfativa, una excelente base de datos que nos permite identificar multitud de diferentes olores.

6. CONCLUSIONES

Todo lo expuesto no es más que una pequeña muestra del auge evidente que las Técnicas Instrumentales han experimentado, principalmente en las últimas décadas.

Hoy disponemos de métodos analíticos capaces de alcanzar niveles de detección del orden de picomoles, femtomoles y attomoles, impensables hasta hace tan solo unos pocos años. Equipos instrumentales de extraordinaria precisión y cada vez más compactos, algunos incluso portátiles y tendiendo a la miniaturización, gracias en buena medida a los avances en microinformática y microelectrónica. Un hecho común para el conjunto de técnicas espectroscópicas, de separación y electroquímicas.

Se han conseguido avances espectaculares en técnicas espectroscópicas como la de infrarrojo cercano (NIR), hasta pocos años escasamente utilizada y hoy imprescindible en el control de calidad de la industria farmacéutica y alimentaria, de manera similar a la ya citada, Raman.

En las técnicas de separación, con los notables avances en las cromatografías de fluidos supercríticos, de excelentes resultados en el control de medicamentos, alimentos y compuestos químicos de elevado peso molecular. Con la electroforesis capilar, de relevancia en áreas como la química, bioquímica y genética, permitiendo la automatización de los métodos de secuenciación de ADN.

En los métodos electroquímicos, con la incorporación de electrodos con inmunomarcadores y biosensores empleados en la detección de diferentes fármacos y como indicadores de distintas patologías, por citar tan solo algunos ejemplos.

De todos ellos el farmacéutico debe conocer en profundidad su fundamento e instrumentación para poder interpretar adecuadamente los resultados obtenidos en cada una de sus aplicaciones.

Las Técnicas Instrumentales constituyen una herramienta imprescindible para abordar estos conocimientos y los de nuevos métodos y aplicaciones que puedan surgir, para conseguir que los farmacéuticos del siglo XXI se encuentren en la vanguardia de las nuevas tecnologías empleadas en los laboratorios analíticos en cualquiera de las áreas de su ejercicio profesional. A tal fin esta Academia también desempeña un importante papel en las tareas de divulgar, difundir y estimular todo aquello que contribuya al enriquecimiento de las ciencias farmacéuticas.

Porque ser farmacéutico es estar en formación permanente al servicio de la salud.

Así es. Muchas gracias.

7. BIBLIOGRAFÍA

- PRINCIPIOS DE ANALISIS INSTRUMENTAL. Skoog / Holler / Nieman. 5ª Edición. Ed. McGraw-Hill.
- TÉCNICAS INSTRUMENTALES EN FARMACIA Y CIENCIAS DE LA SALUD. Oriol Valls, Benito del Castillo. Ed. Píros Barcelona.
- A new type of secondary radiation. C. V. Raman, K. S. Krishnan. Nature (London) 121. 501-502. (1928).
- Applications of Raman spectroscopy in pharmaceutical analysis. T. Vankeirs-bilck, A. Vercauteren, W. Baeyens, G. Van der Weken. Trends in analytical chemistry, vol. 21, no. 12, 2002.
- Modern Raman Spectroscopy: A Practical Approach. Ewen Smith, Geoffrey Dent. John Wiley & Sons Ltd. 2005.
- Enhancing Disease Diagnosis: Biomedical Applications of Surface-Enhanced Raman Scattering. Malama Chisanga, Howbeer Muhamadali, David I. Ellis and Royston Goodacre. Appl. Sci. 2019, 9, 1163.
- Separation of Ions from Explosives in Differential Mobility Spectrometry by Vapor-Modified Drift Gas. G. A. Eiceman, E. V. Krylov, and N. S. Krylova. Anal. Chem. 2004, 76, 4937-4944.
- Ion mobility spectrometry: a personal retrospective. Zeev Karpas. Int. J. Ion Mobil. Spec. (2012) 15:1–8.
- Review on Ion Mobility Spectrometry. Part 1: Current Instrumentation. R. Cumerasa, E. Figuerasa, C.E. Davisb, J.I. Baumbachc, and I. Gràcia. Analyst. 2015 March 7; 140(5): 1376–1390.
- Improved analysis of explosives samples with electrospray ionization-high resolution ion mobility spectrometry. Christopher K. Hilton, Clinton A. Krueger, Anthony J. Midey, Mark Osgood, Jianglin Wu, Ching Wu. International Journal of Mass Spectrometry 298 (2010) 64–71.
- Detection and characterization of emerging psychoactive substances by ion mobility spectrometry. Sergio Armenta, Salvador Garrigues, Miguel de la Guardia, Judit Brassier. Drug Test. Analysis 2015, 7, 280–289.
- Medical applications of ion mobility spectrometry. Jorg Ingo Baumbach. Int. J. Ion Mobil. Spec. (2011) 14:137.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

**ILMO. SR. PROF. DOCTOR
D. GERARDO STÜBING MARTÍNEZ**

Excelentísimo Señor Presidente:

Excelentísimos e Ilustrísimos Señores Académicos:

Señoras y Señores:

La recepción de un nuevo académico numerario es sin duda uno de los acontecimientos más relevantes para una Academia, en este caso, se une además el hecho de mi estrecha relación profesional y de amistad con el nuevo académico numerario que acogemos y el hecho de haber sido designado para desarrollar el presente discurso de contestación.

El Dr. Facundo Pérez nace en Utiel en junio de 1957. Allí estudia la formación básica y Bachillerato en el Colegio de los Padres Franciscanos (Beato Francisco Gálvez).

En 1973, con 16 años, se traslada a Valencia para realizar el Curso de Orientación Universitaria (C.O.U.) en el C.E.U San Pablo, ubicado por aquel entonces en el edificio del antiguo seminario de la calle Trinitarios. En 1974 se inician en la Universidad de Valencia los estudios de Farmacia y tras superar la prueba de Acceso a la Universidad, opta, junto con otros 800 estudiantes, entre los que me incluyo, por matricularse en Farmacia en la Universidad de Valencia. Fueron unos años un tanto difíciles en lo político, en lo social y en lo académico pues íbamos estrenando o casi descubriendo, los nuevos cursos de la licenciatura que cada año se iban implantando. Unos años de cambios continuos hasta de aulas, laboratorios y edificios... primero en el antiguo edificio de Agrónomos, después en los antiguos comedores universitarios y por último en el edificio de la antigua Facultad de Ciencias y actual sede del Rectorado. Pero quizá esos tiempos, esos cambios y esas dificultades han hecho que se forjaran buenos lazos de amistad entre compañeros de estudios como es nuestro caso. Desde 1974, hemos desarrollado 46 años de amistad en los que hemos sido compañeros de estudios y después compañeros como profesores en la Facultad de Farmacia. En diferentes áreas y departamentos, Facundo en Química Física y yo en Botánica. Podría parecer que bastante alejados en nuestro quehacer, pero ambos hemos tenido siempre una idea y una preocupación común por nuestra profesión. Ser Farmacéuticos, proyectar nuestra profesión al exterior, mejorar la formación de nuestros estudiantes y preocuparnos por la vida académica dentro y fuera de la Facultad de Farmacia, porque tenemos muy claro que también existe y debe existir actividad académica fuera de las paredes de la facultad y buena prueba de ello es nuestra implicación en esta Academia de Farmacia. Todo ello ha hecho que hayamos compartido ideas y posicionamientos en proyectos de innovación educativa, de elaboración de nuevos planes de estudio y hasta en proyectos de gestión en la Facultad de Farmacia.

Pero volviendo a la trayectoria del Dr. Facundo Pérez, fue en la Facultad de Farmacia, en tercer curso, concretamente en 1976 cuando tomo contacto por primera vez con las Técnicas Instrumentales, una asignatura a la que se incorpora como alumno interno de laboratorio, colaborando en la preparación del material y reactivos de prácticas de dicha materia bajo la tutela de la Dra. M^a Teresa Salabert. Ese mismo año junto al Dr. José Luis Moreno accede al Laboratorio de Radioisótopos del Hospital Clínico. De la mano de ambos comienza a tomar con-

tacto con el mundo de la Radiofarmacia y con nuevas técnicas como el Radioinmunoanálisis y con la preparación de radiofármacos, lo que va a marcar su futuro, vinculándose a las Técnicas Instrumentales, asignatura en la que continua como alumno interno hasta el final de la carrera y con las técnicas radioinmunoanalíticas en las que comienza a realizar valoraciones de Antígeno Carcinoembrionario (CEA), que se concretaron posteriormente en su tesina de licenciatura iniciada en el último año de carrera, en 1979 y defendida en 1980, con el título *“Estudio comparativo de técnicas Radio y Enzimoimmunoanalíticas de valoración de Antígeno Carcinoembrionario CEA y su correlación”*, dirigida por la Dra. M^a Teresa Salabert, obteniendo la calificación de Sobresaliente. Todo ello ocurrió en mitad del periodo de su servicio militar, que tuvo la suerte de realizar en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Militar de Santa Cruz de Tenerife, continuando así durante este periodo con su vinculación a las técnicas instrumentales empleadas en análisis clínicos.

En 1981 fue contratado como Profesor Ayudante de Clases Prácticas, a tiempo parcial, simultaneando esta actividad con el ejercicio profesional como Analista Clínico. Toda la experiencia acumulada en esta área y las publicaciones científicas realizadas en el entorno de la Asociación Española de Farmacéuticos Analistas (AEFA), de la que también formaba parte, le permitieron obtener por acceso directo el Título de “Farmacéutico Especialista en Análisis Clínicos” en 1988, cuando se publicó la ley de especialidades. Participó, por designación del Ministerio correspondiente, junto a otros profesores de la Facultad de Farmacia que habían obtenido el título de Especialista en las mismas condiciones, en la realización del primer y único examen que se realizó para poder acceder a todas las Especialidades de Farmacia, ya que a partir de esa fecha, la formación sanitaria especializada se realizaría únicamente a través del examen FIR y el periodo de Residencia en Hospitales Universitarios, tal cual hoy lo conocemos.

Un año más tarde, en 1989, defendió su Tesis Doctoral "*Estudio Polarográfico y Espectrofotométrico de la reacción entre el Ácido Dimercaptosuccínico y el Estaño Divalente*", dirigida por la Dra. M^a Teresa Salabert y el Dr. Jorge Gálvez, obteniendo la calificación de Sobresaliente *cum laude*. Una expresión más de su vinculación permanente a las técnicas instrumentales, espectroscópicas y electroquímicas, en este caso, junto a la Radiofarmacia.

Su ejercicio docente se ha desarrollado siempre en la Universidad de Valencia y en el Área de Química Física de la Facultad de Farmacia, donde comenzó como profesor Asociado en 1987, profesor Titular Interino de Escuela Universitaria en 1989 y Profesor Titular de Universidad en 1991, impartiendo docencia ininterrumpidamente en Técnicas Instrumentales en la titulación de Farmacia y desde el año 2006 también en la de Criminología.

Esta vinculación de las Técnicas Instrumentales con la Criminología han conducido a su participación en el Máster de Química Forense de la Universitat de Valencia desde su primera edición en 2010 hasta la actualidad. Desde esa misma fecha inició también una colaboración con el Ejército de Tierra en la formación de especialistas en dicha materia, coincidiendo también con la impartición de dos cursos de "*Técnicas Químicas y Biológicas de Criminología*" en la Universidad de los Andes, en Mérida, Venezuela, en los años 2010 y 2011.

Desde la implantación de los estudios de Grado ha dirigido 17 Trabajos de Fin de Grado entre las titulaciones de Farmacia y Criminología, 11 vinculados a las Técnicas Instrumentales y 7 a la Radiofarmacia.

En el actual curso académico (2019-20) se he incorporado al *Master propio de Productos Sanitarios 1^a edición* impartiendo el tema *Productos Sanitarios Radiofarmacéuticos*.

En lo referente a la investigación, sus inicios fueron en Radiofarmacia y Técnicas Radioinmunoanalíticas, para pasar posteriormente al área de la Topología Molecular iniciada en el Departamento de Química Física por los doctores Gálvez Álvarez y García Doménech, en la que ha realizado numerosas publicaciones en revistas internacionales, comunicaciones a congresos y participado en proyectos de investigación financiados por la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología y la

Generalitat Valenciana, además de la dirección de 6 tesis doctorales.

Pero, además de ser compañeros de estudios, compañeros en la Facultad de Farmacia y tener una relación de amistad de más de cuarenta años, quiero incidir en otro aspecto importante que justifica mi decisión de realizar este discurso de contestación y no es otro que la cercanía entre nuestras dos áreas de trabajo, la Botánica y las Técnicas Instrumentales.

A priori puede sonar un poco extraño, pero es así. No me refiero con ello a la proximidad desde el punto de vista docente o propiamente académico, en que resultaría muy sencillo establecerla, pues todo el mundo vegetal, como todos los seres vivos en general, utilizan y necesitan en mayor o menor grado la radiación electromagnética procedente del sol para algunas de sus funciones vitales y por lo tanto podría establecer la relación con las técnicas instrumentales espectroscópicas, basadas en la interacción de la radiación con la materia. Tampoco me refiero a las técnicas instrumentales empleadas en la valoración de parámetros bioquímicos o enzimáticos, ni a las empleadas en la identificación de la enorme cantidad de principios activos obtenidos de multitud de especies vegetales, lo que justificaría con absoluta rotundidad esta proximidad.

Me estoy refiriendo a una actividad que compagino con la docencia en la Facultad de Farmacia y con la dedicación a esta Ilustre Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana, concretamente a mi dedicación como investigador en aspectos que relacionan las bellas artes con la botánica. En efecto en mi obra he tratado de aunar la botánica en aspectos que van desde lo macroscópico, como formas de ramas o corteza de árboles, a la observación microscópica de estructuras de los reinos *monera* y *protista*, pasando por las descripciones botánicas de Cavanilles, para realizar abstracciones cromático-formales en las que el color y por tanto la interacción de la radiación de la región visible del espectro juega un papel preponderante. Unas realizaciones en las que he buscado además un complejo equilibrio entre los fenómenos de transmisión y reflexión de luz para obtener tonalidades difíciles de explicar como una simple mezcla en una paleta de colores. Así, los fenómenos de interacción de la luz se convierten en aliados de una interpretación cromática que cambiará según la longitud de onda o ángulo de la luz incidente, reforzando algunos tonos que de otra forma

serían menos perceptibles.

También en mi pasión por esta parte plástica y visual de las bellas artes encuentro una notable proximidad con las técnicas de espectroscopia, pues la absorción, transmisión, reflexión o dispersión de luz forman parte de ella y de las obras cromáticas que realizo.

Por otra parte, en las realizaciones de obras relacionadas con procedimientos fotográficos en los que actualmente investigo y trabajo, como el Argirotipo y el Cianotipo existe relación con las técnicas instrumentales. En ellos, además de la especial técnica de revelado químico que presentan, la radiación electromagnética procedente del sol o de fuentes de emisión diseñadas a tal fin y su interacción con el medio material juega un importantísimo papel.

El argirotipo, puede ser considerado como una variante del antiguo método denominado argentotipo, desarrollado por el astrónomo británico John Herschel, hijo de William Herschel, también astrónomo británico y descubridor de los rayos Infrarrojos, que originariamente bautizó como rayos calóricos, dado el incremento de temperatura que producían al incidir sobre un termómetro de mercurio. Se podría decir que ya en sus orígenes, el argirotipo estaba relacionado con la espectroscopia.

Realmente es así, la técnica constituye un método muy especial de revelado químico con un sensibilizador constituido por citrato férrico-amónico y oxalato potásico con el que se barniza un papel de algodón que al secarse se expone con un negativo a una fuente intensa de luz ultravioleta creando una imagen que luego se revela con oxalato potásico y una solución de iones plata. Durante la exposición a la luz ultravioleta, la imagen se crea y es visible, a diferencia de la imagen latente del papel fotográfico. Dicha imagen se presenta en unos tonos naranja-sepia, que cambiarán durante el proceso dependiendo de múltiples parámetros como el tiempo e intensidad de la exposición, por lo que se puede afirmar que cada imagen obtenida será única, dando multitud de posibilidades estéticas y tonalidades diferentes adicionando diferentes viradores químicos.

El cianotipo es muy similar pero utilizando una solución de ferri-cianuro potásico que al ser aplicada sobre una superficie de papel y

expuesta a radiación ultravioleta provoca el cambio a color azul de la sal de hierro en las zonas donde incide la radiación, de ahí el nombre de la técnica.

En ambos procedimientos estamos hablando de procesos redox en los que la radiación ultravioleta aporta la energía necesaria para que se pueda producir la transferencia de electrones y eso es también un proceso espectroscópico y por tanto próximo a las técnicas instrumentales.

En farmacia, ciencias forenses, medicina, análisis medioambiental, arqueología y también en bellas artes, están presentes algunas técnicas instrumentales como métodos de detección, identificación o cuantificación y constituyen una herramienta útil y en muchos casos imprescindibles.

Querido Facundo, a la satisfacción personal de poder contar contigo, no solo como amigo, sino como académico. Se une hoy el hecho de que la Academia te recibe con conocimiento de tus méritos pasados y presentes, y con una plena confianza en que tu incorporación va a concretarse en relevantes aportaciones para nuestra joven y querida institución.

He dicho



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

LA NANOTECNOLOGÍA EN LA MEDICINA DEL FUTURO

ILMO. SR. DR. D. OCTAVIO DÍEZ SALES

Leído el 3 de marzo de 2020

DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR DR. D. OCTAVIO DÍEZ SALES

Excmo. Sr. Presidente de la Academia,
Excmos. e Ilmos. señoras y señores académicos,
Ilmas. autoridades académicas y profesionales,
señoras y señores

En primer lugar, agradecer a la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana la confianza que han depositado en mí, al acogerme como miembro de número de esta magnífica corporación, que tiene como fin principal, entre otros, la formación permanente de los profesionales de la Farmacia.

Para mí es un gran honor y una enorme satisfacción el poder formar parte de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana como académico de número. Mi especial gratitud a los académicos que han tenido la amabilidad de ser mis ponentes, Dr. D. Fernando Rius

Alarcó, Dr. D. Gerardo Stübing Martínez y Dr. D. Juan Bautista Peris Gisbert, que han avalado con su firma la presentación de mi candidatura a la elección como académico de número de esta institución, en la Sección “Industria Farmacéutica”. Ellos son compañeros y amigos desde hace muchos años.

Mi relación con el Dr. Stübing y el Dr. Peris se comenzó hace 39 años en la Unión de Técnicas Farmacéuticas (UTEF, MICOV Valencia). Más tarde, desde 1993 a 1997, tuve la oportunidad de colaborar con el Dr. Peris en la puesta en marcha de un laboratorio de cosmética, plantas medicinales y dietética.

Después de un paréntesis y, a partir del 2003, cuando obtuve la plaza como Profesor Titular de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, de la Facultad de Farmacia (Universidad de Valencia), volvimos a coincidir de nuevo en la Facultad de Farmacia.

Mi relación con el Dr. Rius ha sido más estrecha, en estos últimos años, ya que hemos impartido docencia en el mismo Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Debo señalar que siempre ha sido un excelente profesor, muy querido y admirado por sus alumnos, un excelente compañero y amigo.

No quiero dejar pasar esta oportunidad para agradecer el respaldo a los Dres. Llopis González y Hernández Haba por su amabilidad y colaboración en mi ingreso como académico correspondiente. Asimismo, ofrecer mi más sincera colaboración a los demás académicos fundadores con los que espero poder mantener una excelente y estrecha relación.

Finalmente, agradecer a mi familia y a mis hijos el apoyo recibido, ya que mi trayectoria profesional no habría sido posible sin su ayuda.

Índice

Resumen	177
1.- Introducción	179
2.- Nanomedicina	185
2.1.- Nanoliposomas	188
2.2.- Micelas	199
2.3.- Dendrímeros	201
2.4.- Nanopartículas	207
2.5.- Conjugados poliméricos	213
3.- Futuro de la nanomedicina	217
4.- Conclusiones	219
5.- Bibliografía	221

La nanotecnología en la medicina del futuro

Octavio Díez sales

Director del Departamento de Farmacia, Tecnología Farmacéutica y Parasitología. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia.

Instituto interuniversitario de investigación de reconocimiento molecular y desarrollo tecnológico (IDM), Universitat Politècnica de València, Universitat de València.

Co-Director Master de Industria Cosmética - MICOS (UV).

Co-Director Master Productos Sanitarios (UV).

Vte Vicente Andres Estelles S/N

Burjassot 46100 (Valencia)

Telf: +34963543321

Fax.- +34963544911

e-mail: octavio.diez@uv.es

Resumen

El término **nanotecnología** hace referencia a una serie de disciplinas que estudian y manipulan la materia a nivel de la nanoescala. Se trata de un campo multidisciplinar que comprende áreas como biología, química, física, ciencia de materiales, ingeniería, etc., y tiene una gran importancia en campos como la informática, las comunicaciones, la microelectrónica, la biotecnología, tecnología farmacéutica y la medicina. Una de las áreas más importantes de la nanotecnología es la nanomedicina, la cual está enfocada en gran medida en el diseño de nanosistemas de liberación de fármacos que prometen revolucionar las terapias convencionales, especialmente aquellas dirigidas al tratamiento del cáncer. En este trabajo se presentan los aspectos fundamentales de la nanomedicina y el desarrollo de nanotransportadores de fármacos anticancerígenos como liposomas, micelas, dendrímeros, nanopartículas y conjugados poliméricos, así como los retos y las perspectivas a considerar para que la nanoterapia se conviertan en una realidad.

1. Introducción

En la actualidad numerosos avances se han realizado en el campo de la nanotecnología (Rojas-Aguirre *et al.*, 2016). Este término se aplica al diseño, la síntesis y la aplicación de materiales a nivel de la nanoescala (< 100 nm), que permite el diseño de nano-dispositivos con la finalidad de liberar fármacos, identificar (Diagnóstico) enfermedades a nivel celular o molecular por medio de nanobiosensores de imagen e incluso se han desarrollado nanomateriales (terapia y diagnóstico, teragnósticos) capaces de identificar una patología y liberar moléculas terapéuticas de forma simultánea y controlada (Zhang *et al.*, 2016).

La Real Academia Española (RAE) define nanotecnología como:

“.. la tecnología de los materiales y de las estructuras en la que el orden de magnitud se mide en nanómetros, con la aplicación a la física, la química y la biología”.

Richard Feynman (1959) expuso las ventajas que podría aportar trabajar en la escala nanométrica (un nanómetro equivale a una billonésima parte de un metro). Sin embargo, hasta que no se desarrollaron nuevas técnicas de fabricación y de caracterización sobre forma, tamaño y propiedades físico-química de estos nanomateriales no se pudo avanzar demasiado en esta nueva tecnología. De hecho, un material a escala nanométrico presenta unas propiedades muy diferentes del

mismo material a escala macroscópica. Es en estas diferencias en las propiedades químico-físicas (propiedades ópticas, eléctricas y estructurales) donde reside el interés creciente en este tipo de materiales.

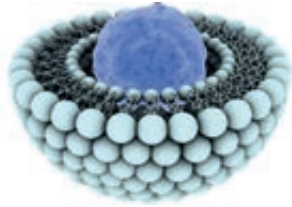
La nanotecnología se trata de un campo multidisciplinar que comprende áreas como biología, química, física, ciencia de materiales, ingeniería, etc., y tiene una gran importancia en campos como la informática, las comunicaciones, la microelectrónica, la biotecnología, tecnología farmacéutica y la medicina. En la actualidad, la nanotecnología es un área en crecimiento muy rápido, con más de 500 productos existentes en el mercado y es de prever que el número de productos y por lo tanto su impacto económico y social, sea muchísimo mayor en los próximos años. Uno de los sectores con más perspectivas de crecimiento y que está empezando a ser una realidad es la Biotecnología, Tecnología Farmacéutica y Medicina, tanto en el desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico y técnicas de imagen, como en tratamientos terapéuticos más efectivos, dirigidos específicamente a tejidos y órganos dañados.

La nanotecnología está irrumpiendo en el mundo sanitario de tal forma que permite lograr avances en materias como la creación de fármacos o incluso en sistemas que combinan el diagnóstico y la terapia. Los avances en la nanotecnología están facilitando el tratamiento de diversas enfermedades, tales como cáncer, enfermedades neurodegenerativas, autoinmunes, cardiovasculares, etc. Probablemente una de las aplicaciones más extendidas en el campo de la terapia, se trata del uso de nanopartículas como vehículos transportadores para la liberación controlada de fármacos.

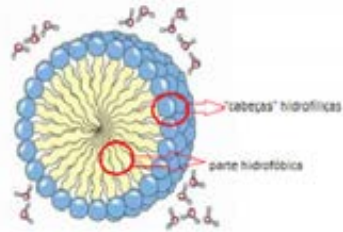
Los materiales y las tecnologías que se han utilizado para la construcción de nanosistemas de liberación de fármacos son muy diversos (*Tabla 1*). Se pueden utilizar diferentes sistemas nanométricos de naturaleza orgánica como liposomas, micelas, sistemas lipídicos nanoestructurados, ciclodextrinas, dendrímeros, nanoesferas, nanocapsulas y conjugados polímero-fármaco (o bien de naturaleza inorgánica como nanopartículas de óxidos metálicos, nanopartículas de sílica mesoporoosa y nanotubos de carbono (*Torchilin, 2014*).

Naturaleza orgánica

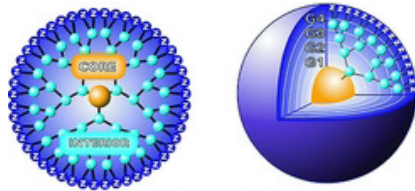
Liposomas



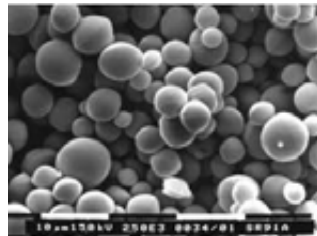
Micelas



Dendrimeros



Nanopartículas



Conjugados
polímero-fármaco



Entre las ventajas que aportan estas nanopartículas se pueden citar:

- capacidad para proteger la molécula encapsulada frente a su eventual degradación desde el momento de la administración en el paciente hasta que alcanza su lugar de acción o absorción;
- capacidad para atravesar las barreras biológicas como la piel, las mucosas gastrointestinal o respiratoria o, también, la barrera hematoencefálica;
- capacidad para alcanzar el órgano, tejido o grupo celular diana donde la molécula debe ejercer su acción;
- capacidad para alcanzar compartimentos intracelulares;
- capacidad para controlar la liberación de la molécula activa en su lugar de acción o absorción.

Cuando un fármaco, o molécula biológicamente activa, se administra en una forma convencional (comprimido, inyectable, etc.), el fármaco es liberado rápidamente al medio biológico y su comportamiento en el organismo es completamente dependiente de su estructura química. En realidad, la estructura química determina las propiedades fisico-químicas de la molécula activa (lipofilia, ionización etc.), las cuales condicionan su eventual absorción a través de membranas y su distribución en el organismo. Al distribuirse en el organismo, las moléculas de fármaco son capaces de llegar al tejido enfermo pero, al mismo tiempo, alcanzar regiones o tejidos sanos induciendo efectos secundarios o indeseables. Por el contrario, cuando la molécula activa se administra bajo forma de nanopartículas, son las propiedades fisico-químicas de éstas (tamaño, características superficiales) las que condicionan la distribución de la nanomedicina en el organismo y su concentración en su lugar de acción. Una vez alcanzada esa región enferma, las nanopartículas transportadoras de fármaco deben controlar la liberación de su contenido. El hecho de poder concentrar el fármaco en su lugar de acción o de absorción ofrece la posibilidad de minimizar los efectos secundarios y aumentar el índice terapéutico de la molécula

en cuestión. Este planteamiento es de vital importancia en el desarrollo de nuevos medicamentos para el tratamiento del cáncer, así como en la mejora de los tratamientos actuales o en la posibilidad de poder administrar por vía oral ciertos antitumorales.

Otro campo interesante donde las nanopartículas pueden tener una aplicación clínica es como sistemas para la administración de moléculas de origen biotecnológico, incluyendo péptidos, proteínas, oligonucleótidos antisentido, plásmidos, etc. Estas moléculas activas son muy sensibles a la degradación físico-química y enzimática, se muestran incapaces de atravesar barreras biológicas (mucosas) y, además, en algunos casos deben alcanzar compartimentos celulares muy precisos para poder ejercer su acción. Por ello, su inclusión en nanopartículas permite solventar parte o la totalidad de estos problemas ofreciendo posibilidades interesantes para su administración de forma segura y eficaz.

2. Nanomedicina

En la actualidad, el desarrollo de la nanotecnología ha permitido el diseño de una gran variedad de nanosistemas para su aplicación en las terapias del cáncer y otras enfermedades (Figura 2.1).

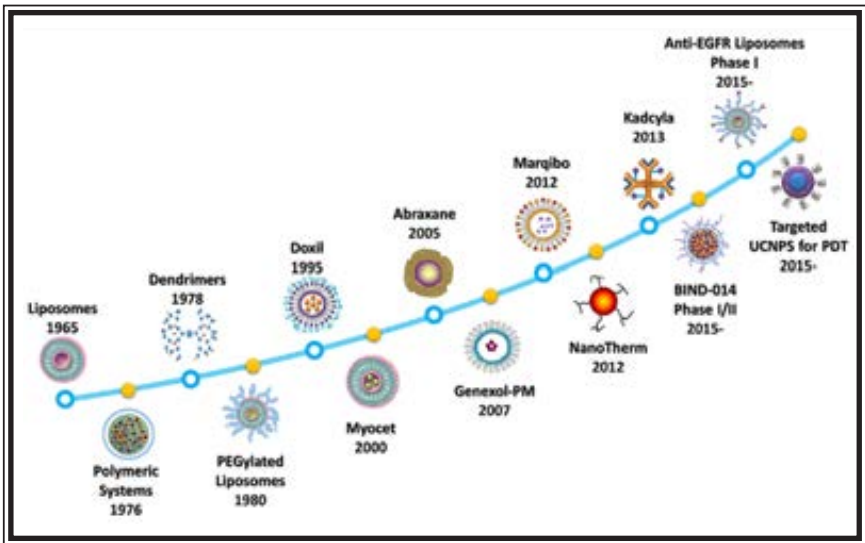


Figura 2.1. Evolución en el desarrollo de los nanomedicamentos (Zhen et al., 2017).

En esta revisión de los sistemas utilizados en la medicina actual se describen los principales nanomedicamentos ya comercializados o en avanzados estudios en el tratamiento de diferentes enfermedades:

- 2.1 - Nanoliposomas
- 2.2 - Micelas
- 2.3 - Dedrímeros
- 2.4 - Nanopartículas
- 2.5 - Conjugados poliméricos

El paso de estos sistemas a la clínica requiere de una serie de estudios o etapas para garantizar sistemas eficaces y seguros (*Figura 2.2*).

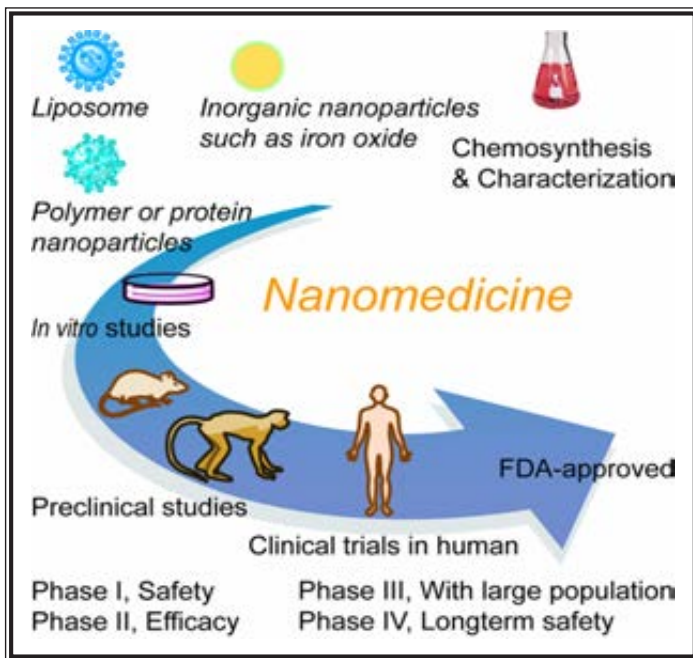


Figura 2.2. Estudios de nanosistemas en diferentes fases de investigación (Uanzenb M. et al, 2015).

Como ocurre con cualquier medicamento estos nanosistemas deben ser aprobados por las autoridades sanitarias. En los Estados Unidos, la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*, FDA) exige que todos los fármacos nuevos y otros tratamientos sean evaluados en ensayos clínicos. Lo mismo se puede decir para la Unión Europea (*European Medicines Agency*, la EMA), antes de aprobar cualquier nuevo tratamiento.

Por ello, se necesitan realizar estudios *in vitro*, estudios preclínicos en animales y, finalmente, ensayos clínicos en seres humanos para evaluar su seguridad y eficacia.

Donde encontramos diferentes fases:

Fase I: El estudio se realiza sobre voluntarios sanos, personas en buen estado de salud que no tienen la enfermedad para la que se prueba el medicamento. La investigación se centra en la seguridad del medicamento en humanos.

Fase II: Se administra el nuevo medicamento a un número limitado de pacientes enfermos por un corto periodo de tiempo. El objetivo es obtener información preliminar sobre su seguridad y los beneficios respecto al tratamiento o prevención de la enfermedad. A diferencia de la Fase I, los pacientes de Fase II tienen la enfermedad que se trata de combatir.

Fase III: Es el último eslabón en el proceso de prueba de un nuevo medicamento en humanos. Cuando los estudios de Fase III se han completado y el promotor puede demostrar que el medicamento es seguro y efectivo en determinadas condiciones, está listo para que la Administración apruebe su salida al mercado. En esta fase, el número de pacientes enfermos a los que se administra el nuevo fármaco es mucho mayor.

Fase IV: Se lleva a cabo una vez que el medicamento ya está en el mercado. Generalmente, mide los efectos del nuevo medicamento a largo plazo o estudia nuevas indicaciones.

El increíble auge en el número de publicaciones, investigaciones y ensayos clínicos empleando nanopartículas y su presencia cada vez más significativa en el ámbito clínico, es un reflejo de las enormes ventajas que la nanotecnología puede aportar a la medicina.

2.1. Nanoliposomas

Los liposomas fueron descubiertos por Bangham en los años 60 al observar que algunos lípidos forman estructuras membranas cuando se ponen en contacto con un medio acuoso (Hernández León A, 2017).

Más tarde, estas estructuras vesiculares altamente organizadas constituidas por lamelas o bicapas lipídicas concéntricas, que encierran un interior acuoso, se les denominó liposomas (Figura 2.1.1)

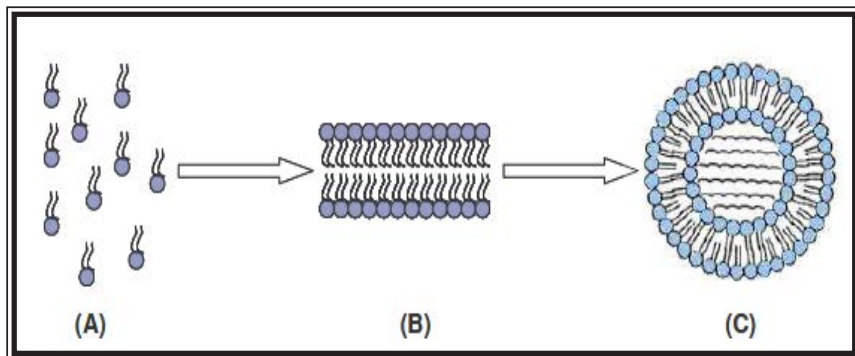


Figura 2.1.1. Esquema del fenómeno de autoensamblamiento que sufren los fosfolípidos para formar liposomas: A) Moléculas de fosfolípido, B) Bicapa de fosfolípidos, C) Liposoma.

Para su elaboración se utilizan fosfolípidos con o sin la incorporación de colesterol, tensioactivos y otros materiales. Se incorporan en la bicapa fosfolipídica con el fin de modificar alguna de las propiedades de la vesícula: carga superficial, la permeabilidad de la membrana o estabilidad de los lípidos en la bicapa.

Producto	Fármaco	Tratamiento aprobado
Myocet	Doxorubicina	Cancer de pulmón
Doxil	Doxorubicina	Cancer de ovario y pulmón, sarcoma de Kaposi,
Lipodox	Doxorubicina	Cancer de ovario y pulmón
DaunoXome	Daunorubicina	Alteraciones hematológicas
Marqibo	Vincristina sulfato	Leucemia linfoblástica aguda
Ambisome	Amphotericina B	Infecciones fúngicas
Depocyt	Cytabirina	Meningitis neoplásica y limfomatosa
Visudyne	Verteporfin	Degeneración molecular
DepoDur	Morphina sulfato	Analgesia
Epaxal	Inactivado hepatitis A viral strain RG-SB	Hepatitis A
Inflexal V	Inactivado hemaglutinin of influenza virus strains A and B	Influenza

Tabla 2.1.1. Diferentes tipos de productos aprobados.

Los fosfolípidos que constituyen los liposomas pueden tener cadenas hidrocarburadas saturados o insaturados, y muestran diferentes grados de rigidez y permeabilidad. De modo que, las composiciones que contienen una mayor proporción de fosfolípidos saturados son más rígidas e impermeables, en comparación con bicapas constituidas por fosfolípidos insaturados (*Yareli Rojas-Aguirre et al, 2016*). Los fosfolípidos utilizados en la elaboración de liposomas son, comúnmente, fosfatidilcolinas naturales o sintéticas (dimiristoil, dipalmitoil o diesteroilfosfatidilcolinas). Entre los cuales, se pueden utilizar fosfolípidos aniónicos (ácido fosfatídico o fosfatidilserina) o catiónicos (estearilamina), lo que confiere a los liposomas una carga neta superficial determinada, produciéndose, así, distintos fenómenos electrostáticos entre las diferentes láminas que constituyen el liposoma.

Para referirse a los distintos tipos de liposomas se puede recurrir al criterio que tiene en cuenta su tamaño y el número de bicapas o láminas que conforman la pared de la estructura vesicular (*Figura 2.1.2*).

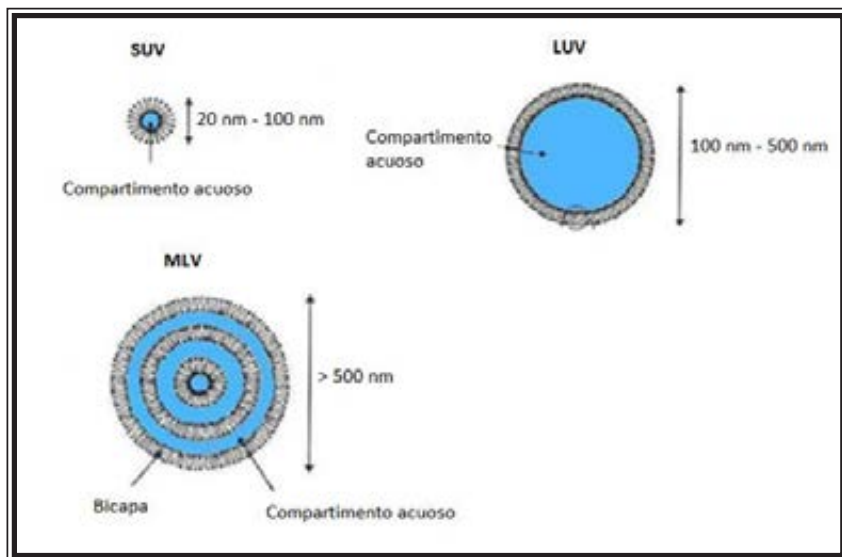


Figura 2.1.2: Tipos de liposomas en función de su tamaño y número de capas (SUV: Vesículas unilamelares pequeñas; LUV: Vesículas unilamelares grandes; MLV: Vesículas multilamelares)

En los años 70, Gregoriadis inició el estudio estos liposomas como sistemas de liberación de fármacos o de otras moléculas bioactivas. La ventaja de este vehículo se basa en la capacidad de incorporar moléculas hidrofílicas, hidrofóbicas y también las de carácter anfifílico (*Michael M., 1993*).

Como se ha comentado estos sistemas de liberación se han desarrollado con el fin modificar la vía de administración, mejorar la biodisponibilidad y cambiar el perfil de liberación o mejorar una formulación.

Para la obtención de liposomas con diferentes tamaños se requieren el uso de diferentes métodos de preparación. El más simple y usado es la hidratación de la película lipídica con un tampón acuoso a temperatura por encima de la temperatura de transición de los lípidos. El fármaco a encapsular puede ir incluido en el núcleo acuoso, en el caso de fármacos hidrofílicos, o en la película de lípidos, en el caso de fármacos lipófilos. Este método de preparación forma lípidos tipo MLV y, por extrusión, se pueden obtener liposomas de una única bicapa lipídica. Una desventaja de este método es su baja eficacia de encapsulación de fármacos hidrofílicos. Existen otros métodos de preparación de liposomas (*Akbarzadeh y col, 2013; Clares, 2003*).

En los recientes años se aprecian avances considerables en la investigación de los liposomas como vesículas de transporte de agentes terapéuticos. Se puede decir que los liposomas presentan algunas indudables ventajas como mejorar la eficacia, el índice terapéutico de los medicamentos y la estabilidad por encapsulación.

Además, la entrega del fármaco puede ser controlada en respuesta a un estímulo interno (pH, presencia de enzimas o un cambio del potencial redox) o externo (luz, temperatura, campo magnético) (*Mura, Nicolas y Couvreur, 2013*) y que se podrá transportar simultáneamente varios fármacos y/o biomacromoléculas (péptidos, proteínas y ácidos nucleicos).

No son tóxicos, son flexibles, biocompatibles, completamente degradables y no son inmunogénicos. Reducen la toxicidad de los agentes encapsulados (taxol, Anfotericina B...) y ayudan a reducir la exposición de los tejidos sensibles a medicamentos tóxicos.

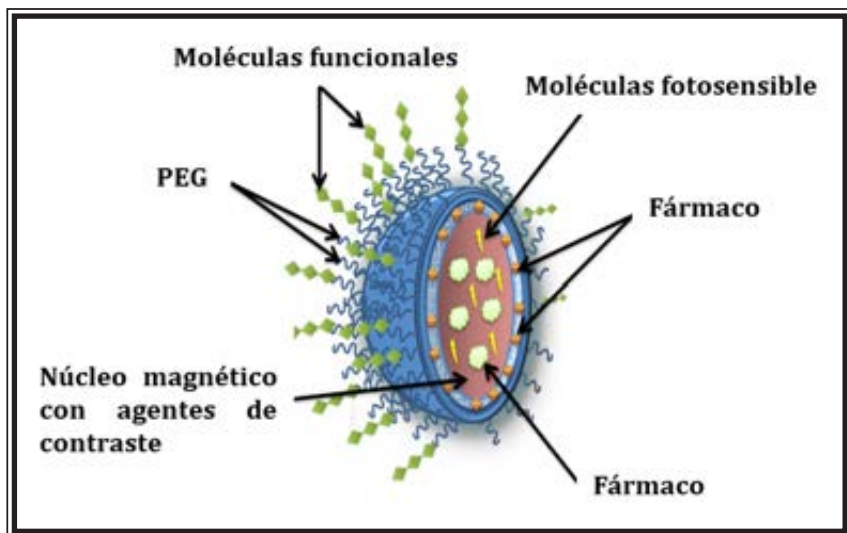


Figura 2.1.3. Liposoma funcionalizados con agentes quimioterápicos y moléculas de superficie.

La Figura 2.1.3. representa una nanoplataforma altamente sofisticada que transporta un fármaco convencional, ácidos nucleicos y otros. La terapia génica consiste en la introducción de ácidos nucleicos (ADN o ARN) en las células diana para modificar la información genética o la expresión de determinadas proteínas a nivel celular. A partir de esta base, la terapia génica se puede aplicar de diversas formas, pudiendo aportar una funcionalidad nueva a las células, reemplazar funciones perdidas por la enfermedad, o incluso inhibir la expresión de determinados genes, impidiendo la extensión del cáncer.

Por todo ello se utilizan en diferentes aplicaciones como en quimioterapia anti-cancerosa, bactericidas, fungicidas, administración de hormonas y enzimas y en terapia génica (Tabla 2.1.1)

Los nuevos sistemas multifuncionales (Figura 2.1.3) de liberación de fármacos pueden incluir componentes que permitan aplicar técnicas de imagen y de diagnóstico capaces de identificar el estadio de una determinada patología (Mura *et al.*, 2013; Kemp, Shim, Heo y Kwon, 2015; Mura y Couvreur, 2012).

Como cada año la **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)** presenta su informe sobre las cifras del cáncer en España (*Figura 2.1.4*). Según este documento el cáncer avanza para ser la primera causa de muerte en España. El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo, con aproximadamente 18,1 millones de casos nuevos en el mundo en el año 2018. Las estimaciones poblacionales indican que el número de casos nuevos aumentará en las dos próximas décadas hasta 29,5 millones al año en 2040.



Figura 2.1.4. Probabilidad de desarrollar un cáncer en España 2019. (Sociedad Española de Oncología Médica, SEOM).

Los cánceres más frecuentemente diagnosticados en España en 2020 serán los de colon y recto (44.231 nuevos casos), próstata (35.126), mama (32.953), pulmón (29.638) y vejiga urinaria (22.350). A mucha distancia, los siguientes cánceres más frecuentes serán los linfomas no hodgkinianos (9.188), y los cánceres de cavidad oral y faringe (8.604), páncreas (8.338), estómago (7.577), riñón (7.300) y cuerpo uterino (6.804).

En principio esta enfermedad se localiza en un determinado tejido u órgano y, posteriormente, se extiende a otros lugares distantes (metástasis), proceso que involucra una serie de cambios bioquímicos que hace del cáncer un padecimiento muy complejo (*Misra, R., Acharya, S. y Sahoo, S. K., 2010*).

Su tratamiento recae en gran medida en la quimioterapia. El mecanismo de acción de la mayoría de los agentes quimioterapéuticos se basa en la interferencia de la proliferación celular para evitar la división celular descontrolada de las células cancerosas. Sin embargo, las células sanas también se encuentran en constante proceso de proliferación, por lo que un antineoplásico no discriminará entre una célula sana y una maligna, traduciéndose en efectos adversos muy severos durante el tratamiento.

En la Tabla 2.1.2. se muestran algunos ejemplos de productos registrados para el tratamiento anticanceroso (Ensayos Clínicos en Humanos).

Producto	Fármaco	Estado	Tratamiento aprobado
Myocet	Doxorubicina	Aprobado	Cáncer de pulmón
Doxil	Doxorubicina	Aprobado	Cáncer de ovario y pulmón, sarcoma de Kaposi.
Lipodox	Doxorubicina	Aprobado	Cáncer de ovario y pulmón
DaunoXome	Daunorubicina	Aprobado	Sarcoma de Kaposi.
Marqibo	Vincristina sulfato	Aprobado	Leucemia linfoblástica aguda
Onivyde	Irinotecan	Aprobado	Cáncer de páncreas
ThermoDox	Doxorubicina	Fase II	Carcinoma hepatocelular
Lipoplatin	Cispaltino	Fase III	Cáncer de páncreas, mesothelioma.
Lipoxal	Oxaliplatino	Fase I	Cáncer gastrointestinal

Tabla 2.1.2. Relación de productos comercializados para el tratamiento anticanceroso.

Una de las características más importantes que distingue al tejido tumoral es que, para que las células crezcan rápida y descontroladamente, debe haber una estimulación de la angiogénesis, lo cual da lugar a una arquitectura defectuosa formando un sistema altamente poroso (10 a los 800 nm). Esta fisiopatología única, en combinación con un pobre drenaje linfático, se conoce como aumento de la permeabilidad y efecto de retención (*enhanced permeability and retention effect*, EPR,). Así, los sistemas de tamaño nanométrico llegan al tejido tumoral por difusión pasiva, se interna a través de los poros y permanecen allí por un tiempo prolongado debido al escaso drenaje linfático (*Figura 2.1.6*). De esta manera, se pueden alcanzar concentraciones de este tipo de vehículos hasta 10 veces más altas en el tumor en comparación con el tejido sano (*Misra et al., 2010*).

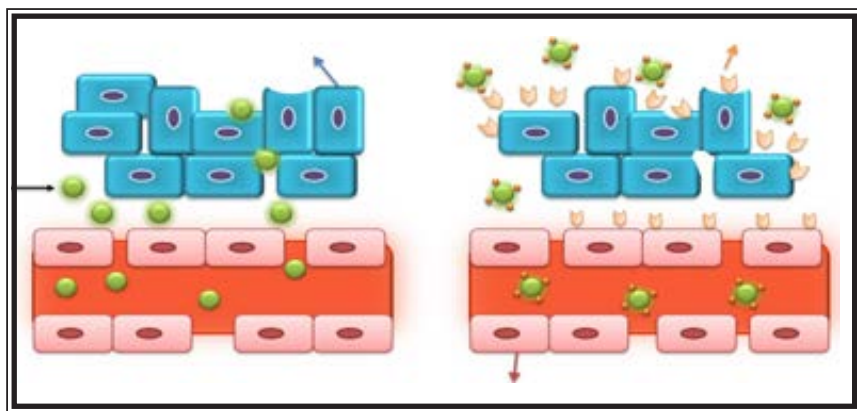


Figura 2.1.6. Representación de la acumulación pasiva (a) y activa (a) de un nanoacarreador en el tejido tumoral (Rojas-Aguirre Y, Aguado-Castrejón K, González-Méndez I, 2016).

Asimismo, las células tumorales suelen sobreexpresar algunos tipos de receptores de membrana que promueven su crecimiento descontrolado. De forma que el nanosistema puede modificarse en la superficie o decorarse con un determinado ligando (péptido, proteína o anticuerpo) que reconozca al receptor, lo que permite una acumulación preferente en el tejido tumoral (*Wicki et al., 2015; Liu & Auguste, 2015*). Numerosos trabajos han demostrado que los nanosistemas se pueden localizar en el tumor y permanecer en el mismo debido a su tamaño nanométrico.

Se han identificado una serie de parámetros que influyen en el acceso de las nanomedicinas al tejido tumoral. Se sabe que para que ocurra una extravasación eficiente a través de los espacios del tejido tumoral, las nanomedicinas deben presentar un tamaño inferior a los 400 nm, no obstante, para evitar la filtración renal necesitan ser mayores a 10 nm y para que sean específicamente capturados por el hígado deben presentar un tamaño menor a los 100 nm.

La carga superficial de las partículas juega también un papel fundamental a la hora de conseguir nanomedicamentos de larga permanencia en el organismo después de su administración intravenosa o intramuscular. Dicha carga debe de ser preferentemente neutra o catiónica para evitar la interacción de la nanoestructura con las opsoninas, y en general, con las células sanguíneas. La composición química y la hidrofilia de la superficie de las nanomedicinas son otros dos factores de gran importancia a la hora de evitar el proceso de eliminación por el Sistema Fagocítico Mononuclear (*Mononuclear Phagocytic System*, MPS). Se sabe que las partículas hidrofílicas son generalmente invisibles para las células del MPS por lo que presentan un mayor tiempo de circulación, lo que aumenta las probabilidades de que accedan al tejido tumoral.

Es importante destacar que los liposomas presentan ciertas limitaciones, como la incapacidad de permanecer en la circulación sistémica durante periodos prolongados. Los liposomas convencionales administrados por vía intravenosa son eliminados por el sistema retículo endotelial, al ser detectados como materiales extraños al organismo, con la ayuda de ciertas moléculas como las opsoninas.

Diferentes investigadores han estudiado liposomas recubiertos con polímeros hidrofílicos (PEG) y otros polímeros como la poliacrilamida, el alcohol polivinílico o la polivinilpirrolidona han sido utilizados para lograr los mismos objetivos. Estos liposomas pegilados no son detectados por el sistema inmunológico y pueden acceder a su lugar de acción, mejorando su eficacia e incrementando la biodisponibilidad de diferentes fármacos como el paclitaxel.

EL PEG es un poliéter lineal o ramificado con un grupo hidroxilo en cada extremo, este polímero es altamente soluble en agua así como en varios solventes orgánicos y está aprobado por la FDA para su ad-

ministración en seres humanos. Es inerte, no tóxico y no inmunogénico, además es fácilmente desechado por el cuerpo a través del riñón (pesos moleculares del polímero menores a 20 kDa), o del hígado (pesos moleculares mayores de 20 kDa). Se incorpora en la superficie de las nanomedicinas para crear el llamado efecto “estabilización estérica”, donde las moléculas de PEG forman una capa hidrófila protectora en la superficie de las nanomedicinas, impidiendo la interacción entre sí (agregación) y con los componentes de la sangre. Como resultado, la pegilación reduce la captación por macrófagos del MPS y prolonga los tiempos de circulación en sangre.

Como fármaco activo en quimioterapia la doxorrubicina es uno de los primeros que se utilizó para el tratamiento de un amplio tipo de cánceres: pulmón, mama, linfomas, etc.

Es importante destacar que la doxorrubicina causa cardiotoxicidad severa y dependiente de la dosis. Numerosos ensayos clínicos realizados hasta la fecha, administrando doxorrubicina en forma de liposomas pegilados (Doxil[®]), muestran ciertos beneficios.; ya que disminuye los efectos tóxicos del fármaco y mejora la eficacia terapéutica. No obstante, no está exento de efectos adversos, la presencia de PEG

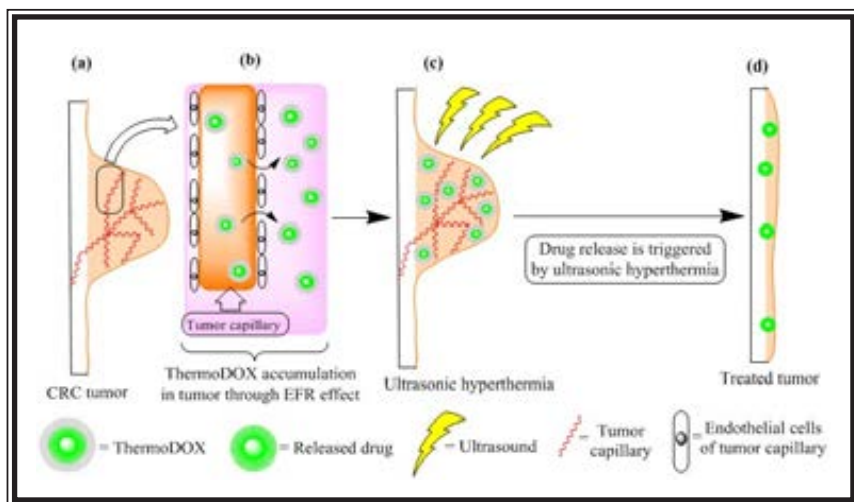


Figura 2.1.7. Mecanismo de acción del ThermoDox (Celsion ©) en el cáncer colon – rectal (Hamzhezadeh et al., *New Approaches to Use Nanoparticles for Treatment of Colorectal Cancer; A Brief Review. Nanomed Res J* 1(2): 59-68, Autumn 2016).

en su estructura hace que se prolongue tiempo de residencia en el sistema circulatorio (350 h), pero también hace que se desarrollen efectos adversos que no aparecían con el fármaco libre como es la eritrodisestesia palmo-plantar, que se caracteriza por producir fuertes dolores en las manos y pies.

Recientemente, se investiga otras formulaciones de liposomas con doxorubicina sensibles a la temperatura (ThermoDox, Celsion Corp.). Este sistema contiene tres componentes lipídicos distintos, que son la dipalmitoilfosfatidilcolina, la monoestearoilfosfatidilcolina y el polietilenglicol-2000-diestearoilfosfatidiletanolamina (*Tabla 2.1.2*). Este sistema aprovecha la diferencia de temperaturas que poseen los tejidos sanos y los tejidos tumorales, de forma que los dos primeros lípidos tienen una temperatura crítica o transición de fase, es decir, que pasan de fase gel a fase líquida, alrededor de 41°C, que es la temperatura aproximada que tienen los tejidos tumorales.

2.2. Micelas

Las micelas son nanoestructuras formadas a partir de moléculas anfífilas, generalmente tensioactivos o polímeros sintéticos y de tamaño comprendido entre 10 y 100 nm. Estos nanosistemas presentan un núcleo hidrofóbico (*Figura 2.2.1*) en el que se sitúa el fármaco y una superficie hidrofílica.

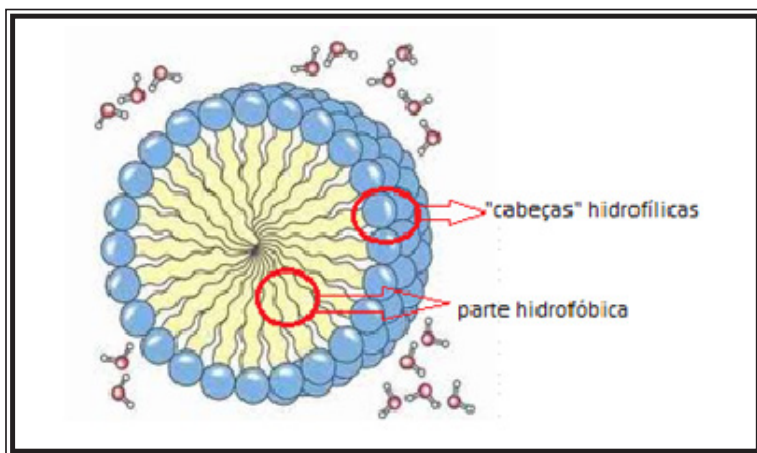


Figura 2.2.1. Estructura de una micela con el fármaco lipofílico en el núcleo.

Las micelas por su sencillez son consideradas como uno de los vehículos con mayor potencial en desarrollo de nanomedicamentos.

Es un sistema ideal para fármacos de naturaleza hidrofóbica ($\log P_{oct} > 3$) y baja solubilidad, como el docetaxel y el paclitaxel. Así, por ejemplo, el Genexol PM es una micela polimérica formada por poliláctico y polietilenglicol (PEG) y paclitaxel, con tamaño inferior a 50 nm. Estas micelas están indicadas para el cáncer de mama, pulmón y páncreas (Fase III, estudios clínicos). Otro ejemplo de micelas con vitamina A en fase III es el *Paclical*® para el tratamiento del carcinoma ovárico.

Asimismo, el cisplatino se incorpora en micelas de ácido poliglutámico – PEG para el tratamiento del cáncer de páncreas (Fase I). y el docetaxel (taxano) en micelas de poli-D-L- láctico indicado para el cáncer de mama.

En general estas formulaciones reducen los efectos secundarios de los diferentes antitumorales ensayados. En el caso del cisplatino la neurotoxicidad y nefrotoxicidad y la cardiotoxicidad para la doxorubicina.

El docetaxel formulado en micelas de PEG-ácido poli-D-L-láctico, se encuentra en estudios clínicos de fase I, en su indicación para el tratamiento del cáncer de mama avanzado bajo el nombre de **Nanoxel-PM®**. Esta formulación ha conseguido una reducción significativa de los efectos adversos del docetaxel convencional y una mayor eficiencia para la administración del fármaco a las células diana

No obstante, la elevada concentración de polímeros y tensioactivos que deben utilizarse también pueden incrementar la toxicidad de estos preparados.

2.3. Dendrimeros

El término «**dendrímero**» procede del griego «dendron» que significa «árbol» o «rama», y el sufijo «mero», que significa «segmento»

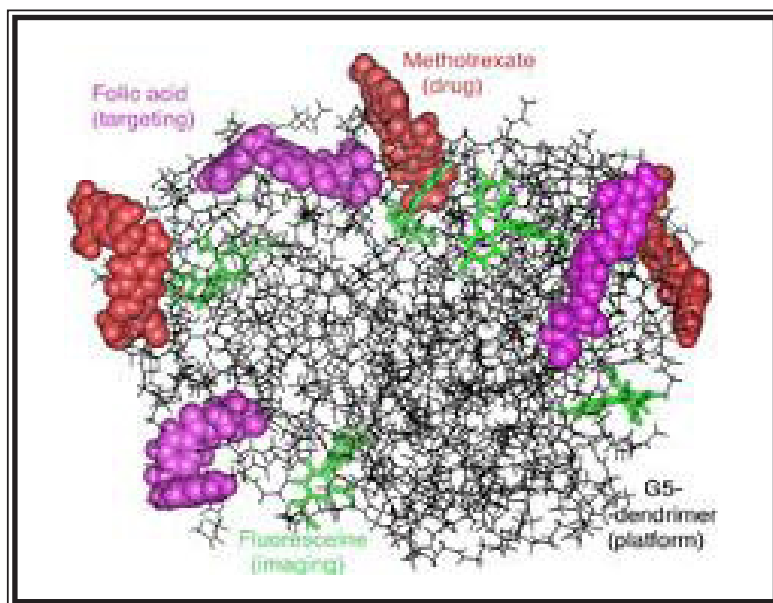


Figura 2.3.1. Plataforma de un dendrímero.

Los dendrimeros son moléculas poliméricas, versátiles y tridimensionales de síntesis química con forma bien definida, tamaño nanoscópico y con propiedades físico-químicas que recuerdan a las de las biomoléculas. Los dendrimeros han recibido gran atención en los últimos años debido a su posible utilización en aplicaciones tan variadas como encapsulación de moléculas, reconocimiento molecular, agentes de diagnóstico y también como vehículos para el transporte de genes y fármacos.

La mayoría de los dendrímeros de utilizado en nanomedicina tiene un diámetro de 1 a 16 nm y un peso molecular 30-200 kDa, lo cual lo sitúa entre el tamaño de una proteína y nanoliposomas o nanopartículas como sistemas de liberación.

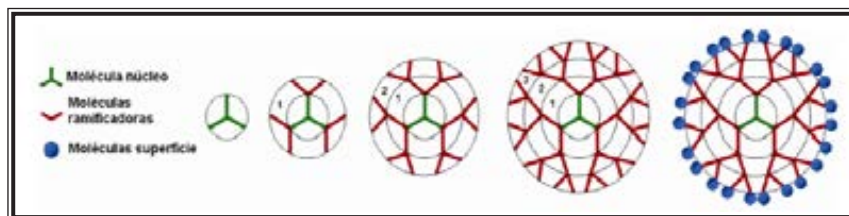


Figura 2.3.2. Proceso de síntesis divergente de un dendrímero.

Al crecer la estructura dendrímica, aparecen varios compartimentos. La estructura se divide así en tres partes (Figura 2.3.3):

- La superficie multivalente, con un alto número de sitios reactivos potenciales.
- El almacén externo, justo por debajo de la superficie con un microambiente protegido de la parte externa por la superficie dendrímica.
- El núcleo, que en los dendrímeros de alta generación está protegido de las capas circunvalantes, creando un microambiente rodeado por las ramas dendríticas.

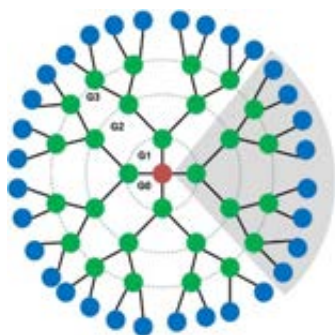


Figura 2.3.3. Estructura de un dendrímero - generación 3

- Núcleo
- Ramas
- Grupos funcionales.

La estructura de los dendrímeros se caracteriza por la existencia de un núcleo, que determina el tamaño, forma, dirección y multiplicidad, una zona intermedia de capas concéntricas o capas de amplificación y una superficie con un número previsto de grupos funcionales. Cada una de las capas existentes entre el núcleo y la superficie de la estructura determina lo que se conoce con el número de generación de la estructura dendrítica.

Los dendrímeros presentan las siguientes características en biomedicina:

- No inmunogénicos (excepto para vacunas).
- Atravesar barreras biológicas: barrera hematoencefálica, membranas celulares, intestino, pared vascular...
- Ser estables y permanecer en circulación el tiempo necesario para tener el efecto clínico buscado.
- Ser capaz de dirigirse a dianas específicas.

En cuanto a la toxicidad:

- No sólo los dendrímeros catiónicos, también las macromoléculas catiónicas en general, causan desestabilización de la membrana celular induciendo lisis celular
- La toxicidad demostró ser dependiente de la generación, siendo los dendrímeros de mayor generación los más tóxicos
- Los dendrímeros amino-terminados suelen ser citotóxicos.
- Los dendrímeros PAMAM, con grupos carboxilato en su superficie (aniónicos), presentan una menor toxicidad que los dendrímeros catiónicos amino terminados, según estudios realizados en células Caco-2.

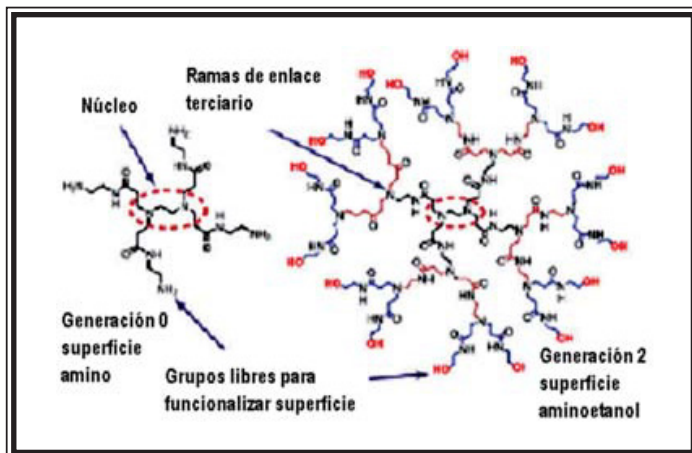


Figura 2.3.4. Dendrmero poliamidoamina (PAMAM) generaci3n 2 (el n3cleo es bien amonio o bien 1,2 etilendiamina).

Entre las cualidades biofarmac3uticas cabe destacar:

- Transporte de fármacos, con el fin de aumentar la biodisponibilidad y la fracci3n activa de los mismos; liberaci3n controlada de fármacos, con el fin de prolongar y/o distribuir mejor su efecto a lo largo del tiempo.
- En terapia génica: una de las facetas más estudiadas de estos nanop3lmeros ha sido la relacionada con su potencial para el transporte de ADN, ARN, plásmidos al interior de las células.

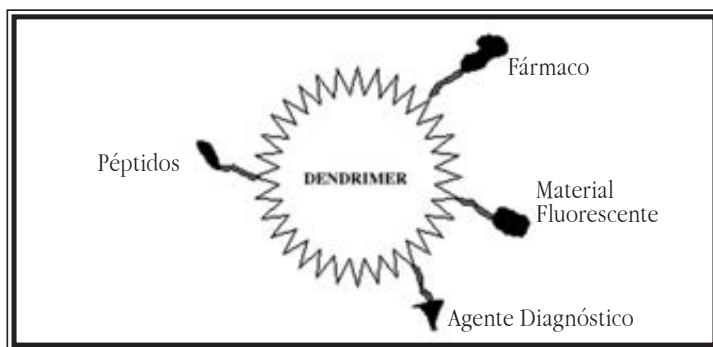


Figura 2.3.5. Funcionalizaci3n de un dendr3mero

A pesar de los continuos avances en el tratamiento y la prevención del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la inmunodeficiencia adquirida síndrome (SIDA), la pandemia del VIH / SIDA actualmente representa un problema importante y sin resolver para países más desarrollados y en desarrollo. La ausencia de una cura o agentes para detener la infección por VIH-1 enfatiza la necesidad de buscar nuevos enfoques para el tratamiento del VIH / SIDA y prevención (*Sepulveda-Crespo et al, 2015*).

En este sentido, los dendrímeros han destacado por la capacidad de acción antiviral. Funcionan mimetizando artificialmente las superficies celulares aniónicas, por lo que estos dendrímeros son diseñados con grupos aniónicos de superficie (residuos sulfonato o de ácido siálico). En otras palabras, el dendrímero compite con la superficie celular por la unión al virus, de forma que se reduce la probabilidad de infección de la célula por parte de un determinado virus (*Figura 2.3.6*).

Dendrímeros con PAMAM modificados covalentemente con residuos naftil-sulfonato son capaces de inhibir la replicación del VIH tanto a nivel de la entrada celular como en pasos posteriores, interfiriendo con la retrotranscriptasa y la integrasa.

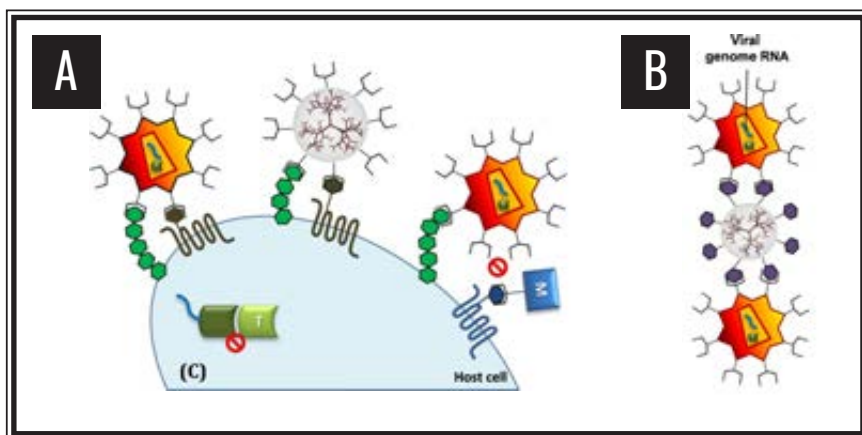


Figura 2.3.6. Dendrímeros y virus compiten por los receptores celulares de superficie (A) e interactúan uniéndose a los virus (B) (Zhen et al., 2017)

Dendrimeros que contiene varios tipos de grupos funcionalizados en su la periferia ha demostrado una actividad anti-VIH-1 efectiva e inespecífica, porque pueden unirse a su objetivo de manera multivalente. Proporciona un sistema inhibidor eficaz para evitar la entrada viral (*Vivagel*[®], *Starpharma*).

A pesar del notable desarrollo con respecto a la diferentes dendrimeros para aplicaciones de microbicidas y el éxito observado con algunos dendrimeros polianiónicos en estudios "*in vitro*". No obstante, no han superado la etapa preclínica. Algunas de las claves los obstáculos incluyen poca adherencia, incapacidad para superar barreras biológicas, alta toxicidad por agregación y acumulación dentro de los órganos, interacciones injustificadas con plasma proteínas en circulación sistémica y la falta de animales adecuados modelos para estudios in vivo.

2.4. Nanopartículas

Las nanopartículas son sistemas que encapsulan el fármaco en forma de nanocápsulas o nanoesferas (*Figura 2.4.1*). La cubierta de la nanocápsula o la matriz de la nanoesfera están formadas por materiales de origen natural, semisintético o sintético en su mayoría polímeros.

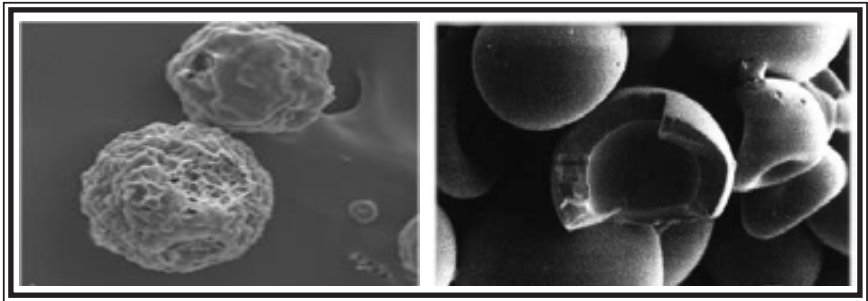
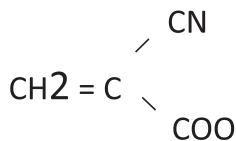


Figura 2.4.1. Nanocapsulas y nanoesferas con un tamaño < 100 nm.

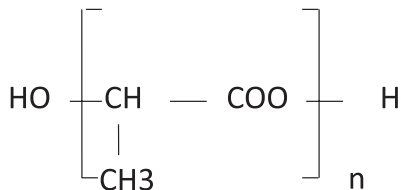
Los materiales utilizados pueden clasificarse en diferentes grupos:

- Grasas: cera de carnauba, alcohol estearílico, ácido esteárico, ...
- Proteínas: gelatina, albúmina, ..

- Polímeros:
 - Naturales: alginato, goma arábica, chitosano, ..
 - Semisintéticos: etilcelulosa, acetobutirato de celulosa...
 - Sintéticos: poliacrilatos y poliésteres



Polialquilcianoacrilatos



Ácido Poliláctico

Las nanopartículas biodegradables preparadas a partir de poliésteres han ido ganando un interés creciente en el campo de la liberación controlada de biomoléculas. De entre los polímeros son los del poliláctico, poliglicólico y sus copolímeros los más utilizados por su biocompatibilidad, ausencia de toxicidad y numerosos estudios en los que se han relacionado sus propiedades con aspectos de la formulación y liberación de los numerosos principios activos que han sido encapsulados. El material empleado afecta a las propiedades y estructura de las partículas y condiciona la vía de administración (*Tabla 2.4.1*).

La formulación comercializada *Abraxane®* es un sistema a base de nanopartículas de albumina, diseñado para la vehiculización de paclitaxel en el tratamiento del cáncer de mama metastático.

Ha demostrado ser más eficaz que el medicamento tradicional para esta terapia, el Taxol. Esta eficacia se le atribuye a la posibilidad de administrar mayores dosis de paclitaxel evitando los efectos secundarios causados por el Cremophor, excipiente utilizado en el Taxol. Por otro lado, la albumina parece mejorar la efectividad del Paclitaxel ya que interacción con ciertas proteínas (ej. Gp60 y osteonectina) que se encuentran en la superficie de una gran variedad de células tumorales lo que provoca la acumulación de las nanopartículas.

Producto	Fármaco	Nanotransportador	Indicaciones	Año
Abraxane	Paclitaxel	Albumina nanopartícula	Cáncer de ovario, mama y sarcoma de kaposi	2009
ABI -008	Docetaxel	Albumina	Cancer de pulmón y prostata	2014
BA-003	Doxorubicina	Nanopartícula polimérica	Carcinoma hepatocelular	2009
BIND -014	Docetaxel	Nanopartícula polimérica PEG-PLGA	Cáncer de pulmón	2010
Cycloset	Amptothecin	Nanopartícula cyclodextrinas	Tumores sólidos	2015
Nanotax	Paclitaxel	Nanopartícula polimérica	Neoplasma peritoneal	2015

Tabla 2.4.1. Nanopartículas poliméricas en terapia antitumoral.

Otro ejemplo, es la vehiculización de la doxorubicina a base de nanopartículas de poliisocianocrilatos. Este preparado mejora la supervivencia en pacientes de pacientes con carcinoma hepatocelular.

La elaboración de estas nanopartículas se realiza mediante polimerización iónica, según el esquema de la Figura 2.4.2.

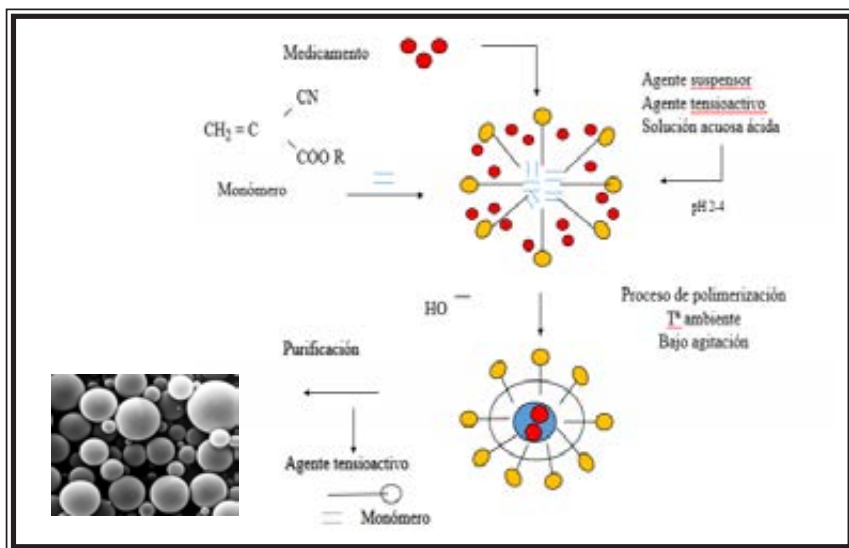


Figura 2.4.2. Proceso de elaboración de Nanopartículas de Policianoacrilato y Doxorubicina.

También es posible elaborar nanopartículas metálicas, magnéticas o cristalinas. Las nanopartículas tipo “core-shell” reúnen las especificaciones para aplicaciones biomédicas:

- Son pequeñas
- Tienen una fuerte respuesta magnética
- Biocompatibles
- Capacidad de adsorber fármacos rápidamente
- Desorción lenta
- También se usan como agente de diagnóstico

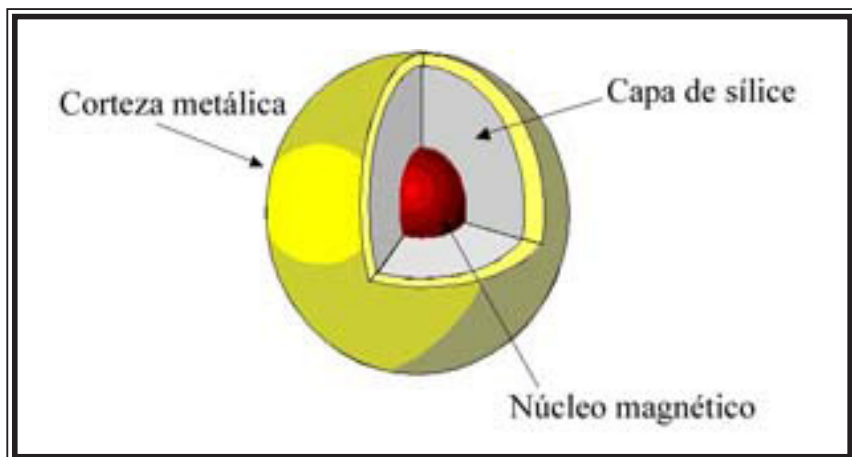


Figura 2.4.3. Nanopartícula con un núcleo magnético.

Una de las ventajas asociadas a esta terapia reside en su orientación selectiva por medio de fuerzas magnéticas. El principio básico consiste en colocar un magneto dentro del tejido diana, por ejemplo dentro del tumor para conseguir una acumulación de las nanopartículas magnéticas. No obstante, la ausencia de biocompatibilidad e inestabilidad limita el uso de esta técnica. Asimismo, se ha ensayado una técnica alternativa que consiste en la producción de calor por parte de las nanopartículas cuando se exponen a ciertos campos magnéticos por corriente alterna, lo que provoca un calentamiento (45°C) de las partículas que producen daños importantes en las células cancerosas.

Se inyecta al paciente un fluido de nanopartículas magnéticas que llevan incorporado el fármaco. Las nanopartículas viajan a la zona afectada guiados por un campo magnético externo. Se reduce el efecto nocivo sobre las zonas sanas y se mejora la eficacia del tratamiento sobre la zona localizada.

El transporte activo controlado por cambios de temperatura resulta en una interesante forma de vehiculizar nanomedicamentos. Estos son elaborados con materiales termosensibles que se caracterizan por sufrir un proceso de desestabilización/destrucción ante ligeros cambios de temperatura (generalmente, incrementos). El polímero más emplea-

do en el diseño de este tipo de sistemas transportadores es la poli (N-isopropilacrilamida). La principal razón que motiva su extensa utilización es que la temperatura que provoca su descomposición se encuentra muy próxima a la temperatura fisiológica 38. Con el mismo fin, se han diseñado nanopartículas magnéticas constituidas por un núcleo de magnetita (Fe_3O_4) y recubiertas por dextrano-g-poli (N-isopropilacrilamida-N,N'dimetilacrilamida) para la liberación selectiva del antitumoral doxorrubicina en la masa tumoral. Este sistema transportador magnético tiene la capacidad de acumularse específicamente en el lugar de acción controlado por un campo magnético. Además, la utilización de un campo electromagnético alterno de gran frecuencia provoca el calentamiento específico de los núcleos magnéticos (efecto hipertérmico) y, así, el calentamiento específico y degradación del polímero, liberándose el agente antitumoral.

Las nanopartículas de oro tienen propiedades ópticas para absorber la luz y para la dispersión del infrarrojo de onda corta. La irradiación con un láser de infrarrojo puede inducir hipertermia en el tejido tumoral, con la subsiguiente ablandación del tumor, pudiendo aumentar la supervivencia. La combinación de nanopartículas de oro con láser de infrarrojo ha demostrado su eficacia en líneas celulares de cáncer de mama in vitro. En un estudio, las células SK-BR-3 de cáncer de mamas incubadas con nanocápsulas de oro (estructuras esféricas que comprenden un núcleo de sílice y una capa delgada de oro), conjugadas con PEG sobrevivieron después del tratamiento con láser. La conjugación con trastuzumab con el tratamiento térmico mejoraron la captación de estas por el tejido tumoral, así como una mayor citotoxicidad. You et al. 2017. compararon in vitro la doxorrubicina libre o liposomal y nanocápsulas de oro con doxorrubicina estimuladas con láser, siendo éstas más citotóxicas para las células MDA-MB-231 de cáncer de mama. Además, fueron menos cardiotóxicas que la doxorrubicina liposomal. Finalmente, debido al alto número atómico del oro, las nanopartículas de oro pueden utilizarse como agentes de contraste y como radiosensibilizantes, siendo una estrategia crucial en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico.

2.5. Conjugados poliméricos

Este tipo de nanoestructuras están formadas por conjugados polímero – proteína o polímero fármaco. La ventaja de estas estructuras es que permiten aumentar la estabilidad y/o reducir la inmunogenicidad hasta mejorar la biodistribución e incrementar el tiempo de residencia.

La albumina ha sido utilizada para obtener conjugados poliméricos con diferentes fármacos (ej: doxorubicina). La mayor desventaja de esta molécula es la composición química que dificulta la caracterización del producto.

El primer conjugado polimérico fue el Zinostatin Stimalamer, conocido por SMANCS (*Figura 2.5.1*). Este sistema es un conjugado de estireno-anhidrido maléico (SAM) y una proteína con actividad antitumoral la neocarzinostatina (NCS), indicado para el tratamiento del carcinoma hepatocelular (*Hiroshi Maeda, 2001*).

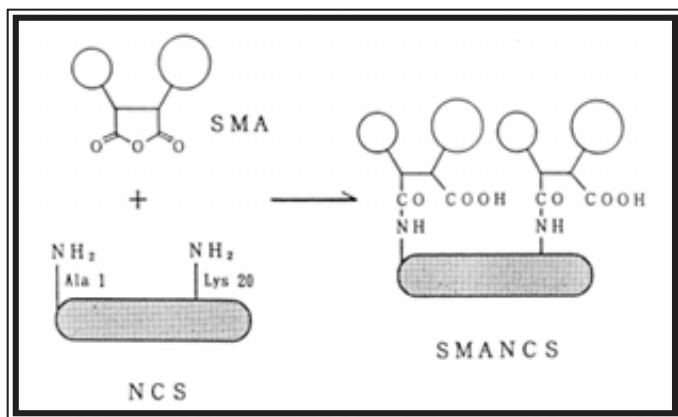


Figura 2.5.1. Conjugado de estireno-anhidrido maléico (SAM) y una proteína con actividad antitumoral la neocarzinostatina (NCS), (Hiroshi Maeda, 2001)

También se han utilizado polisacáridos como el dextrano, alginatos, quitosano y derivados. Estos polímeros son biodegradables y biocompatibles y contienen grupos funcionales capaces de formar enlaces covalentes con el fármaco.

El *Opaxio*®, fue el primer conjugado polímero-fármaco. Consiste en un conjugado del ácido poliglutámico y el paclitaxel que se encuentra en fase clínica III para su indicación clínica en el tratamiento del cáncer de mama, ovario y colorectal. Esta formulación ha sido diseñada para aumentar la solubilidad del fármaco y así evitar los efectos indeseables asociados al uso de disolventes lipídicos como el Cremophor®. Además, ha conseguido aumentar la eficacia del antitumoral.

El polímero hidroxipropil metaacrilamida (HPMA) ha sido utilizado para vehiculizar el oxaliplatino, aumentando la eficacia del fármaco en el tratamiento del cáncer de ovario.

Asimismo, el HPMA se ha utilizado para formar conjugados con la doxorubicina (PK1), para el tratamiento del cáncer de colon, mama

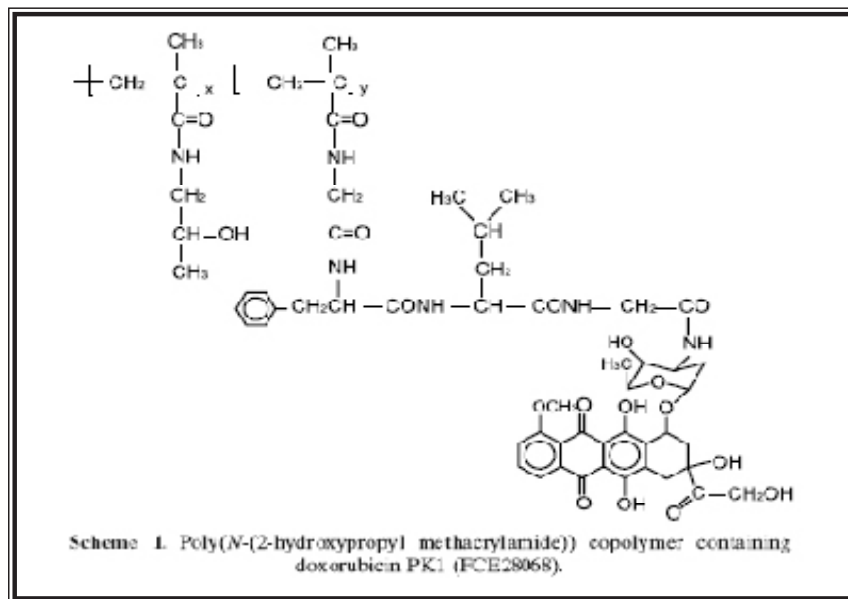


Figura 2.5.2. Conjugado polimérico hidroxipropil metaacrilamida (HPMA) con la doxorubicina (Li Yan Qiu and You Han Bae, 2006).

y pulmón (Figura 2.5.2). Como en otros casos se reduce la toxicidad sistémica de este fármaco.

El polímero HPMA ha sido también utilizado para formar conjugados con la doxorubicina, estando dos formulaciones denominadas PK1 y PK2 en ensayos clínicos de fase II. La PK1 se está ensayando para el tratamiento del cáncer de mama, colon y pulmón, consiguiendo una reducción de la toxicidad sistémica de este fármaco

El polietilenglicol (PEG) y otros polímeros hidrófilos han sido utilizados para formar conjugados con una serie de proteínas y fármacos, de forma que se mejora la estabilidad y se reduce la inmunogenicidad "in vivo".

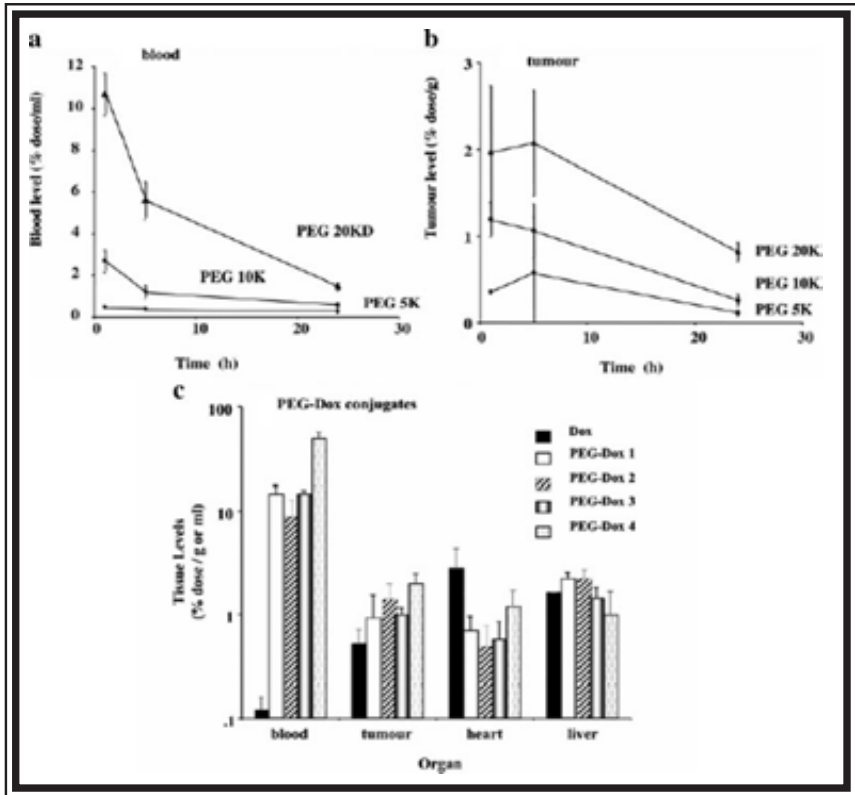


Figura 2.5.3. Niveles en sangre, tejidos y zona tumoral de los diferentes conjugados PEG-Doxorubicina (Li Yan Qiu and You Han Bae, 2006).

Asimismo, el PEG con diferentes pesos moleculares también se ha utilizado para obtener conjugados con la doxorubicina. Como se observa en la Figura 2.5.3. los conjugados con un mayor peso molecular presentan un mayor tiempo de residencia y en consecuencia una mayor acumulación en el tejido tumoral.

3. Futuro de la nanomedicina (teragnóstico)

El término de **Teragnóstico** fue acuñado en 1998 por John Funkhouser, para describir un material que permite la combinación de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la eficacia del tratamiento.

La obtención de nanosistemas que poseen propiedades teragnósticas (*Bolognesi ML et al., 2016*), esto es, nanomateriales que poseen una doble funcionalidad, para el diagnóstico y la acción terapéutica tienen un gran futuro para el tratamiento de enfermedades como el cáncer (*Figura 3.1*) y otras enfermedades como el Alzheimer.

A modo de ejemplo, en la Figura 3.1. se observa una nanopartícula magnética para diagnóstico y tratamiento.

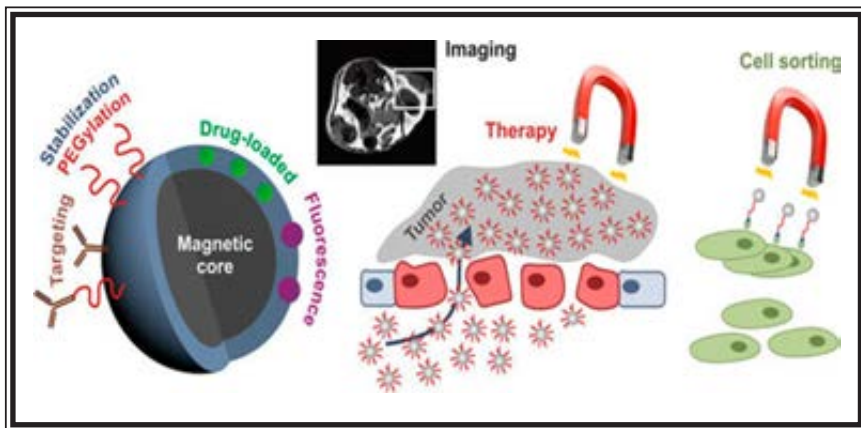


Figura 3.1. Nanopartículas magnéticas (Yuanzeng Min et al., 2015).

Funcionalizando adecuadamente estas nanopartículas para la **localización de las células tumorales** es posible obtener imágenes de tumores pequeños (de apenas 2 milímetros) mediante resonancia magnética.

Asimismo, una vez que estas nanopartículas se unen a las células cancerosas, se puede inducir un calentamiento de las mismas mediante un campo magnético de baja intensidad. El calentamiento provoca la destrucción de las células tumorales pero sin causar ningún daño a las células o tejidos sanos circundantes. Esta tecnología para el tratamiento del cáncer evitaría los graves problemas de efectos secundarios que conllevan los actuales tratamientos de quimio o radioterapia.

En el caso de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. El diagnóstico se debe a la detección por imagen de la emisión de fluorescencia en la zona NIR (localizada desde los 650nm hasta los 900nm del espectro), cuando la sonda se une a las placas β A (beta-amiloides). Por otra parte, el tratamiento se consigue por la inhibición de la agregación de los monómeros proteicos amiloides evitando la formación de los oligómeros tóxico.

La espectroscopia de fluorescencia es una alternativa muy prometedora, a día de hoy, para el diagnóstico por imagen de los agregados amiloides. De ahí, que haya aumentado la demanda de nuevas entidades químicas que puedan ser usadas como sondas fluorescentes NIR para la detección de estas placas. El fenómeno de fluorescencia se produce cuando una molécula recibe una cantidad de energía determinada con capacidad para promocionar los electrones desde estados moleculares de baja energía a otros de mayor energía, ocupando orbitales vacíos y dando lugar a una transición que corresponde a una banda de absorción en el espectro. En los compuestos fluorescentes, los electrones regresan del estado excitado al estado fundamental por emisión de fotones (fluorescencia) dando lugar a una banda de emisión en el espectro. Esta técnica de diagnóstico por imagen se basa en la detección de esa banda de emisión de fluorescencia por parte de la sonda, en la región NIR. Es importante remarcar que la radiación excitadora de la sonda NIR, debe ser capaz de atravesar los tejidos hasta el cerebro, y la emisión fluorescente generada de vuelta, deberá ser capaz también de salir del tejido para poder ser detectada.

4. Conclusiones

Grades avances se han realizado en diferentes áreas en el campo de nanomedicina, entre las que cabe destacar:

- **Liberación controlada de fármacos:** esta área se enfoca en el desarrollo de biomateriales nano-estructurados para construir sistemas que transporten y entreguen fármacos de manera controlada o bien, en combinación con la biología celular,
- **Ingeniería de tejidos:** en el área de la medicina regenerativa para reparar o reemplazar tejidos u órganos dañados.
- **Terapia y diagnóstico (teragnósticos):** se diseña y aplica nano-materiales que identifiquen una patología y liberen moléculas terapéuticas simultáneamente y de manera controlada.

El increíble auge en el ámbito clínico, es un reflejo de las enormes ventajas que la nanotecnología puede aportar a la medicina. A pesar de que aún existen limitaciones por resolver, la nano-medicina ha demostrado que puede ser un paso decisivo hacia una medicina personalizada más eficaz, especialmente en el campo de la oncología.

5. Bibliografía.

- Asociación Española de científicos: *Enfermedad de Alzheimer: Bases moleculares y aproximaciones terapéuticas* [Internet]. Madrid: Instituto de Química Médica (CSIC). [Actualizado en abril 2107, consultado en mayo 2017]. (<http://www.aecientificos.es/empresas/aecientificos/intereshtml/alzheimer/alzheimer.htm>).
- Bolognesi ML, Gandini A, Prati F, Uliassi E. (2016). *From Companion Diagnostics to Theranostics: A New Avenue for Alzheimer's Disease?* J. Med. Chem ; 59 (17): 7759-7770. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00151.
- Hamzehzadeh L, Imanparast A , Tajbakhsh A, Rezaee M , Pasdar A. *New Approaches to Use Nanoparticles for Treatment of Colorectal Cancer; A Brief Review*. Nanomed Res J 1(2): 59-68, Autumn 2016
- Hernández León A (2017). *El pequeño mundo de los liposomas*. Biol. on-line: Vol.6, Núm.2: 1 -7.
- Hiroshi Maeda. *SMANCS and polymer-conjugated macromolecular drugs: advantages in cancer chemotherapy*. Advanced Drug Delivery Reviews 46 (2001) 169–185.
- Kemp, J. A., Shim, M. S., Heo, C. Y. y Kwon, Y. J. (2015). “*Combo*” *nanomedicine: Co-delivery of multi-modal therapeutics for efficient, targeted, and safe cancer therapy*. Advanced Drug Delivery Reviews., <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2015.10.019>.
- Kumar A., Mansour H.M., Friedman A. y Blough E. (2013). *Nanomedicine in drug delivery*. Boca Raton FL: CRC Press.

- Li Yan Qiu and You Han Bae, *Polymer Architecture and Drug Delivery*. Pharmaceutical Research, Vol. 23, No. 1, January 2006.
- Liu D, Auguste D.T. (2015). *Cancer target therapeutics: From molecules to drug delivery vehicles*. Journal of Controlled Release, 219, 632 – 643.
- Misra, R., Acharya, S. y Sahoo, S. K. (2010). *Cancer nanotechnology: Application of nanotechnology in cancer therapy*. Drug Discovery Today, 15(19-20), 842-850.
- Mura, S. y Couvreur, P. (2012). *Nanotheranostics for personalized medicine*. Advanced Drug Delivery Reviews, 64(13),1394-1416.
- Mura, S., Nicolas, J. y Couvreur, P. (2013). *Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery*. Nature Materials, 12(11),991-1003.
- Sepúlveda-Crespo D., et al. *Polyanionic carbosilane dendrimer-conjugated antiviral drugs as efficient microbicides: Recent trends and developments in HIV treatment/therapy*. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine 11 (2015) 1481–1498.
- Staderini M, Martín MA, Bolognesi ML, Menéndez J.C. (2015). *Imaging of β -amyloid Plaques by Near-Infrared Fluorescent Tracers: a New Frontier for Chemical Neuroscience*. Chem Soc Rev 2015; 44 (7): 1807-1819. DOI:10.1039/c4cs00337c.
- Torchilin, V. P. (2014). *Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery*. Nature Reviews. Drug Discovery, 13(11), 813-827.
- Tran S, DeGiovanni P-J, Piel B, Rai P. *Cancer nanomedicine: a review of recent success in drug delivery*. Clin Transl Med. 2017;6(1):44.
- Wicki, A., Witzigmann, D., Balasubramanian, V. y Huwyler, J. (2015). *Nanomedicine in cancer therapy: Challenges, opportunities, and clinical applications*. Journal of Controlled Release, 200, 138-157.
- Yareli Rojas-Aguirre, Karina Aguado-Castrejón e Israel González-Méndez (2016). *La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la revolución de la terapia contra el cáncer?*. Educación Química 27, 286-291.
- Yuanzeng Min, Joseph M. Caster, Michael J. Eblan, and Andrew Z. Wang. *Clinical Translation of Nanomedicine*. Chem. Rev. 2015, 115, 11147–11190

- Zhang X, Tian Y, Yuan P, Li Y, Yaseen MA, Grutzendler J, Moore A, Ran C. (2014). *A Bifunctional Curcumin Analogue for Two-Photon Imaging and Inhibiting Crosslinking of Amyloid Beta in Alzheimer's Disease*. ChemComm; 50 (78), 11550-11553. DOI: 10.1039/c4cc03731f.
- Zhen LI, Shirui TAN, Shuan LI, Qiang SHEN, Kunhua WANG, *Cancer drug delivery in the nano era: An overview and perspectives (Review)*. ONCOLOGY REPORTS 38: 611-624, 2017.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

EXCMO. SR. DR. D. FERNANDO RIUS ALARCÓ

Excmos. E Ilmos. Señoras, Señores Académicos

Ilmas. Autoridades Académicas y Profesionales

Señoras y Señores

Siempre representa un gran honor el ser elegido por un nuevo académico como responsable para pronunciar la contestación a su discurso de entrada en esta joven Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana. Para esta Institución siempre es motivo de alegría incorporar académicos porque aportan sus conocimientos y experiencias sobre determinados aspectos de nuestra profesión, en este caso la evolución y aportación de la clásica Farmacia Galénica a la Nanotecnología Farmacéutica en la medicina del futuro. Constituye, además, una satisfacción personal por cuanto con el nuevo académico me une viejos lazos de amistad que se remontan a su incorporación al entonces Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, de esto han pasado más de treinta años, cuando yo era Profesor Titular en el mismo. Desde entonces he podido aprovechar su amplia formación profesional y disfrutar de sus cualidades humanas.

El Dr. Octavio Díez Sales nació en Xàtiva (Valencia), se traslada a los 16 años a Valencia y cursa los estudios de la Licenciatura de Ciencias Biológicas en la Universidad de Valencia, que termina con la tercera promoción (1974 - 1975). Un año después, en 1975 inicia los estudios de la Licenciatura de Farmacia en la Universidad de Granada y finaliza dichos estudios con el Grado de Licenciado en Farmacia (modalidad examen) en el curso 1978 -1979.

Su actividad profesional comienza en el año 1979 cuando obtiene una beca de Galénica y Análisis Clínicos en el MICOV de Valencia y, posteriormente, siguió vinculado a este MICOV como director, durante el año 1981 al 1982, de la Unión de Técnicas Españolas Farmacéuticas (UTEF). Desde el año 1978 al 1983 dirige un laboratorio de análisis clínicos. Más tarde participó en la dirección de un laboratorio de cosmética, plantas medicinales y dietética (1993 - 1997).

Inicia su actividad docente en Centros de Enseñanza Secundaria (MEC) como Profesor Numerario de Enseñanza Secundaria, con el número uno de la oposición libre (1982). Adquiere la condición de Catedrático de Enseñanza Secundaria en 1989, título obtenido por concurso oposición (Conselleria de Cultura, Educación y Ciencia, Generalidad Valenciana).

Su vocación universitaria le lleva a realizar el doctorado en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, en el año 1989, concretamente en el campo de la absorción percutánea defendiendo la Tesis Doctoral "Aportación a los estudios sobre absorción percutánea: métodos in vitro", dirigida por la Prof. Dra. Marina Herráez Domínguez y Prof. Dr. José M^a Plá Delfina, en la Universidad de Valencia, calificada con Sobresaliente Cum Laude.

En ese mismo año, 1989, se le otorga el Título de Farmacéutico Especialista en Análisis Clínicos por el Ministerio de Educación y Ciencia.

Ya con el doctorado, comienza la actividad docente universitaria en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia (Universitat de Valencia), como Profesor Asociado, en el curso 1991 – 1992 hasta el curso 1996 - 1997. Asimismo, participa como Profesor Invitado en diferentes actividades docentes de dicho Departamento durante los cursos 1997 - 1998 y 1998 - 1999. Profesor

Titular, desde el año 2003 hasta la actualidad, en el hoy Departamento de Farmacia, Tecnología Farmacéutica y Parasitología de La Facultad de Farmacia (Universitat de Valencia), del que es director.

Durante este periodo ha participado en diversos proyectos de investigación financiados, contratado como técnico superior de investigación (2002) en Hospital Universitario Dr. Peset (Conselleria de Sanidad). Ha dirigido diez tesinas de licenciatura y ocho tesis doctorales, una de ellas de ámbito europeo.

En el apartado de las publicaciones, cuenta con más de cien trabajos en revistas nacionales e internacionales, así como capítulos de libros, con dos monografías sobre Formas de administración sobre la piel y Formas Farmacéuticas rectales y vaginales (1993), un capítulo sobre Métodos alternativos al uso de animales de laboratorio (Analysis of Cosmetic Products, Elsevier 2007 y 2018); publicaciones en libros de congresos nacionales e internacionales (10); un libro manual de cosmología; cuadernos formativos para la elaboración de productos cosméticos y un CD-ROM sobre un laboratorio virtual para la elaboración de productos cosméticos.

En la actualidad es codirector, desde el año 2015, de un Master de Industria cosmética (5ª Edición), con una gran aceptación por parte del alumnado y de otro Master de Productos Sanitarios (1ª Edición) previsto su inicio en el presente curso. El objetivo es orientar y facilitar a los alumnos de Farmacia la incorporación al mundo profesional.

Por otra parte, ha desarrollado su actividad profesional en oficina de farmacia como Farmacéutico Comunitario en dos periodos separados por el tiempo, durante el año 1980 hasta 1982, y desde el año 2008 hasta 2018; actualmente está colegiado en este MICOV de Valencia.

Su brillante discurso me ha recordado cuando yo mismo incorporaba, en la década de los 90, las entonces novedosas nanopartículas y liposomas en particular en el Temario de la asignatura Tecnología Farmacéutica.

Hemos sido testigos de la evolución de aquella Farmacia Galénica con la que nos referíamos a los principios activos considerados en general inadecuados para su administración al organismo sin que éstos sean incluidos en un adecuado vector, por lo que la Farmacia Galéni-

ca, posteriormente la Tecnología Farmacéutica, tiene como misión el desarrollo de las formas farmacéuticas adaptadas a las diferentes vías de administración. Toda la Galénica tradicional ha constituido un arte asombroso a lo largo de muchos siglos, y como tal nunca desaparecerá mientras exista la formulación magistral, pero la moderna revolución farmacéutica conmocionó la Medicina y cambió la vida de los hombres al permitir la elaboración de medicamentos a escala industrial y que éstos pudiesen llegar a importantes poblaciones de pacientes. A pesar de su elaboración a escala industrial en la primera mitad del siglo XX la formulación de los medicamentos se puede considerar como un simple *modus operandi*, un *hágase según arte*, y no una verdadera ciencia. Pero en la década de los años 1950 figuras como el estadounidense Higuchi, el suizo Münzel y en España el profesor Rafael Cadórniga comienzan a considerar que la tecnología farmacéutica tiene una sólida base fisicoquímica cuyos principios deben ser tomados en consideración a la hora de incluir un fármaco en una formulación farmacéutica.

Y así, la década de los años 1960 supone ya la introducción de los conocimientos de la Biofarmacia y Farmacocinética los cuales provocaron una profunda transformación en la clásica Farmacia Galénica al considerarse como imprescindible el conocimiento de los eventos del medicamento en el organismo humano (medio biológico) lo que supuso que los criterios biofarmacéuticos, esto es, los estudios del LADME del medicamento pasasen a representar un papel primordial en la formulación y desarrollo de las diferentes formas de dosificación. La aplicación de los principios fisicoquímicos y los conocimientos aportados por la Biofarmacia y la Farmacocinética han supuesto que la Tecnología Farmacéutica, aun conservando el término de tecnología, sea considerada actualmente como una verdadera ciencia.

En la respuesta producida por los medicamentos se deben considerar dos aspectos: tiempo que permanece el fármaco en su lugar de acción (aspecto temporal) y cantidad de fármaco que llega a su diana terapéutica (aspecto espacial). Las formulaciones convencionales no permiten controlar éstos dos aspectos por lo que mayoritariamente en la década de los años 1980 se desarrollaron nuevas estrategias y sistemas que tenían como finalidad conseguir una optimización de la liberación del principio activo con el objetivo de modificar el aspecto temporal, por medio de lo que actualmente se conoce como liberación

controlada, dando lugar al desarrollo de nuevas formas de dosificación de medicamentos y a la administración de éstos a través de nuevas vías como la nasal, transdérmica, colónica, pulmonar, etc.

La última transformación profunda que ha sufrido la Tecnología Farmacéutica es una consecuencia de la necesidad de disponer de nuevas formas de dosificación adecuadas para el creciente número de moléculas terapéuticas procedentes del desarrollo de la Biotecnología. Estas moléculas, entre las que se incluyen péptidos, proteínas, fragmentos de anticuerpos, oligonucleótidos, etc. representan un crecimiento muy importante ya que, hay estudios al respecto, si en el año 2000 constituían el 25% de los medicamentos actualmente representan el 50% debido, en parte, al fuerte descenso experimentado por entidades químicas que supongan unas aportaciones realmente innovadoras.

En las últimas décadas ha tenido lugar un espectacular desarrollo de la biología celular y molecular que ha permitido no solo un mejor conocimiento de la fisiopatología de numerosas enfermedades sino también la identificación de diversas dianas terapéuticas con el consiguiente desarrollo de nuevos fármacos cuya estructura va desde sencillas moléculas a complejas macromoléculas como proteínas o plásmidos. Estas moléculas, pueden tener actualmente un variado origen, pero con frecuencia presentan problemas de solubilidad y, para alcanzar una adecuada biodisponibilidad deben poseer unas propiedades fisicoquímicas que les permitan atravesar las barreras fisiológicas, como son los epitelios, membranas celular y nuclear, así como ser estables tanto física como químicamente en fluidos biológicos.

¿Qué se hace tradicionalmente para llevar una sustancia activa a su diana terapéutica? Salvo algunas excepciones esta tarea se adjudica a un transportador como la sangre que tiene los defectos que a la vez son cualidades: va por todas partes del organismo por lo que no elige sus destinatarios. La idea de la vectorización supone entonces, utilizando la sangre como transporte, incluir el fármaco en unas estructuras que, al alcanzar la diana terapéutica, liberan el fármaco que contienen. Lo que podría ser el capítulo de una nove la fantástica de viajes intracorporales con naves nanoscópicas, ahora se ha convertido en un tema de investigación de importante actualidad gracias a una disciplina que se conoce con el nombre de nanotecnología.

En la actualidad la barrera entre moléculas de gran potencial terapéutico y su frustrado empleo como fármacos reside en muchas ocasiones en la imposibilidad de una administración segura y eficaz. La nanotecnología se ha convertido en una fiel aliada de las ciencias farmacéuticas, permitiendo una administración de fármacos eficaz, sostenida y localizada según las necesidades del paciente y la naturaleza del fármaco.

El desarrollo de la nanotecnología farmacéutica ha permitido que todo un arsenal de fármacos de escasa estabilidad, difícil administración, elevada toxicidad o con características que requieran ser específicas para un individuo, puedan ser accesibles como fármacos.

El gran esfuerzo de muchos investigadores ha derribado parte de estas barreras para hacer de un buen compuesto in vitro un potencial fármaco in vivo al ser administrado al paciente. La Nanotecnología Farmacéutica da cuenta de las muchas posibilidades que ya existen y del prometedor futuro que espera a esta disciplina dentro del área de ciencias de la salud.

Esta disciplina posibilita el empleo de micelas, liposomas, nanopartículas poliméricas, nanopartículas lipídicas, nanocristales, ciclodextrinas, dendrímeros, nanopartículas metálicas y otros tipos de estrategias para administrar los fármacos convencionales o los de origen biotecnológico a sus lugares específicos de acción, reduciendo los efectos secundarios, habla necesariamente un lenguaje multidisciplinar. Los ingenieros de materiales, los químicos orgánicos, los físicos y por supuesto coordinados por los farmacéuticos, son esenciales para comprender todo el proceso y llevarlo a buen puerto. Curiosamente los farmacéuticos que, últimamente de manera especial, se han preocupado por la biodisponibilidad de los fármacos, su estabilidad y su administración para una mayor eficacia y comodidad del paciente, se encuentran ahora frente a una nueva etapa. La nanotecnología farmacéutica es simplemente una etapa más en la administración racional de fármacos que necesita un cambio de mentalidad, posiblemente de menor envergadura que la que fue necesaria para admitir los medicamentos inyectables, y la necesidad de las condiciones de esterilidad, pH, o concentración de iones que se necesitan para este tipo de administración farmacéutica.

Son muchos los aspectos nuevos relacionados con el propio riesgo al utilizar las nanopartículas dependiendo de su naturaleza y del modo como alcanzan el interior del organismo. Habrá que analizar en profundidad como medir los niveles alcanzados y que es lo que se considera dosis terapéutica cuando es por vía inhalatoria o transdérmica. Sin olvidar cuales van a ser los procedimientos para evaluar la seguridad de los diversos nanosistemas farmacéuticos. Así pues, la historia acaba de empezar y sin lugar a dudas va a ser muy productiva y creativa ofreciendo amplias posibilidades para un mejor uso de fármacos y afrontar de forma más racional la enfermedad y el sufrimiento humano.

La aplicación de la nanotecnología a las ciencias biomédicas supone unas mejores oportunidades de diagnóstico y unas terapéuticas más efectivas lo que ha llevado a acuñar el término de Nanomedicina cuyo objetivo, según la Plataforma Española de Nanomedicina, sería el desarrollo de aquellas prácticas médicas, incluyendo la prevención, el diagnóstico y la terapia que requieren tecnologías basadas en interacciones entre el cuerpo humano y materiales, estructuras o dispositivos cuyas propiedades se definen a escala nanométrica. En esta definición se incluye el uso de herramientas analíticas para conocer mejor las bases moleculares de las enfermedades, así como el diseño de sistemas nanométricos (de 1 a varios cientos de nanómetros) de liberación de fármacos que permitan terapéuticas más eficaces.

En los últimos años ha tenido lugar un espectacular desarrollo de las nanotecnologías particularmente aplicadas al área biomédica y así el Instituto Nacional de la Salud de EE.UU. estima que en el año 2010 más del 50% de los avances en las ciencias biomédicas corresponderán al sector nanotecnológico; por otra parte, algunos autores, tal vez de forma exagerada, llegaron a fijar el año 2015 como fecha para que el cáncer sea considerado como una patología crónica.

La Plataforma Europea de Nanomedicina, dependiente de la Fundación Europea para la Ciencia, publicó en noviembre de 2006 la Agenda Estratégica de Investigación en Nanomedicina en la que se incluyen las áreas de actuación de la Nanomedicina con el empleo de sistemas nanométricos, así como las prioridades, para los próximos años, en diagnóstico, vectorización de fármacos y medicina regenerativa.

Aspectos interesantes a tener en cuenta son:

- Desde el punto de vista de la industria farmacéutica alcanzar una eficiente liberación del fármaco se considera como una característica esencial del producto y principalmente para las nuevas moléculas biotecnológicas en las que complejas barreras limitan su éxito clínico. Incluso, para los fármacos ya existentes, la industria farmacéutica busca nuevas formulaciones que aumenten el ciclo vital del fármaco mediante unas mejores características o nuevas indicaciones con respecto a las existentes. Esta estrategia de bajo riesgo/ alta rentabilidad centra el problema en la liberación del fármaco ya que los riesgos inherentes a su utilización son conocidos.
- Estudios farmacoeconómicos realizados en ensayos clínicos oncológicos revelan que las nuevas formulaciones nanotecnológicas de antineoplásicos pueden resultar altamente competitivas frente a las clásicas formulaciones. Por ejemplo, con las formulaciones de doxorubicina en liposomas, el coste global del tratamiento es más bajo al requerirse una menor frecuencia de administración y ser menores las intervenciones para disminuir los efectos secundarios. En general se espera que el uso de sistemas nanotecnológicos será favorable en aquellos casos en que la vectorización del fármaco es crucial para su eficacia y reducir sus efectos secundarios, aspectos especialmente relevantes en la terapéutica oncológica y de las infecciones severas.

Los sistemas de liberación de principios activos de estos nanosistemas son los liposomas, nanopartículas, micelas poliméricas, vectores de ADN, conjugados poliméricos y dendrímeros los que se encuadran dentro del campo que constituye lo que actualmente se conoce con el nombre de Nanotecnología Farmacéutica y con los que es posible conseguir algunas de las finalidades siguientes:

- Proteger al fármaco de su degradación, tanto física como química, aspecto esencial cuando se piensa en la utilización de los nuevos principios activos procedentes del área de la biotecnología.

- Incrementar la absorción de fármacos facilitando su difusión a través de los epitelios, aspecto de importancia relevante cuando se trata de buscar alternativas a la administración parenteral de fármacos.
- Modificar las características farmacocinéticas de los fármacos y con ello su perfil de distribución a ciertos tejidos u órganos bien para incrementar su eficacia o disminuir efectos indeseables.
- Incrementar la penetración y distribución intracelular que son necesarias cuando la diana sobre la que va a actuar el fármaco se encuentra en el interior de la célula.
- Mejorar las técnicas de imagen y diagnóstico in vivo.

Si nos referimos a las posibilidades de nuevas terapéuticas también resulta ser enorme la relevancia de la nanomedicina en campos como cáncer, procesos infecciosos, vacunas, trastornos metabólicos, trastornos autoinmunes y rechazo de trasplantes, procesos inflamatorios y dolor.

Mención especial merece la Terapia génica: Condensar fármacos derivados del ADN, protegerlos de su degradación, mejorar la captación intracelular y dirigirlos hacia los compartimentos citoplasmáticos o nuclear.

Los liposomas, micelas y nanopartículas poliméricas han sido ampliamente estudiados y poseen las características más adecuadas para la encapsulación de fármacos, genes y agentes de contraste. Al igual que sucede con otros nanosistemas, como los dendrímeros, los mencionados anteriormente pueden ser modificados en su superficie con el fin de conferirles diversas propiedades y funcionalidades, entre las cuales conviene señalar:

- Incrementar el tiempo de permanencia en sangre del nanosistema, y con ello poder conseguir una vectorización pasiva, recurriéndose frecuentemente a recubrir los nanosistemas con PEG de peso molecular 2.000 a 5.000 Da.
- Posibilitar el reconocimiento específico y unión a tejidos o

células diana por medio de ligandos específicos como anticuerpos monoclonales, aptámeros, fragmentos Fab, ácido fólico o transferrina.

Especial interés para poder administrar los liposomas, y en general de todos los nanosistemas, ha sido el conocimiento de las causas por la que se produce su rápido aclaramiento del torrente circulatorio; aunque aún no está perfectamente conocido parece ser que está relacionado con la interacción que se produce con las lipoproteínas de alta densidad las cuales actúan removiendo las bicapas lipídicas, en su caso, del liposoma lo que facilita la adsorción o inclusión de opsoninas como la fibronectina, α -2 macroglobulina, etc. que juegan un importante papel en el reconocimiento de los liposomas y otras partículas por parte de los macrófagos y el SRE

La cinética del aclaramiento de los nanosistemas y su biodistribución no solo depende de su hidrofobicidad, sino que también intervienen el tamaño y la carga superficial. Las formulaciones basadas en niosomas, constituidas por surfactantes poliméricos, son más económicas que las de lípidos, biodegradables, no son inmunogénicas y parecen una buena alternativa en este sentido.

La natural tendencia de los nanosistemas a ser captados por el sistema reticuloendotelial supone una excelente oportunidad para realizar una vectorización pasiva de fármacos hacia los macrófagos presentes en hígado y bazo y es utilizada para la liberación de antineoplásicos en hepatocarcinomas o metástasis hepáticas procedentes de tumores ginecológicos, broncopulmonares o del tracto digestivo.

Mi enhorabuena Dr. Octavio Díez Sales; es una gran satisfacción tanto a nivel institucional como personal tener la oportunidad de darle la bienvenida a la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana.

Muchas gracias



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

DE LAS PÍLDORAS DE BLAUD AL RADIOFÁRMACO

^{99m}Tc y ^{18}F , dos precursores de
impacto radiofarmacéutico

ILMA. SRA. DRA. DÑA. M^A TERESA SALABERT SALVADOR

Leído el 5 de marzo de 2020

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

EXCMO. SR. DR. D. JOSÉ LUIS MORENO FRIGOLS

Excelentísimo Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana,

Excelentísimos e Ilustrísimos Sres. Académicos,

Estimados compañeros y amigos,

Señoras y Señores:

Me cabe hoy la satisfacción de presentar ante la Academia a una persona con la que guardo una relación de compañerismo, colaboración y sobre todo, amistad que se remonta a casi ¡cinco décadas!. María Teresa Salabert (Tere para los amigos) tenía que estar en la Academia. Y ello es así porque ha hecho de la Profesión Farmacéutica (así con mayúsculas) no sólo un modo de vida, sino también un código de conducta que le ha llevado a ejercer como tal en campos tan diversos

como la Oficina de Farmacia, el Laboratorio de Análisis, el Hospital y la Universidad. Y todo ello haciendo gala de un gran amor a la Farmacia que siempre ha tratado de comunicar a quienes le rodeaban.

Nace en Valencia en un muy señalado día: el 24 de Diciembre de algún año, no importa cuál. La formación Primaria, Bachillerato y Preuniversitario lo realiza en el Colegio de La Sagrada Familia (HH.de la Doctrina Cristiana). Cursa Selectivo en la Universidad de Valencia en el edificio que hoy alberga el Rectorado y que entonces era la Facultad de Ciencias (y por cierto años más tarde sería “ la casa de acogida “ en su peregrinar académico). Quiere ser farmacéutica y tiene que desplazarse a Madrid para estudiar la carrera, se matricula en la Universidad Complutense. Obtiene el Grado de Licenciado en Farmacia en 1964. Ya en Valencia decide acceder a la obtención de Diplomado de Sanidad en la Escuela Nacional de Sanidad y aunque el acceso no era sencillo (estaba limitado a pocas plazas) pudo entrar y consiguió el correspondiente Diploma en 1965. Ejerce como Farmacéutica Regente en una Oficina de Farmacia desde Octubre-65 a Marzo-66 en que pasa a ser Titular de la misma y lo fue hasta 1988.

A finales de los 60 se crea en la Universidad de Valencia la nueva Licenciatura en Ciencias Biológicas, decide complementar su formación y se matricula en la primera promoción. En 1972 obtiene el título de Licenciada en Ciencias Biológicas. Disfruta de una beca de Análisis Clínicos en el Laboratorio del MICOV de Valencia desde Enero-70 a Enero-73, periodo que le permitió formarse como analista, actividad que ejerció (simultaneando en el ejercicio profesional privado) hasta su jubilación y cuando se regulariza el acceso a las Especialidades Farmacéuticas obtiene el título de Especialista en Análisis Clínicos (Madrid 15 de marzo de 1988)

En el curso 74-75 Prof. Encargado de Curso de Farmacognosia y Farmacodinamia en el CEU San Pablo (Moncada)

En 1974 realiza un Curso de Aplicaciones de los Radiosótopos a las Ciencias Farmacéuticas organizado por el Instituto de Estudios Nucleares de la Junta de Energía Nuclear (JEN), hoy Consejo de Seguridad Nuclear (CSN), celebrado en Madrid del 17 de Junio al 12 de Julio y obtiene la capacitación correspondiente. Podríamos decir que aquí nació su interés por la posible aplicación de la radiactividad con fines

analíticos, diagnósticos y terapéuticos. Se le concede una beca de Radiofarmacia durante el curso 74-75 por el MICOF de Valencia y solicita llevarla a la práctica en el Servicio de Radioisótopos del Hospital Clínico de Valencia cuya Unidad de Radiofarmacia estaba dirigida por este que os habla. Naturalmente, fue admitida y a partir de entonces colaboró activamente en la preparación de Radiofármacos, Control de calidad de los mismos y analítica a través del Sistema RIA.

Una vez incorporada, manifestó su interés en realizar una Tesis Doctoral, y le fue asignado un tema plenamente acorde con sus inclinaciones: el estudio de las características analíticas del Antígeno Carcinoembrionario (CEA) tanto en los aspectos concernientes a la técnica en sí (que en principio era compleja, pero por fortuna se simplificó posteriormente) como en los de su significación clínica. El 21 de Junio de 1979 defendió su Tesis Doctoral, en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia, bajo el título *“Radioinmunoanálisis de Antígeno Carcinoembrionario (CEA): Estudio Analítico-Clínico”*, dirigida por el Prof. Belloch Zimmermann y yo mismo, obteniendo la calificación de Sobresaliente *“cum laude”*. La conclusión más destacable fue que, como consecuencia de los resultados del estudio realizado, se apreciaba un incremento significativo de la concentración del Antígeno Carcinoembrionario, precediendo este aumento hasta ocho meses a la confirmación clínica de la recidiva y/o diseminación metastásica. Con este motivo, se incluyó la determinación de CEA en la analítica de control a pacientes en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico de Valencia.

En 1982 tuvieron lugar las Jornadas Internacionales de trabajo sobre el CEA celebradas en España participando Sevilla, Madrid, Valencia y Barcelona, siendo la Dra. M^aTeresa Salabert la que intervino en la de Valencia junto a :

Dra. Sabina von Kleist (Universidad de Friburgo)

Dr. Delacroix (Universidad de Lovaina)

Dr. Ballesta (Hospital Clínico de Barcelona)

Dr. Jean Kadouche (Hospital Sant Louis, Paris)

Al iniciar el tercer curso de la incipiente Facultad de Farmacia

de la Universidad de Valencia, es contratada como Prof. Ayudante. Su incorporación coincidió con el traslado a la sede de la antigua Facultad de Ciencias, (donde estuvimos “provisionalmente” durante 14 años). Su innata inclinación por el Análisis Clínico, tan ligado a la disposición de aparatos y técnicas de medida, hizo que consideráramos una buena idea encomendarle el diseño de las prácticas de Técnicas Instrumentales, materia que iniciaba su andadura en el plan de estudios. Así lo hizo María Teresa, pero debido a las obras de acondicionamiento del laboratorio, no pudo impartirlas. Al año siguiente ya se pudieron realizar, con tan buenos resultados que los alumnos del curso anterior solicitaron que se les permitiera hacerlas, aún teniendo aprobada la asignatura. Estuvo como Prof. Ayudante de Clases Prácticas desde 1976 hasta 1986 en que por oposición obtuvo la plaza de Profesor Titular de Universidad del Departamento de Química Física con perfil de Físico Química y Técnicas Instrumentales y adscrita a la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia, plaza que ocupó hasta Septiembre de 2008 en que llegó el momento de jubilarse.

En 1977 forma parte del conjunto de Profesores en el “Curso de capacitación para Supervisores de Instalaciones Radiactivas y Aplicaciones de Radioisótopos en Diagnóstico Clínico” celebrado en el Departamento de Radiología y Fisioterapia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia

Han sido 32 años de intensa actividad docente, especial mención la introducción, en el Nuevo Plan de Estudios de la Licenciatura de Farmacia B.O.E.Nº273 del 18 de Noviembre de 1998, de una nueva materia, Radiofarmacia. Era evidentemente necesario incluir los conocimientos radiofarmacéuticos básicos para poder optar posteriormente a la Especialidad. La Universidad aceptó sin reparo alguno la inclusión de dicha materia en el Segundo Ciclo como Optativa. La Profª. Mª Teresa Salabert Salvador, elaboró un Programa de la asignatura tanto teórico como práctico que impartió desde su puesta en marcha hasta su jubilación y que ha sido continuado por su discípulo el Prof. Facundo Pérez Giménez.

Asimismo, imparte la docencia del curso “Radiofarmacia” en el Programa de Doctorado del Dpto. de Química Física de la Universidad de Valencia (952315A).

Con la implantación de la ley de Especialidades Farmacéuticas cuando le tocó el turno a la Especialidad de Radiofarmacia, se planteó de qué forma se adjudicaba el título a los profesionales que llevaban años responsabilizándose de la elaboración de radiofármacos en diversas instituciones hospitalarias. Se exigieron una serie de requisitos para normalizar la situación. M^a Teresa solicitó la convalidación, reunía lo fundamental, pero...fue rechazada por no tener tramitada la SS a través del Hospital Clínico en donde trabajaba “gratis et amore”, lógicamente la cotización se había realizado por la Universidad de Valencia. Ante situaciones flagrantes como ésta, el Ministerio ofreció la posibilidad de acceder al título de Especialistas por medio de un único examen a realizar en Madrid el 18 de Diciembre de 2004. De 130 candidatos en toda España, se presentaron 20 y pasaron la prueba 8 (por cierto M^a Teresa con la máxima puntuación). Al fin consiguió el título de Especialista en Radiofarmacia.

La labor investigadora ha quedado reflejada en la dirección de 4 Tesinas y 7 Tesis Doctorales, así como en la publicación de más de 50 trabajos en revistas internacionales y nacionales de índice de impacto reconocido y numerosas comunicaciones a congresos.

En una primera etapa, se centró en aspectos relacionados con su dedicación al Análisis Clínico, de la que es una expresiva muestra su Tesis Doctoral, en la que, como queda dicho, estableció la importancia de la determinación de CEA en el seguimiento de pacientes que habían padecido algún proceso tumoral. Tal parámetro ha quedado incorporado al arsenal analítico, y se sigue utilizando. Puedo hablar de ello en primera persona, pues es una determinación que periódicamente me realizan para el control de las posibles secuelas de un carcinoma de pulmón que padecí, que fue operado con éxito, y que, gracias a Dios, viene dando resultados normales. Es de señalar también que dos miembros de esta Academia recientemente incorporados, los Dres Facundo Pérez Giménez y José Fernando Barrachina Vicente realizaron en esta línea sus Tesinas de Licenciatura y Tesis Doctorales bajo la dirección de María Teresa, habiendo incluso obtenido el Premio de la Fundación Juan Rico por una comunicación al I Congreso de AEFA celebrado en Sevilla en Septiembre de 1980. También bajo su dirección dio sus primeros pasos en la investigación el Dr. Gerardo Antón Fos, de forma que nuestra

nueva compañera puede presumir de haber intervenido decisivamente en la formación de varios académicos.

Su última (por ahora) contribución al Análisis Clínico fue la dirección, también como en los casos anteriores junto con este que os habla, de una Tesis Doctoral, de la que se publicaron 7 trabajos, en la que se estudiaron diversos aspectos fisicoquímicos, como la cinética y el equilibrio de la competencia entre un antígeno marcado radiativamente y otro no marcado, proceso que constituye la base del Radioinmunoanálisis (RIA).

La actividad de María Teresa, tan centrada en la problemática del laboratorio, no se ha limitado a esta, sino que también se ha ocupado de aspectos teóricos conducentes a la predicción, mediante la topología molecular, de propiedades cromatográficas y farmacológicas de hipoglucemiantes, antibacterianos y otros grupos de fármacos.

Y hasta aquí, la presentación de sus méritos, con la preocupación de que alguno se haya “quedado en el tintero”. Si al comienzo he dicho que “María Teresa tenía que estar en la Academia”, sirvan estas palabras como justificación más que sobrada de una afirmación tan categórica.

Tere, es para mí una gran alegría el darte la bienvenida a la Academia, así como desearte una larga, gratificante y fructífera permanencia en ella.

He dicho.

DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO ACADÉMICA CORRESPONDIENTE

MARÍA TERESA SALABERT SALVADOR

DE LAS PÍLDORAS DE BLAUD AL RADIOFÁRMACO

^{99m}Tc y ^{18}F , dos precursores de
impacto radiofarmacéutico

PREÁMBULO

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

Excmos. e Ilmos. Señores Académicos.

Excmas. e Ilmas. Autoridades.

Familia, Compañeros y Amigos.

Señoras y Señores.

Quiero expresar mi sincero agradecimiento a los Académicos Numerarios Dres. Moreno Frigols, Rius Alarcó y Llopis González, por avalar mi ingreso como Académica Correspondiente en la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana. Me abruma pensar que tal distinción implica el haber considerado mi trayectoria profesional merecedora de este honor y además en mi Tierra, mejor binomio imposible. Muchas gracias.

Especialmente quiero expresar mi gratitud al Dr. José Luís Moreno Frigols por haberse ofrecido a realizar la presentación de mi ingreso en la Academia. Sus palabras transmiten un componente de afecto creado a lo largo de tantos años de amistad y colaboración profesional, académica e investigadora. Gracias José Luís, ha sido un placer el compartir tantas tareas universitarias contigo.

No sé en qué momento de mi infancia decidí mi profesión, en mi familia no habían farmacéuticos, tal vez la personalidad que me inspiraba el boticario de mi barrio, D. Paco, en aquella Botica de los años 40 llena de misterio, con un aroma especial y un señor con bata blanca, gafas y emanando sabiduría, en la rebotica y laboratorio inmerso entre sus productos que transformaba en medicamentos, también manipulaba con habilidad tubos de ensayo, pipetas, buretas, etc (me enteré después de que se llamaban así) y algunos instrumentos en los que medía yo no sabía qué pero debía ser importante porque tomaba notas que repasaba de vez en cuando. Pasados los años, tuve la satisfacción de conocerle ya como compañera, era el Dr. Francisco Esteve Forriol y por azar del destino coincidimos formando parte de una Junta de Gobierno de este MICOV. Les aseguro que fue un honor para mí compartir los problemas de la profesión con él.

La determinación de ser farmacéutica que se inició desde niña seguía presente y cuando terminé el Bachillerato, Preuniversitario y Selectivo, tuve que decidir qué hacer. Mis padres, con su grandeza de espíritu y un enorme sacrificio económico, me dieron la oportunidad de poder estudiar lo que deseaba (hace 60 años las cosas no eran tan fáciles y no había Facultad de Farmacia en Valencia). Me trasladé a Madrid y me matriculé en la Universidad Complutense. Tuve que arrimar el hombro económicamente de la única forma que podía hacerlo, dando clases particulares a gente más joven que yo, lo que me permitió darme cuenta de que la docencia me gustaba. Pero mi gratitud he de hacerla extensiva a mis hermanos, que con su generosidad y apoyo me permitieron incluso en los años difíciles que a nivel familiar nos tocó vivir, no tuviera que echar la toalla, hemos sido una piña ante las dificultades y de nuevo he de dar las gracias a nuestros padres que nos enseñaron el camino, creo que me es obligado en el día de hoy, agradecerles su profundo amor desinteresado. Irene y Pepe, gracias por quererme tanto.

En el verano de 1963 ya finalizado el 5ºCurso de la Licenciatura de Farmacia (el plan de estudios que yo cursé constaba de seis años)

de vuelta a casa decidí personarme en el MICOV de Valencia y solicité permiso para que se me permitiera acudir al Laboratorio para “aprender cosas”. Fui recibida con los brazos abiertos y comencé mi andadura de la mano del director del laboratorio de Análisis Clínicos D. José M^a Blanch, mi maestro, a quien le debo mi vocación analítica y de quien aprendí a caminar por esta especialidad. El año siguiente cuando me licencié, volví al Colegio para pedir de nuevo que me dejaran estar en el laboratorio, no quería remuneración alguna, tan solo deseaba seguir aprendiendo. Durante año y medio estuve yendo al Laboratorio hasta que adquirí una Oficina de Farmacia y comencé a caminar sola. Pocos años después y precisamente por grave enfermedad del que fue mi maestro, me ofrecieron una beca en el MICOV para que ayudara al compañero que asumió la dirección del laboratorio, beca que disfruté hasta 1973.

Siempre ejercí como Analista clínico en el ámbito privado y cuando se desarrollaron las Especialidades Farmacéuticas conseguí el título de Especialista (1988)

En 1974 de nuevo me fui a Madrid, realicé un curso en la Junta de Energía Nuclear cuyo título decía “Aplicación de los Radioisótopos a las Ciencias Farmacéuticas”, promocionado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. No sé por qué, pero solicité la admisión y por suerte (tan solo habían 20 plazas para toda España) se me permitió asistir al mismo. Hoy puedo asegurar que esta experiencia fue el germen que inició mi andadura hacia la Radiofarmacia.

Dos meses después, se convocó una beca de Radiofarmacia de un año de duración, en el MICOV de Valencia. Se pretendía estimular las nuevas especialidades. Me presenté a la convocatoria y fui elegida, estoy segura de que el curso anteriormente citado fue decisivo. Puesto que en el Colegio no había Instalación Radiactiva, me dirigí al Servicio de Isótopos del Hospital Clínico de Valencia, cuyo jefe del laboratorio era el Prof. Dr. José Luís Moreno Frigols. Me presentó al Catedrático del Departamento de Radiología y Fisioterapia Prof. Dr. Vicente Belloch Zimmerman, quien no puso pegas para que trabajara junto a José Luís y desde entonces nos convertimos en “compañeros de fatigas radiotópicas”, según sus propias palabras, preparando radiofármacos y analíticas RIA. Era una época en que afloraron un gran número de kits de parámetros susceptibles de ser detectados y cuantificados aplican-

do radisótopos. Fue un año intenso, además de la labor asistencial, nuestros resultados los presentamos en el III Congreso Nacional de Medicina Nuclear y Biología (San Sebastian 1975).

De entre todos los parámetros, uno me llamó poderosamente la atención, el Antígeno Carcinoembrionario, CEA. Le pedí permiso a D. Vicente para seguir en el laboratorio y así poder investigar el comportamiento de dicho antígeno en los pacientes que llegaban al Servicio. Bajo su dirección y la del Dr. Moreno, conseguí obtener resultados concluyentes que me permitieron construir mi Tesis Doctoral, cuyo título fue “Radioinmunoanálisis de Antígeno Carcinoembrionario: estudio analítico-co-clínico”.

Con unos resultados prometedores, me atreví a asistir a un Congreso Internacional sobre el CEA celebrado en Niza en donde tuve la oportunidad de conocer al Prof. Dr. Gold, uno de los descubridores del CEA, nada menos que lo tenía de Presidente de Mesa que moderaba la sesión en la que tuve que exponer mi trabajo. Ya se pueden imaginar mi estrés, intensa taquicardia pensando que mis conclusiones podían ser banales ante tal autoridad en la materia. Afortunadamente no puso ninguna objeción y hasta fuera de la sesión, con esa amabilidad y humildad propia de grandes investigadores, me comentó que desconocía que en España se estuviera profundizando en ello y me preguntó en qué hospital trabajaba, le dije dónde y en qué condiciones, puso cara de extrañeza y me animó a continuar. Hoy quiero dedicarle mi recuerdo y agradecerle sus estimulantes palabras.



*“La emoción del aprendizaje separa
la juventud de la vejez. Mientras se
sigue aprendiendo, no se es viejo”*

(Rosalyn Sussman Yalow.
Premio Nobel de Medicina en 1977)

INTRODUCCIÓN

¿Por qué un camino que va desde las Píldoras de Blaud al Radiofármaco?

El 9 de julio de 1964 acabada la carrera de Farmacia, realicé lo que entonces se llamaba examen de Grado de Licenciado, que consistía en una especie de reválida de todo lo aprendido en los seis años de los estudios de Farmacia. Un Tribunal “*ad hoc*” se encargaba de valorar el nivel de preparación adquirido y para ello debíamos pasar tres pruebas: escrita, práctica y oral, en las que a juicio de los Profesores que constituían dicho tribunal nos planteaban desarrollar un tema en la prueba escrita que podía ser cualquiera que debiéramos haber aprendido durante la Carrera, nos daban un par de horas para prepararnos (para ello acudíamos al examen cargados de libros y apuntes en una maleta) y a continuación teníamos que pluma en mano, en esa época era lo que utilizábamos, plasmar en folios debidamente sellados el tema que nos había tocado en suerte.

A continuación y mientras los miembros del Tribunal corregían, se nos solicitaba la realización de una práctica. Tal vez ya han adivinado que me tocó preparar “**Píldoras de Blaud**”, utilizadas en aquellos años como antianémico por tratarse de Carbonato ferroso. Para evitar la “pi-

llería” de que nos sirviéramos de preparados galénicos ya elaborados por farmacéuticos en ejercicio, nuestros profesores (cocineros antes que frailes) tenían su peculiar forma de rápidamente averiguarlo. En mi caso, recuerdo que un miembro del Tribunal, cuando le entregué mi Fórmula Magistral, abrió la caja, sacó una píldora y la lanzó con fuerza al suelo para comprobar si rebotaba. Ante mi estupor me dijo: ¡tranquila solo quería constatar que la acababa de preparar!

Después, incluso antes de que mi taquicardia hubiera cedido, nos sometían a una serie de preguntas con el fin de comprobar si el nivel adquirido era suficiente. Si todo había ido bien nos otorgaban el Título de Grado de Licenciado en Farmacia.

La instrumentación requerida para elaborar mis píldoras fue algo tan sencillo como: una balanza para pesar los productos (Sulfato ferroso, Carbonato sódico), un mortero para triturar ambos haciéndolos reaccionar para obtener Carbonato ferroso y plastificar con Glicerina anhidra. Se obtenía una masa pilular con la que se formaban los magdaleones y a continuación se fragmentaban en el pildorero.

Les he hablado del punto de partida, pero hasta llegar a la meta año de mi jubilación: septiembre de 2008, ha transcurrido mi vida profesional dedicada a la Farmacia en una vertiente u otra, siempre me he sentido orgullosa de mi profesión pero por circunstancias, con frecuencia no deseadas pero que analizadas fríamente con el transcurso del tiempo doy gracias a Dios, he sido empujada y he tenido la oportunidad de conocer y profundizar en tantos aspectos en donde el farmacéutico tiene mucho que aportar. Si en lo personal se lo debo todo a mi familia, el haber tenido una vida laboral feliz se lo debo a mi profesión.

Desde 1964 a 2008 transcurrieron 44 años que me permitieron, salvando escollos que afloraban cuando menos lo esperabas, disfrutar como: boticaria, analista, docente y radiofarmacéutica. Comprenderán que tengo motivos para considerarme afortunada. Y por si fuera poco el estar hoy aquí, gracias a la benevolencia de los Académicos, pone la guinda al pastel profesional de mi vida.

Pero si hay algo que a un profesor le llene de satisfacción, es que su labor se vea reflejada en sus alumnos

Afortunadamente durante mi ejercicio docente he tenido la suer-

te de “contagiar” mi ilusión a alguno de mis alumnos, es muy gratificante el encontrarte con farmacéuticos que has tenido en el aula y/o laboratorio y que te recuerdan que han llevado a la práctica algo de lo que les enseñaste y que les ha servido para desarrollar su ejercicio profesional. Con tantos años de docencia son muchos los alumnos que he tenido, algunos han sabido volar muy alto en distintas modalidades de la profesión y ahora no puedo seguir su vuelo, pero me enorgullece constatarlo. A todos ellos les agradezco el interés que mostraron y quiero decirles, que para mí ha sido un honor el haber podido transmitirles el amor y respeto a nuestra querida Profesión y que con su actitud me han hecho sentir bien.

Uno de mis discípulos perteneciente a la primera promoción de Farmacia en Valencia, lo tuve de monitor en las Prácticas de Técnicas Instrumentales cuando comenzó tercero de carrera y desde entonces sin solución de continuidad ha estado trabajando a mi lado, hoy es Prof. Titular de la Universidad de Valencia y al jubilarme ha querido coger el testigo y seguir caminando por el sendero de la Radiofarmacia, se trata del Prof. Dr. Facundo Pérez Giménez. Tan solo diré que ¡En buenas manos está la Materia!

RADIOFARMACIA

La Radiofarmacia: Aplicación de la práctica farmacéutica al estudio, preparación, control y dispensación de los medicamentos radiofármacos, tanto en su vertiente industrial como hospitalaria, surge como especialidad farmacéutica, lo hace con fuerza y con perspectiva de avanzar en la consecución de nuevos logros tanto en el diagnóstico como en la terapia de enfermedades y en el conocimiento de alteraciones fisiopatológicas. Nos da a conocer un nuevo tipo de medicamento con unas características peculiares, pero muy prometedoras: el Radiofármaco.

Al comenzar les he hablado de “un camino”, les he comentado el principio y he insinuado parte del trayecto, pero me gustaría intentar aclarar el final de la etapa, que no la meta, ya que sólo la edad ha conseguido pararme.

Esa etapa concluye en el Radiofármaco.

De una forma sencilla, se trata de un Medicamento Radiactivo. Aquí lo importante es el adjetivo, es su razón de ser. Aunque por supuesto es el conjunto el que le otorga categoría de medicamento, por lo tanto, tendremos que elaborarlo atendiendo a su doble naturaleza.

Recordemos brevemente qué es un Medicamento tradicional.

LEY 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios

MEDICAMENTO DE USO HUMANO: *Toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades*

para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico.

AUTORIZACIÓN Y REGISTRO: Ningún medicamento elaborado industrialmente podrá ser puesto en el mercado sin la previa autorización de la AEMPS e inscripción en el Registro de Medicamentos o sin haber obtenido la autorización de conformidad con lo dispuesto en las normas europeas que regula la AEM.

Esta autorización no será exigida para la preparación extemporánea de un radiofármaco, de muestras autólogas donde participen radionucleidos, así como la extracción de dosis individuales de radiofármacos listos para su uso y para la preparación de radiofármacos PET, en una unidad de Radiofarmacia autorizada y bajo la supervisión y control de un facultativo Especialista en Radiofarmacia.

Todo ello para garantizar su CALIDAD, SEGURIDAD Y EFICACIA

El Radiofármaco, nuestro medicamento radiactivo, ejerce su acción por esta propiedad. Vamos pues a fijar nuestra atención en ella.

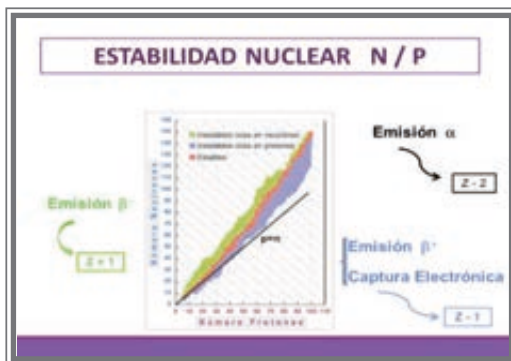
Siempre me ha fascinado lo maravilloso que es “nuestro pequeño mundo”. Hablamos de los átomos con toda naturalidad, pero si prestamos atención a su estructura y profundizamos en el poder que encierran, podemos sorprendernos. Así, el hecho de que se trate de una partícula prácticamente vacía, cuya masa se concentra en el núcleo compuesto por nucleones (protones y neutrones) y nos dejamos llevar por la curiosidad y calculamos la masa que tendría por ej 1cm^3 de núcleo, nos encontramos con la escalofriante cifra de 100×10^6 Tm.

La Radiactividad es la transformación espontánea dentro del núcleo atómico, con cambio en el número de nucleones o de su disposición interna, transformación que tiene lugar buscando la estabilidad.

La estabilidad nuclear está regida por la llamada “energía de

unión”, que es la energía desprendida al formarse el núcleo a partir de sus nucleones. En la hipotética reacción Protones más Neutrones para formar un núcleo, hay siempre una pérdida de masa, lo que equivale a una liberación de energía, siendo más estable el núcleo cuanto mayor sea la energía liberada (ΔE), energía que según la Ecuación de Einstein: ($E=\Delta m \cdot c^2$), es el producto entre la pérdida de masa y el cuadrado de la velocidad de la luz.

Si se representan los núcleos estables en función de sus nucleones, neutrones frente a protones, se obtiene la llamada “línea de estabilidad” en la que se situarán dichos núcleos. Obsérvese que para números atómicos bajos coincide con la diagonal ($N/Z=1$), aproximadamente hasta $Z=20$, pero se curva hacia el eje de neutrones para valores de Z altos ($N/Z=1,6$) es decir se requieren más neutrones que aporten la energía de cohesión necesaria, dado que las fuerzas nucleares que mantienen unidos a los nucleones son fuertes pero de corto alcance y las fuerzas de repulsión electromagnética son de largo alcance.



Cualquier nucleido situado fuera de esta región, se transformará en radionucleido y de manera espontánea tratará de alcanzar la estabilidad mediante una desintegración radiactiva y lo hará de la forma que le sea más rápida y efectiva. La consecuencia es la emisión de energía en forma de algún tipo de desintegración, lo que hemos denominado Radiactividad.

Es conveniente tener en cuenta las características de la desintegración radiactiva:

- Los núcleos de un determinado radionucleido, siempre se desintegran con **el mismo tipo de emisión de radiación**.
- Algunos radionucleidos tienen más de un modo de desinte-

gración, pero el porcentaje siempre es el mismo.

- La energía de desintegración es siempre la misma.
- La desintegración de un elemento radiactivo es constante.
- La desintegración de un radionucleido se produce al azar, es decir, se puede saber cuántos átomos se desintegran por unidad de tiempo, pero no cuáles.

Es evidente que la Radiactividad no da sorpresas, se comporta con arreglo a patrones de desintegración conocidos. Por lo tanto no hay que temerla, lo que debemos es conocerla y obrar en consecuencia. Aprovechemos sus cualidades, que las tiene, y hagamos buen uso de ella aplicándola correctamente para diagnosticar y tratar de curar patologías que afloran cada vez más y son de alta morbilidad.

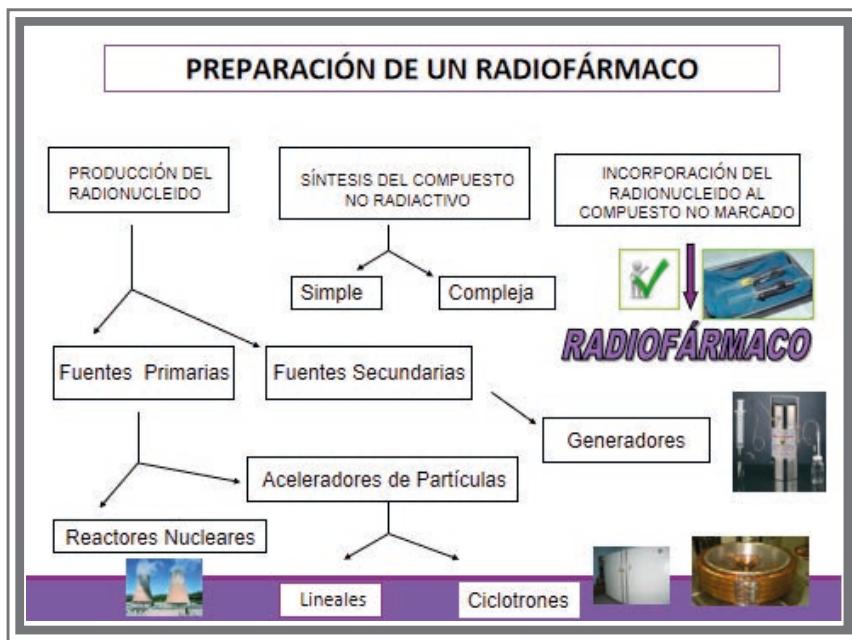
Al mecanismo de desintegración de un radionucleido se le llama **decaimiento radiactivo o “decay”**

Ahora que ya tenemos claro cómo se comporta nuestro principio activo, pasemos a describir la elaboración de un Radiofármaco, mensajero imperceptible porque con los sentidos no puedo distinguirlo de otro tipo de medicamento, a simple vista no aprecio la diferencia entre un fármaco clásico y un radiofármaco pero podemos descubrir su presencia y aprovechar la información que nos proporciona valiéndonos de la instrumentación adecuada.

La preparación de un Radiofármaco debe realizarse siguiendo las normas de *Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas* (BPR), combinación de las *Buenas Prácticas Farmacéuticas* (BPF) y las *Normas de protección radiológica* (PR).

Por un lado se requiere la síntesis de la parte del Radiofármaco que condicionará la ruta metabólica del mismo, que podrá ser más o menos compleja, y por otra parte la obtención del radionucleido apropiado para incorporarlo al compuesto no marcado.

Se dispone de dos tipos de fuentes para la obtención de radionucleidos: Fuentes Primarias (Reactores Nucleares y Aceleradores de partículas lineales o ciclotrones) y Fuentes Secundarias (Generadores)



Una vez obtenido el Radiofármaco, se procederá a realizar los controles de calidad pertinentes: Físicoquímicos, Biológicos (como en la elaboración de cualquier fármaco) y especialmente los Radiológicos (Concentración radiactiva, Pureza radionucleídica, Pureza radioquímica y Actividad específica). Todo esto, antes de ser suministrado al paciente para el cual ha sido elaborado de forma extemporánea, razón por la cual debe prepararse en las Unidades de Radiofarmacia. Tengamos en cuenta que la fecha de caducidad es corta, condicionada por el periodo de semidesintegración del radionucleido incorporado.

Prestemos un poco de atención a la parte característica del Radiofármaco, el radionucleido. En primer lugar tendremos que seleccionar aquel que posea las constantes físicas adecuadas para el uso que pretendamos darle, diagnóstico o terapia. También hemos de tener en cuenta la posibilidad de incorporación al compuesto no marcado que nos condicionará la ruta metabólica del Radiofármaco.

Quisiera presentarles a aquellos **Radisótopos** que sin lugar a duda han permitido el avance en Medicina Nuclear y Radiofarmacia.

En primer lugar y por méritos propios el ^{99m}Tc ya que forma parte de más del 90% de los Radiofármacos utilizados con fines diagnósticos.

Me van a permitir que reproduzca un Editorial que escribí en 2013 para la revista *Aula Virtual de Radiofarmacia* cuyo coordinador el Dr. D. Rafael Francisco Blasco Ferrándiz me pidió colaboración. Lo titulé:

Soliloquio a un elemento químico.

Querido 43

Nunca pensé que estos dos dígitos llenaran parte de mi vida y lo que es más importante, fueran talismán para diagnosticar un sin fin de patologías que difícilmente se detectaban antes de su intervención en clínica.

*Como si de una premonición se tratara, Dmitri Ivánovich Mendeléyev en 1872, te dejó una vacante en su Tabla periódica para tu advenimiento que correspondería al Número atómico 43, incluso se atrevió a bautizarte con el nombre de Ekamanganeso porque te situó debajo del Manganeso. Te buscaron con afán sin encontrarte, pero en 1925 Tacke, Noddack y Berg te hallaron bombardeando columnita con un haz de electrones, pero no pudieron confirmar que se trataba de tí, pero te llamaron Masurio. Años más tarde, en 1937, Emilio Segrè y Carlo Perrier, de la Universidad de Palermo (Sicilia), te crearon al bombardear ^{99}Mo (Número atómico 42) con deuterio, te bautizaron con el nombre de Tecnecio (del griego Technetos: artificial). El avance científico a través del tiempo permitió que pudieran identificarte, eras el 43, y a partir de entonces te convertiste en **Tecnecio** sustituyendo tus denominaciones anteriores.*





Carlo Perrier y Emilio Segrè
Descubridores (1937)

> $T_{1/2}$ = Periodo de semidesintegración = 6 h

> Emisor γ $E_{\gamma} = 140 \text{ keV}$

> Metal de transición con diversos estados de valencia y múltiples posibilidades de formar complejos.

> Fácil de obtener



Primer generador de ^{99m}Tc
W. Tucker y M. Greene

Características del ^{99m}Tc

Pero tenías más incógnitas que descubrimos, te presentas en forma de alrededor de 30 isótopos, pero entre todas ellas, te ocultabas bajo la identidad de ^{99m}Tc , y si te conseguíamos aislar, nos demostrarías tus excelentes propiedades: radionucleido emisor gamma de 140 keV y con un periodo de semidesintegración de 6 h y no eres tóxico a las dosis que te utilizamos. Rozabas la perfección para ser usado como Precursor en multitud de Radiofármacos, porque además, al ser un metal de transición permites que te utilicemos para formar parte de un sinfín de moléculas que nos permitirán alcanzar con tu presencia distintos órganos y tejidos, permitiéndonos conocer alteraciones morfológicas o funcionales utilizando técnicas no invasivas.

Creo hablar en nombre de mis colegas Radiofarmacéuticos, al proclamar que tu existencia nos ha permitido desarrollar nuestra querida Especialidad, pues teníamos que encontrar la manera de que formaras parte de moléculas "ad hoc" facilitándote las condiciones fisicoquímicas adecuadas para hacerte reaccionar, que no siempre eran fáciles de encontrar. Necesitábamos alcanzar una pureza radioquímica que bordeara el 100% y una estabilidad del radiofármaco ela-

borado que nos permitiera su utilización sin menoscabo de su eficacia.

Dado que una de tus destacadas cualidades es tu Tiempo de semidesintegración (6h), nos obliga a manipularte en el propio hospital en donde se encuentran los pacientes a explorar, es en la Unidad de Radiofarmacia en donde con la aplicación de las Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas (BPR) de preparación extemporánea, te transformamos en un medicamento con su Forma farmacéutica adecuada y la calidad requerida para ser utilizado con seguridad y eficacia.

Profesionalmente confieso que ha sido un placer conocerte 43, y permíteme que vuelque todo mi agradecimiento al ^{99m}Tc , que para cualquier radiofarmacéutico es uno de los radisótopos preferidos.

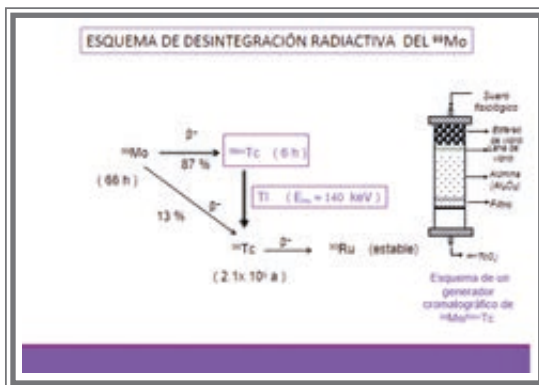
Te conocí en el Hospital Clínico de Valencia en donde hice “mis primeros pinitos” en Radiofarmacia, mientras disfrutaba de una beca y realizaba mi Tesis Doctoral. Pero en los últimos años de mi vida profesional he tenido la satisfacción de hablar mucho de ti, de comunicar tus propiedades, la ventaja de utilizarte con seguridad y tratando de formar a estudiantes de Farmacia que en un futuro quisieran optar a nuestra Especialidad.

A raíz de un nuevo Plan de Estudios de la Licenciatura de Farmacia y formando parte del personal docente de la Universidad de Valencia, considerando que en periodo de formación es necesario dar a conocer aquellos campos en los que un farmacéutico puede ejercer su profesión, solicité con argumentación sobrada que se incorporara entre las materias optativas (antes llamábamos asignaturas) la que bauticé con el nombre de Radiofarmacia para que no hubiera lugar a dudas del contenido. Petición que fue aceptada y con toda mi ilusión, elaboré y puse en marcha un programa en el que, aunque fuiste el protagonista principal te convencí para que dejaras espacio a otros radionucleidos que sin restarte importancia nos han permitido avanzar en la preparación de radiofármacos con utilidad diagnóstica y terapéutica, pero

siempre querido ^{99m}Tc tendrás el lugar preferente que te corresponde. Te aseguro que he disfrutado muchísimo en esta mi última etapa de actividad docente, y en parte te lo debo a tí.

La obtención de ^{99m}Tc se realiza mediante el llamado “Moly” Generador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, generalmente constituido por una columna de alúmina que lleva adsorbido el ^{99}Mo en forma de molibdato sódico, el ^{99}Mo genera ^{99m}Tc que es extraído de la columna en forma de Pertecneciato sódico por elución con solución salina isotónica y estéril. Los iones cloruro (Cl^-) desplazan a los iones pertecneciato ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) por tener mayor relación carga/masa.

El esquema de desintegración del ^{99}Mo es el siguiente, el 87% por desintegración β^- se transforma en ^{99m}Tc , y debido a los periodos de semidesintegración de estos radionucleidos se alcanza un Equilibrio Transitorio, y aproximadamente a las 23h se obtiene el máximo rendimiento, razón por la cual se eluye el Generador diariamente para disponer de las dosis necesarias para la elaboración del Radiofármaco.



Este Pertecneciato de sodio obtenido del generador puede usarse bien directamente, tan solo con la dilución apropiada y puede ser administrado como radiofármaco diagnóstico en un gran número de exploraciones gammagráficas, o bien ser empleado como precursor en la preparación de muchos radiofármacos.

El Tc puede existir en varios estados de oxidación, de -1 a +7. En el eluido obtenido en el generador, el ^{99m}Tc se presenta con un estado de oxidación de +7 y se requiere estados de oxidación más bajos para que pueda reaccionar con la mayoría de compuestos con los que puede formar complejos. El estado de oxidación Tc^{+5} es el más común

en los ^{99m}Tc -complejos, aunque existen otros complejos con otros estados de oxidación y que están siendo desarrollados cada vez en mayor número. Para conseguir la reducción del ^{99m}Tc se han utilizado varios reductores, pero el más común usado en la preparación de ^{99m}Tc -compuestos, es el Cloruro estannoso.

La evolución a través del tiempo ha sido tal que se habla de distintas generaciones de Radiofármacos.

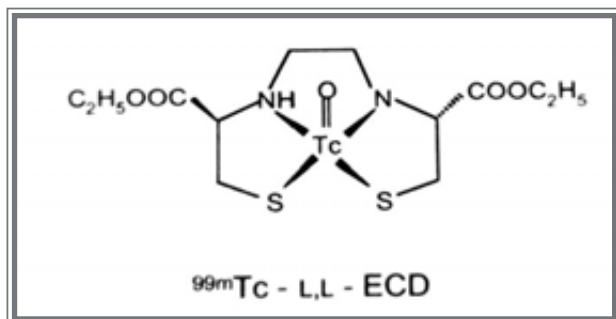
En la primera generación, se limitaba a marcar con radionucleidos compuestos químicos que fueran capaces de alcanzar un determinado órgano sin un receptor específico o se administraban radiopartículas que fueran captadas aprovechando procesos fisiológicos, por ejemplo coloides de $^{99m}\text{Tc}_2\text{S}_7$ que por fagocitosis eran captados por el hígado, o macroagregados de albúmina marcados con ^{99m}Tc que por bloqueo capilar se acumulaba en los pulmones, pudiendo obtener una gammagrafía hepática y pulmonar respectivamente.

Una segunda generación lo constituyeron los complejos Tc (V)-oxo, su biodistribución dependía de sus características fisicoquímicas (carga total, peso molecular, forma y lipofilia) dando lugar a los agentes quelantes bifuncionales que son ligantes que además de enlazar al radiometal pueden unirse por otro extremo de la molécula a receptores biológicos. Por ejemplo, los derivados del Ác.iminodiacético ^{99m}Tc -IDA utilizados en exploraciones hepatobiliarias.

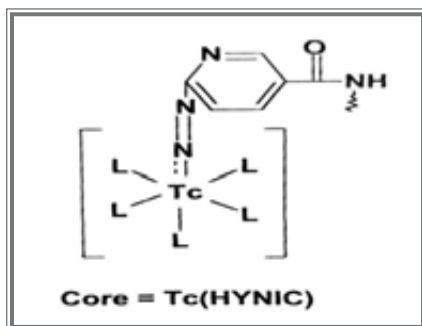
El disponer de Radiofármacos con afinidad y especificidad de unión a neurorreceptores es de gran interés en MN para diagnosticar patologías tales como epilepsia (receptores benzodiazepínicos), Alzheimer (receptores colinérgicos), Parkinson (receptores dopaminérgicos), depresión y otros desórdenes psiquiátricos (receptores serotoninérgicos). (Alba S. León y E. Silvia Verdera. *Avances en Radiofarmacia Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear 2009*)

A pesar de la variedad estructural del Tc, en la mayoría de dichos compuestos, como ya hemos dicho, éste se encuentra en estado de oxidación +5 y generalmente bajo la forma del core monooxo $[\text{}^{99m}\text{Tc(V)O}]^{3+}$, por ejemplo la estructura del ^{99m}Tc -ECD, Etil cisteinato dímero, radiofármaco para el estudio de perfusión cerebral. Las 3 cargas positivas del

core monooxo son neutralizadas por la ionización de los 2 grupos tioles y uno de los grupos amino presentes en el ligando dando lugar a un complejo neutro capaz de atravesar la barrera hematoencefálica intacta. (Vallabhajosula et al *J.Nucl Med* 1989 30 (5) 599-04).



El desafío consiste en lograr que la introducción de un metal no fisiológico como el Tc, no afecte la bioactividad y al mismo tiempo obtener compuestos con adecuada estabilidad y farmacocinética.



Otro "core" desarrollado para marcar biomoléculas proteicas es el ^{99m}Tc -HINYC (hidrazidonicotinamida) con alta eficiencia y elevada actividad específica. En este "core", el grupo nitreno se une directamente al metal y quedan 5 posiciones de coordinación disponibles que pueden ser ocupadas por 1 o más coligandos, que condicionarán la estabilidad y biodistribución del compuesto marcado. Uno de los más empleados es la tricina (tris (hidroximetil) metilglicina). El core Tc-HINYC se ha empleado en el estudio de estructuras del tipo IgG, péptidos RGD, análogos a la somatostatina, bombesinas, integrinas, etc que están sobre

expresadas en determinados tumores. Las principales limitaciones son: la posibilidad de formación de múltiples isómeros, el desconocimiento de la estructura exacta de las especies formadas y que los complejos resultantes suelen tener carga negativa y no serían aptos para atravesar barreras biológicas como la BHE. (Ana M Rey. *Aplicación de nuevos cores de Tc al diseño de radiofármacos. Avances en Radiofarmacia. Asociación latinoamericana de sociedades de Biología y Medicina Nuclear. Noviembre 2009*).

Uno de los objetivos principales en Medicina Nuclear ha sido el desarrollo de radiofármacos dirigidos a blancos moleculares específicos. Una consideración importante en el diseño de radiofármacos de tecnecio fue el desarrollo de ligantes que no solo lo estabilizaran en su estado de oxidación más bajo, sino que podían ser modificados para influenciar el sitio de localización in vivo. Aunado a ello, el empleo del agente quelante bifuncional (BFCA) y de biomoléculas dirigidas a receptores específicos como los péptidos, hizo posible el desarrollo de radiofármacos de tecnecio de tercera generación (Kowalsky, R; Falen Steven. (2004) *Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine*).

Los péptidos son los agentes de elección para la obtención de imágenes de zonas tumorales, por su pequeño tamaño y capacidad de unión a receptores específicos. Debido a que diversos tumores malignos sobreexpresan receptores en su superficie celular, estos se han usado como sitios blanco de péptidos específicos que han sido radio-marcados para emplearse en la obtención de imágenes y terapia. (Ferro, G; Arteaga, C.et.al. (2006). *Third Generation Radiopharmaceuticals for Imaging and Targeted Therapy. Current Pharmaceutical Analysis, Vol 2, No.4 339-352*).

Son muchas las líneas de investigación abiertas en el diseño de ^{99m}Tc - Radiofármacos, vamos por la tercera generación, y estoy segura que en un futuro próximo se podrá disponer de Radiofármacos que permitirán al especialista en MN ampliar, aún más, el espectro de diagnóstico que este tipo de medicamentos le ha proporcionado hasta ahora.

Radiofarmacos PET

En segundo lugar quiero hablarles del radionucleido ^{18}F , emisor de positrones, que está siendo elemento fundamental en una de las técnicas de imagen de vanguardia conocida como PET (Tomografía por Emisión de Positrones), es una técnica no invasiva que permite la visualización “in vivo” de múltiples fenómenos biológicos y bioquímicos. Así procesos oncológicos son detectados incluso en estadios asintomáticos de la enfermedad, cuando todavía no existe evidencia de cambios anatómicos por TAC o RMN.

Podemos clasificar los Radiofármacos-PET en tres grandes grupos:

- a) Sustratos de vías metabólicas,
- b) Ligandos que interactúan selectivamente en un proceso de neurotransmisión y
- c) Radiofármacos para la medida del flujo sanguíneo regional.

Características ideales de radiofármacos PET:

- Fácil penetración en tejido diana.
- Baja absorción inespecífica.
- Elevada afinidad por su sitio de unión.
- Disociación lenta.
- Metabolización escasa.

¿Cómo actúan?

La emisión del positrón se produce simultáneamente con la emisión de un neutrino, lo que implica que la energía del positrón sea variable, (cosa que no ocurre en la emisión gamma que es fija para cada radionucleido por tratarse de transiciones entre estados energéticos con valores definidos), por lo tanto el positrón recorrerá una mayor distancia cuanto mayor sea su energía antes de chocar con un electrón, la masa de ambas partículas (positrón y electrón) se transforma en energía ($E=mc^2$), fenómeno que ocurre en un periodo de tiempo de 10^{-9} s.

Tras la administración del Radiofármaco marcado con un radionucleido emisor de positrones es localizado en el órgano diana. Los positrones tras un pequeño recorrido de 2-3 mm en el que pierden su energía reaccionan con los electrones del medio y por un proceso de aniquilación se generan dos fotones de 511 keV que son emitidos en la misma dirección pero en sentidos opuestos. Estos fotones son detectados por una cámara de coincidencia, una serie de detectores pareados dispuestos en anillo alrededor de la estructura a estudiar proporcionan una alta resolución espacial.

El $T_{1/2}$ de los emisores β^+ (Positrones) es muy corto y permite la realización de múltiples estudios en un mismo sujeto en un periodo de pocas horas.

La PET posibilita la generación de imágenes volumétricas dando una visión global de la distribución del radiotrazador en el organismo, siendo factible la cuantificación absoluta de la radiactividad presente en los tejidos en cada momento. La obtención de imágenes y/o datos dinámicos permite analizar la evolución de la concentración del radiotrazador a lo largo del tiempo dando lugar a estudios farmacocinéticos. Frente a la excelente resolución y el gran detalle anatómico de la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) permite obtener imágenes de carácter funcional. La imagen PET es un mapa metabólico o funcional, en el que el Radiofármaco participa y presenta la distribución de un proceso bioquímico o fisiológico. (*Rafael Blasco Ferrándiz, Sept.2011*).

Los radionucleidos emisores de positrones más utilizados son: ^{15}O ($T_{1/2} = 2 \text{ min}$), ^{13}N ($T_{1/2} = 10 \text{ min}$), ^{11}C ($T_{1/2} = 20 \text{ min}$), lo que obliga la radiosíntesis del fármaco a pie de tomógrafo, que entraña una gran dificultad.

Afortunadamente se puede disponer de otro radionucleido también obtenido en un Ciclotrón y que gracias a su $T_{1/2} = 109,8 \text{ min}$ permite su distribución a centros con cámara PET, lo que da lugar a una mayor disponibilidad de la técnica.

Se trata del ^{18}F , sin lugar a dudas, otro de los radionucleidos que ha permitido un gran avance en Radiofarmacia y Medicina Nuclear en lo que respecta al diagnóstico y valoración de enfermedades de alta prevalencia y agresividad, así como de un elevado coste social:

Oncología: Diagnóstico precoz de malignidad tumoral, estadificación, identificación de recidiva, evaluación de respuesta al tratamiento

Neurología: Alzheimer, epilepsia, enfermedades degenerativas

Cardiología: Enfermedad coronaria, viabilidad miocárdica

Las características del ^{18}F que le convierten en un buen precursor son:

- $T_{1/2} = \text{Periodo de semidesintegración} = 109.8 \text{ min}$
- Emisor β^+ , $E\beta^+ = 640 \text{ keV}$, la menor de todos los emisores de positrones con aplicación en PET, por lo que la dosis recibida por el paciente será menor y la distancia recorrida por el positrón hasta su aniquilación será asimismo reducida lo que permitirá obtener imágenes con mayor resolución.
- Posibilidad de obtener elevadas cantidades (Ci) en forma de $^{18}\text{F}^-$ con facilidad, (también $^{18}\text{F}_2$)
- Versatilidad de la radioquímica del F, que hace que se puedan desarrollar numerosas síntesis de compuestos.

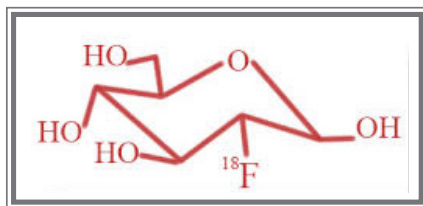
¿Cómo se obtiene el ^{18}F ?

Son varias las reacciones nucleares aptas para la producción de ^{18}F y que condicionarán el tipo y tamaño de Ciclotrón que se puede utilizar. Así, la obtención del precursor primario [^{18}F] F^- puede tener lugar mediante la siguiente reacción nuclear ^{18}O (p, n) ^{18}F , utilizando como blanco agua enriquecida (95-97%) en ^{18}O . Al final de la irradiación el ^{18}F - (fluoruro) es transferido directamente al módulo de síntesis por presión de gas He.

Los procesos de síntesis de Radiofármacos PET deben ser de pocos pasos y de gran eficiencia, y que la reacción de incorporación del radionucleido tenga lugar en los pasos finales de la síntesis con el fin de reducir el tiempo total y evitar la formación de sustancias secundarias.

Evidentemente la síntesis de los compuestos se realiza en módulos automatizados o sistemas robotizados lo que permite reducir la exposición del personal a la radiación, llevar a cabo la síntesis en condiciones fijadas y exactamente reproducibles, minimizar la posibilidad de fallo humano lo que redundará en la obtención de radiofármacos de calidad asegurada y constante. (*Ivan Peñuelas.Rev.Med.Nuclear, 2001*)

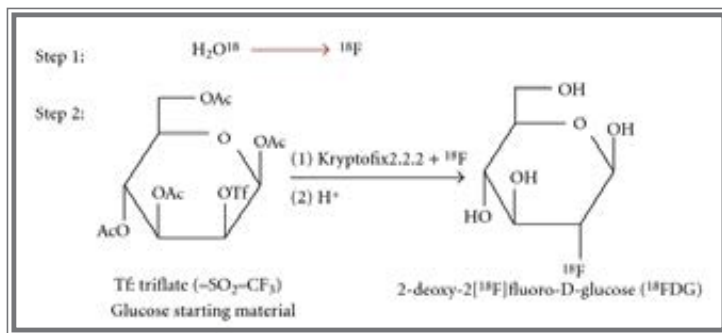
Entre los Radiofármacos ^{18}F , ha destacado la ^{18}F -FDG en la que se ha sustituido el grupo hidroxilo del carbono 2 de la glucosa por un átomo de ^{18}F . La primera síntesis y la primera aplicación en humanos fue en 1976 resultado de la colaboración de los investigadores de la Universidad de Pensilvania (*National Institute of Health*) y el *Brookhaven National Laboratory (Long Island)* donde fue realizada la síntesis y enviada vía aérea al aeropuerto de Filadelfia (*Reivich et al. Cir.Res., 44, pp 127-137,1979*). A partir de ahí, las instituciones o centros de Medicina Nuclear con ciclotrón comenzaron la producción ^{18}F -FDG para uso propio y pasados los años a la distribución a centros carentes de él (*Marycel Figols de Barboza. Avances en Radiofarmacia 2009*).



¿Por qué la ^{18}F -FDG lidera los radiofármacos PET? Son varios los motivos: aplicación al estudio de patologías muy diversas, a sus características metabólicas, a la rapidez de su síntesis y a la posibilidad de transportarlo desde el centro productor con ciclotrón a centros satélites equipados con tomógrafo PET.

De forma sencilla se podría esquematizar la síntesis en los siguientes pasos:

- Un Precursor frío con los grupos que no deben reaccionar protegidos.
- El radionucleido (o una forma reactiva de éste) reaccionará con el precursor frío, atacando el centro reactivo e incorporándose a la molécula.
- Eliminación de los protectores.
- Purificación del compuesto.
- Formulación como solución inyectable.



Al igual que hemos comentado con el Tc, el hecho de introducir un elemento no frecuente en moléculas biológicas, especialmente si es pequeña, provoca generalmente una prolongación de la vida media de ésta en el organismo porque dificulta su metabolización, ya que el enlace C-F es más fuerte que el C-H, lo que la hace más estable "in vivo". Además el átomo de F tiene un radio muy similar, ligeramente mayor que el H, por lo que no suele modificar sustancialmente la estructura molecular por impedimentos estéricos. La electronegatividad del F es muy distinta a la del H por lo que sí va a afectar a muchas de las propiedades FQ de la mo-

lécua (efecto sobre el pKa de grupos cercanos, reactividad, posibilidad de formar puentes de hidrógeno, etc). La introducción de un átomo de F, aumenta generalmente la lipofilicidad y repercutirá en la biodistribución del radiotrazador. (*Ivan Peñuelas.Rev.Med.Nuclear,2001*)

Tanto la Glucosa como la ^{18}F -FDG, atraviesan la BHE y entran fácilmente en las células, aunque la incorporación es ligeramente más rápida en el compuesto fluorado. En el interior de la célula inician la vía glicolítica con la fosforilación en el C_6 por la enzima hexoquinasa. La desfosforilación catalizada por la enzima glucosa-6-fosfatasa, cuya actividad tan solo es significativa en el hígado, es muy lenta, por lo que se produce la acumulación del precursor fosforilado. El siguiente paso es la isomerización por acción de la enzima fosfoglucosa isomerasa, pero para ello la intervención del grupo hidroxilo del C_2 es fundamental por lo que la ^{18}F -FDG sufre únicamente el primer paso de la vía glicolítica y el resultado es su acumulación por "Atrapamiento metabólico".

La difusión a través de la membrana no es posible al estar en la forma FDG-6-P, la única forma de poder metabolizarse a FDG-1-P para iniciar la síntesis del glucógeno es escasa y la vía de las pentosas fosfato solo parece ser importante en el hígado. (*Ivan Peñuelas Sanchez 2002 Rev. R.Acad. de Cienc. Exact.Fis.Nat.Vol.96.Nos 1-2 pp 59-70*).

La utilización de ^{18}F -FDG en Oncología se fundamenta en la observación de que las células tumorales muestran una glicolisis aumentada debido al incremento del número de transportadores de membrana de la glucosa (*Zieler K.1999*) originado por un incremento de la expresión de sus genes especialmente el GLUT-1 (*Alaj L at col 1999*), y el aumento de la actividad de varias enzimas de la vía glicolítica, como la hexoquinasa, fosfofructoquinasa y piruvato deshidrogenasa.

Por otra parte la necesidad de ATP para los procesos anabólicos se traduce en un incremento de la captación de glucosa y la degradación de la glucosa en las células tumorales tiene lugar por vía anaeróbica, en la que el rendimiento es de solo de 2 moléculas de ATP/molécula de glucosa, mientras que mediante la oxidación aeróbica se obtienen 38 moléculas de ATP/molécula de glucosa. La célula tumoral utiliza el metabolismo anaeróbico ya que la velocidad es casi 100 veces mayor. Este hecho explica la sustancial diferencia en el acúmulo de ^{18}F -FDG entre las células tumorales y las que no lo son y posibilita la utilización de este radiofármaco como un indicador indirecto de proliferación celular.

Un radiofármaco fluorado adecuado para la cuantificación y detección de la proliferación celular es la ^{18}FLT (fluorodeoxitimidina). La determinación directa de la síntesis de ADN sí representa una medida de proliferación celular (*Shiels AF et al Nat. Med.*1998,4(11)). Desde el punto de vista clínico, la ^{18}FLT es sin duda un prometedor radiofármaco para su aplicación en el diagnóstico de tumores en zonas con elevada captación fisiológica de FDG, como por ej. el cerebro (*Mier W et al.Eur.J.Nucl Med* 2002;29).

Una de las principales aplicaciones de la PET en cardiología utilizada en la actualidad se refiere a la valoración de la viabilidad miocárdica ante una zona dañada por déficit de flujo que experimentará una isquemia o un infarto. Una imagen obtenida con ^{13}N -amonio mostrará el área afectada hipocaptante (fría) tanto si se trata de un miocardio “aturdido” como si se trata de una necrosis irrecuperable de un territorio infartado. Pero si se trata de un miocardio “aturdido o hibernando”, pero viable, habrá falta de flujo pero subsiste actividad metabólica y aquí es donde juega un rol preponderante la ^{18}F -FDG. (*Yamil Chain y Luis Illanes Radiofármacos en medicina nuclear. Fundamentos y aplicación clínica 2015 Ed. Universidad Nacional de La Plata*).

La PET permite medir los efectos metabólicos de un fármaco de forma no invasiva, rápida y sencilla “in vivo”. La disponibilidad de una tecnología que permite ver qué ocurre a nivel metabólico en humanos sin la necesidad de tener que llegar a organizar un ensayo clínico a gran escala, puede ser de gran ayuda para el desarrollo de nuevos compuestos biológicamente activos. (*Iván Peñuelas. R.Acad.Cienc.Exact.Fis.Nat.(Esp)* Vol.96, Nos1-2 ,2002).

He intentado describirles algunas de las aplicaciones de los Radiofármacos- ^{18}F , pero a nivel internacional se están probando un gran número de estructuras con perspectiva de futuro. Les comenté al principio que la Radiofarmacia nació con fuerza y así se está demostrando.

La obtención de un radiofármaco requiere una instrumentación mucho más compleja que la que utilicé en mi primera Fórmula Magistral (Las Píldoras de Blaud), pero la finalidad es la misma, crear un medicamento, por supuesto algo más complejo, a medida para el paciente.

De manera esquemática, la obtención de un Radiofármaco-PET antes de ser administrado a un paciente requiere los siguientes pasos:

- Obtención del radionucleido.
- Síntesis del radiofármaco requerido.
- Esterilización y preparación de dosis.
- Control de calidad.

A lo largo de mi intervención he pretendido darles a conocer a dos radionucleidos, ^{99m}Tc y ^{18}F , precursores de Radiofármacos que han permitido un avance espectacular en el diagnóstico precoz de enfermedades de elevada morbilidad, indicando terapias y actuando a nivel biomolecular y de forma no invasiva.

¿Qué perspectivas de futuro se plantean?

Ya se está investigando la posibilidad de incorporar tanto radionucleidos de uso diagnóstico como ^{99m}Tc , ^{18}F , ^{68}Ga , etc con radionucleidos terapéuticos como ^{177}Lu , ^{90}Y , etc., facilitando la unión del quelato marcado a moléculas sobreexpresadas en tumores y que permitirá mediante un tratamiento personalizado localizar la diana y actuar sobre ella en un solo paso, lo que redundará en una terapia focalizada a nivel biomolecular y de forma no invasiva. Esta combinación recibe el nombre de Teragnosis y abre un futuro muy esperanzador.

Investigadores de ámbito internacional está trabajando en ello. Tenemos muchos y muy buenos científicos en este campo, por lo tanto será una realidad el disponer en pocos años, aunque yo no llegue a verlo, de magníficos Radiofármacos.

Muchas gracias por su atención.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

EL PROCESO FARMACOTERAPÉUTICO
EN EL PACIENTE HEMOFÍLICO:
UN COMPROMISO COMPARTIDO

ILMO. SR. DR. D. JOSÉ LUIS POVEDA ANDRÉS

Leído el 14 de abril de 2021

ÍNDICE

1.- AGRADECIMIENTOS	279
2.- PREÁMBULO	283
3.- GENERALIDADES DE LA HEMOFILIA A Y B	287
3.1.- Introducción	287
3.2.- Epidemiología	288
3.3.- Historia natural	289
3.4.- Cuadro clínico	290
3.5.- Diagnóstico	293
3.6.- Pronóstico	293
3.7.- Terapias sustitutivas en hemofilia A y B	294
3.8.- Tratamiento integral	295
3.9.- Tratamiento a demanda de las hemorragias	296
3.10.- Tratamiento profiláctico	297
3.11.- Terapias sustitutivas en hemofilia A	298
3.12.- Terapias sustitutivas en hemofilia B	304
3.13.- Tratamiento de la hemofilia con inhibidores	308
3.14.- Nuevos tratamientos	310
4.- PARTICIPACIÓN DEL SERVICIO DE FARMACIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE EN LA GESTIÓN DEL PROCESO FARMACOTERAPÉUTICO DEL PACIENTE HEMOFÍLICO	313
4.1.- Evaluación y selección de medicamentos a través de la Comisión de Farmacia y Terapéutica	314
4.2.- Gestión de la adquisición y la distribución de hemoderivados en el hospital	316
4.3.- Dispensación de los factores de coagulación a través de la Unidad de Atención Farmacéutica a pacientes externos	319

4.4.- Seguimiento de los pacientes hemofílicos	327
4.5.- Monitorización farmacocinética aplicada a la hemofilia A y B	331
4.5.1.- Justificación y objetivos del empleo de la farmacocinética en hemofilia	331
4.5.2.- Farmacocinética individual y farmacocinética poblacional	332
4.5.3.- Profilaxis individualizada	334
4.5.4.- Profilaxis centrada en el paciente	337
4.5.5.- Principios de la profilaxis centrada en el paciente guiada por PK	339
4.5.6.- Herramientas basadas en farmacocinética poblacional disponibles en hemofilia	341
4.5.7.- Nuestra experiencia de profilaxis PK guiada	345
4.5.8.- Switch guiado entre factores de coagulación	347
4.5.9.- Beneficios y limitaciones de la profilaxis guiada	349
4.5.10.- Participación en el desarrollo de modelos bayesianos	350
5.- EPÍLOGO	351
6.- BIBLIOGRAFÍA	353
DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO ILLMO. SR. DR. D. JAVIER HERNÁNDEZ HABA	367

DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO ELECTO

ILMO. SR. DR. D. JOSÉ LUIS POVEDA ANDRÉS

1.- AGRADECIMIENTOS

Excelentísimos e Ilustrísimos Académicos,

Autoridades presentes en la sala,

Señoras y Señores

Compañeros y amigos

A todos los que me acompañáis en esta sala del Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia, y sobre todo a toda la audiencia remota, que como consecuencia de la pandemia Covid19, sólo pueden participar a través de la sesión online

Muchas gracias a todos por vuestra presencia y participación en este solemne acto.

Siempre pensé que la vida es ese conjunto de momentos buenos y malos que vives, y también compartes con otros, en el ámbito perso-

nal y profesional. Cuando como ocurre en mi caso, la línea que separa la experiencia vivida personal y profesional es tan delgada que apenas se distingue, comprenderán ustedes y entenderán fácilmente la tremenda ilusión, que para mí significa este acto, que implica la lectura de este discurso para el ingreso como académico de número electo, por esta Ilustre Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana (AFCV), y hacerlo especialmente como señalaba la convocatoria publicada en el Diario Oficial de la Generalitat Valencia con fecha 12 de Noviembre del 2019, adscrito al área de mi interés referida en la sección 6 de Farmacia Hospitalaria y Radiofarmacia: concretamente en el área de Farmacoclinética Clínica.

Para los que amamos las Ciencias Farmacéuticas, y nos apasiona particularmente, la Farmacia Hospitalaria como es mi caso, pocos actos pueden concentrar y expresar mejor mi voluntad y compromiso profesional. Por tanto, soy consciente del privilegio que supone optar a ser Académico de Número, e igualmente asumo la responsabilidad que exige cumplir con los fines que figuran en los estatutos de constitución de la AFCV. A ellos, prometo dedicar el mejor de mi desempeño profesional, esperando responder con mi trabajo a la confianza depositada por todos sus miembros.

De todas las partes escritas, en este discurso de ingreso, sin duda el referido a los agradecimientos, debería ser el más extenso. Sin embargo, dado que el conjunto de esta obra tiene ya una extensión notable, y el tiempo es limitado para su exposición, me veo obligado a reducir esta sección de agradecimientos. Y confieso que no es fácil, cuando hay tanto que agradecer.

En este marco, las primeras palabras de agradecimiento son para el Excelentísimo Sr. Dr. D. José Luis Moreno Frigols, expresidente de la AFCV y para el Excelentísimo Sr. Dr. D. Fernando Rius Alarcó, actual presidente de la AFCV, por su confianza al firmar el aval de la presente convocatoria. Un agradecimiento que es extensivo al secretario de la AFCV, el Ilustrísimo Sr. Dr. D. Javier Hernández Haba, no solo por su firma para la candidatura de electo, sino también por asumir el discurso de contestación y por el apoyo continuo en el desarrollo de este proceso que con este acto supone el ingreso a esta ilustre Academia.

Agradecimiento que es obligado a todos los compañeros del

Servicio de Farmacia y del resto de Servicios del Hospital Universitari y Politècnic la Fe (HUP La Fe) de Valencia. Así como a todos los compañeros con los que a lo largo de mi actividad profesional me han permitido convertir tantos sueños en realidades.

Gratitud a los compañeros que de forma altruista, han colaborado en el proceso creativo de esta obra, y especialmente a María Dolores Edo, Juan Eduardo Megias y Emilio Monte.

A toda la Unidad de Hemostasia y Trombosis del Hospital Universitari i Politècnic la Fe de Valencia, con una consideración muy especial a Santiago Bonanad.

A mis amigos farmacéuticos de Hospital: Isabel Font, Javier García y Mónica Climente por ser y estar.

Al profesor, maestro y amigo, Víctor Jiménez, para mí siempre presente.

A mis padres, José y Adela por todo lo recibido.

A mis hijos, José Luis y Pablo por hacerme mejor persona. Y a mi nieto, Marco por volver a acercarme al niño que siempre fui.

A mi mujer, Elvira. Para ella, todo este discurso está repleto de silenciosos besos. No sé si serán bastantes, para agradecer tanta vida desvivida para que nuestra vida fuera feliz. Pero quiero que sepas que el éxito de este ingreso en la Academia te pertenece tanto como a mí.

2.- PREÁMBULO

Si ser, es esencialmente ser memoria, mi primera aproximación al mundo de los medicamentos, es un recuerdo lejano en el tiempo, aunque siempre presente en mi corazón; y no es otro, que la imagen de mi madre dándome unas cucharadas de un jarabe con gusto a fresa, o aplicando con cariño un bálsamo en el pecho. Seguramente la afectividad de mi madre y mi curiosidad por aquellas pociones “mágicas” que te quitaban la tos y te permitían respirar mejor, despertaron en mí, como pocas otras cosas, una necesidad para entender el porqué de las cosas.

Es en el Colegio San Juan Bosco de Valencia, cuando me aproximo a materias que me apasionan; la biología, la química y la física, y tantas otras ciencias. Pero descubro, gracias a magníficos docentes, la necesidad de cuestionar las cosas, pensar por mí mismo y razonar según el método científico. Es una época donde mi sueño es ser investigador en ciencias de la salud.

Aunque decido en un primer momento cursar la carrera de Medicina, el destino y un error burocrático me condujo a la Facultad de Farmacia de Valencia, sita en Blasco Ibáñez, en lo que hoy es sede del decanato de la Universidad de Valencia. El azar, no pudo ser más ge-

neroso conmigo, pues a lo largo de estos años formativos tuve la suerte de cimentar una vocación a la farmacia, que ha permanecido siempre indeleble.

En estos años, tuve la oportunidad de recibir docencia de algunos de los Académicos de Número que integran esta joven AFCV. No cabe duda, que gracias aquella siembra ha sido posible esta cosecha. Quizás, las historias, como los libros, se inician con inquietud y se terminan con melancolía; pero las buenas historias, las mejoras historias, siempre están conectadas, son circulares, y sólo terminan, cuando uno se cansa de leerlas. Y con todos ustedes, si me permiten como aprendiz de académico quiero seguir escribiendo historias.

A esta vocación farmacéutica, se junta la pasión por la farmacia hospitalaria, que descubro gracias al Profesor Víctor Jiménez Torres, cuando inicio mi formación como farmacéutico interno residente en el Hospital Dr. Peset de Valencia en el año 1987. Maestro, mentor y amigo hasta su desgraciado fallecimiento, fué un pilar sólido sobre el que pude cimentar mi formación y desarrollo profesional en el ámbito de la farmacia hospitalaria.

Desde entonces hasta hoy, esta pasión por la farmacia hospitalaria ha sido una constante que ha guiado mi actividad profesional en los diferentes Servicios de Farmacia donde he ejercido: Hospital de Hellín, Hospital de Ontinyent, Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva y Hospital General de Albacete. A los que debo añadir una etapa complementaria en los Servicios Especiales de Urgencia de Castellón.

Es el año 2003, cuando tengo la oportunidad de entretrejer al más alto nivel mis dos grandes pasiones: la farmacia hospitalaria y la dirección de equipos, en el que tal vez es el más difícil crisol, donde se pueden fraguar el éxito de una organización, como es el Servicio de Farmacia del HUP la Fe. Sin duda, el más complejo y con mayor actividad de la Comunidad Valenciana, y uno de los tres con mayor reputación del Estado Español.

En los 17 años de trabajo en este centro, he tenido la oportunidad de compartir actividad con mentes fascinantes, de saber enciclopédico, que siempre están comprometidos con la salud de los ciudadanos y que han entendido que en su esfera laboral, es necesaria la mejora

continua y la búsqueda de la excelencia. Sin duda, ha sido un privilegio compartir con vosotros este sueño profesional.

Es en este ámbito profesional, donde se fragua el contenido del discurso de ingreso que voy a realizar, pero no cabe duda que su construcción, no responde a un espacio temporal limitado, pues su cuerpo doctrinal se ha ido construyendo a lo largo de mi carrera profesional. Para lo bueno o lo malo, somos nuestra historia, nuestra memoria, construida a veces sobre éxitos profesionales, pero también sobre ese montón de espejos rotos coleccionados a lo largo de nuestra vida. De todo ello aprendimos, y de todo ello hablaré en este discurso que versará sobre: *“El proceso farmacoterapéutico en el paciente hemofílico: un compromiso compartido”*.

3.- GENERALIDADES DE LA HEMOFILIA A Y B

3.1- INTRODUCCIÓN

La hemofilia es la diátesis hemorrágica congénita más conocida y con más transcendencia clínica por su frecuencia y su gravedad. De hecho, las primeras referencias escritas se encuentran en el Talmud babilónico del siglo II, en el que se especifica que el tercer hijo de una familia estaba eximido de la circuncisión, si los dos anteriores habían muerto por hemorragia tras este procedimiento.

La hemofilia A (HA), es la deficiencia cuantitativa del factor VIII (FVIII) de la coagulación, mientras que en la hemofilia B (HB), es el factor IX (FIX) el que se encuentra disminuido. La disfunción de estas proteínas se debe a alteraciones en los genes que codifican estos factores de coagulación (F8 y F9) y se transmiten con una herencia recesiva ligada al cromosoma X. En ambos casos, este déficit de los factores, fundamentales para una correcta hemostasia, conlleva una mayor predisposición al sangrado.

3.2- EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que la prevalencia de la *HA* es de un varón afecto por cada 5.000 varones nacidos y aproximadamente 2/3 son pacientes graves. La *HB* ocurre en un varón de cada 30.000, siendo graves en la mitad de los casos. De este modo, la forma más común de la enfermedad es la *HA*. La hemofilia ocurre con una frecuencia similar en todos los grupos étnicos a nivel mundial. Tanto la *HA* como la *HB* son consideradas enfermedades raras.

La herencia de la hemofilia es recesiva, ligada al cromosoma X, lo que explica que afecte casi exclusivamente a los varones, ya que tienen sólo una copia del cromosoma X que estará afecto. Las mujeres, que generalmente tienen dos cromosomas X, se comportan como portadoras de la enfermedad salvo en casos excepcionales de heterocigotas compuestas o pérdidas de un cromosoma X con el otro afecto, que pueden manifestar la enfermedad. Algunas mujeres portadoras presentan tasas disminuidas de *FVIII* o *FIX* por un fenómeno de lionización extrema del cromosoma X y pueden llegar a presentar clínica hemorrágica, aunque sólo en casos excepcionales está disminución es acusada. La forma de transmisión de la hemofilia congénita se muestra en la figura 1.

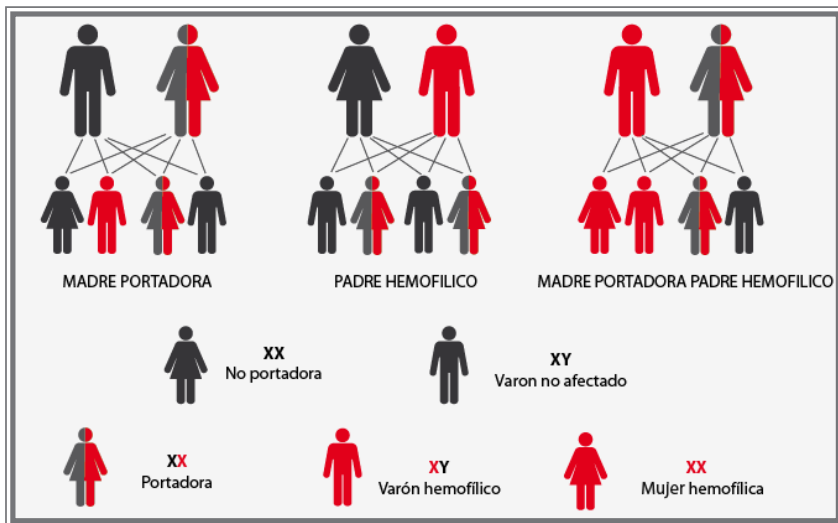


Figura 1. Forma de transmisión de la hemofilia congénita

A pesar de que es una enfermedad genética con un patrón de herencia conocida, hasta un tercio de los casos aparecen sin antecedentes familiares, denominándose entonces hemofilia *de novo* o espontánea. Tradicionalmente se presentaba en un 30% de los casos graves, pero hoy por hoy, estas cifras han cambiado siendo superiores actualmente los casos *de novo*.

Los genes que producen el *FVIII* y *FIX* se encuentran localizados en el brazo largo del cromosoma X en posición Xq28 y Xq27, respectivamente.

3.3.- HISTORIA NATURAL

La hemofilia, como hemos comentado, es el trastorno de coagulación congénito caracterizado por un cuadro clínico hemorrágico por la deficiencia del *FVIII* o *FIX* de la coagulación. La intensidad del cuadro clínico se correlaciona fundamentalmente con los valores de estas proteínas. De hecho, la clasificación de la hemofilia se basa en su severidad y se define en grave, moderada y leve, dependiendo fundamentalmente de los valores del factor, lo cual condiciona la clínica hemorrágica como se muestra en la **tabla 1**.

GRAVEDAD	NIVEL DE FVIII O FIX	EPISODIOS HEMORRÁGICOS
GRAVE	< 1 UI/dL (<1 % del valor normal)	Hemorragias espontáneas en las articulaciones o músculos
MODERADA	1-5 UI/dL (1-5 % del valor normal)	Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas ante traumatismos o cirugía menores
LEVE	5-40 UI/dL (5-40 % del valor normal)*	Hemorragias graves ante traumatismos o cirugías importantes. Las hemorragias espontáneas son poco frecuentes

*O bien valores mayores con la mutación familiar identificada.

Tabla 1. Relación entre la gravedad de las hemorragias y el nivel del factor de coagulación

Los pacientes con hemofilia grave suelen tener sangrados espontáneos graves, que habitualmente se presentan de una forma temprana en la vida del hemofílico, incluso desde el nacimiento. En la hemofilia moderada, el sangrado suele ocurrir como consecuencia de una agresión intercurrente menor o procedimientos invasivos. La clínica hemorrágica espontánea es menos frecuente que en la hemofilia grave, pero algunos pacientes, pueden presentar un fenotipo más severo comportándose prácticamente como una hemofilia grave. En la hemofilia leve, el sangrado suele aparecer en respuesta a un trauma o agresión, o bien ante procedimientos invasivos y suele manifestarse en edades más avanzadas de la vida del paciente.

3.4.- CUADRO CLÍNICO

Los pacientes hemofílicos pueden presentar eventos hemorrágicos en cualquier localización, pero sin duda las manifestaciones hemorrágicas más frecuentes y características, son los sangrados articulares denominados hemartros o hemartrosis, y en segundo lugar, los hematomas musculares. De forma característica se producen de forma espontánea en los pacientes graves, y de forma traumática en el caso de los hemofílicos leves. La mayoría de los hemartros comienzan tras el primer año de vida, coincidiendo con el comienzo de la deambulación en los pacientes con hemofilia grave. Un resumen de la localización de las hemorragias en pacientes con hemofilia se muestra en la **tabla 2**.

HEMORRAGIAS	LOCALIZACIÓN
GRAVES	- Articulaciones (Hemartrosis) - Músculos, en especial en los compartimentos profundos (iliopsoas, pantorrilla y antebrazo) - Mucosas de la boca, encías, nariz y tracto genitourinario
CON RIESGO VITAL	- Intracraneal - Cuello/garganta - Gastrointestinal

Tabla 2. Localización de las hemorragias en pacientes con hemofilia

En el inicio de la enfermedad, el periodo neonatal es un momento particularmente peligroso para los niños con hemofilia grave debido al riesgo de hemorragia intracraneal (*HIC*), que puede ocurrir durante el parto. Esta complicación es más probable si se produce el parto vía vaginal con extracción por vacuum o si se realiza asistido por fórceps. La incidencia de *HIC* en recién nacidos con hemofilia se estima entre el 3-4% y es un 40-80 veces mayor que en la misma población no hemofílica.

Tras el periodo neonatal los niños no suelen tener sangrados importantes hasta los 6-12 meses de edad, que es la edad en que comienzan a tener una mayor movilidad y se producen los eventos musculoesqueléticos si se trata de hemofílicos graves. Estos eventos, hematomas en tejidos blandos, musculares y sangrados articulares, son los responsables de las complicaciones de la hemofilia. Menos frecuentes son los problemas hemorrágicos en otras localizaciones, como sangrados en cavidad oral, sangrado gastrointestinal, hematuria, *HIC*. En la **tabla 3** se especifica la frecuencia aproximada de las hemorragias según la localización.

LOCALIZACIÓN DE LA HEMORRAGIA	INCIDENCIA
Hemartrosis (Más frecuente en articulaciones de carga: tobillos, rodillas y codos y menos frecuente en otras articulaciones: hombros, muñecas, cadera)	70% a 80%
Músculos	10% a 20%
Otras hemorragias importantes	5% a 10%
Sistema nervioso central	< 5%

Tabla 3. Incidencia aproximada de las hemorragias según localización

En general, la cantidad y gravedad de los eventos hemorrágicos se correlaciona con los valores basales del factor deficiente. Sin embargo, pacientes con la misma gravedad e incluso con la misma alteración genética, pueden presentar diferente predisposición al sangrado. Esto puede ser debido al grupo sanguíneo *ABO*, que condiciona diferentes valores de factor *von Willebrand*, disfunción de otros factores de la coagulación asociados, o alteraciones de proteínas de la coagulación, que conllevan una predisposición a la trombosis (Factor *V Leiden*, mutación *G20210A* de la protrombina, bajos valores de proteína *C*, *S* o antitrombina). También puede depender de la diferente actividad física de los

pacientes, variaciones de la farmacocinética (*PK*), del factor o situación de las articulaciones.

El sangrado intraarticular o hemartros constituye el 75-80% de los problemas hemorrágicos en los hemofílicos. Se pueden producir en cualquier localización, pero son más frecuentes en las articulaciones de carga, los tobillos en los niños y los tobillos, codos y rodillas a partir de la adolescencia y en los adultos. Los hemartros suelen manifestarse con dolor, inflamación y calor de la articulación seguido de la limitación de la movilidad. La sangre contiene componentes que pueden dañar la articulación como el hierro o citoquinas producidos por las células inflamatorias. Esta sangre causa distensión mecánica que es perjudicial para el revestimiento sinovial de la articulación. A la larga, los hemartros repetidos llevan a la inflamación del tejido sinovial, conocido como sinovitis, que es el primer paso para producir la artropatía hemofílica. Cuando se producen hemartros repetidos en la articulación, estimados aproximadamente en tres episodios en 3-6 meses, se habla de que el paciente tiene una articulación diana.

Después de los hemartros, los sangrados más frecuentes son los de partes blandas y los hematomas musculares. Estos últimos, son muy frecuentes en piernas, nalgas y antebrazos y, especialmente relevantes, por su posible gravedad y consecuencias son los hematomas del músculo iliopsoas. Estos hematomas deben ser tratados de forma inmediata y con las dosis de factor apropiadas para evitar su progresión y las posibles complicaciones por la compresión del paquete vascular-nervioso de la pierna. En general, la complicación de cualquier hematoma puede ser el síndrome compartimental, que puede requerir realizar una fasciotomía. Otra posible complicación de los hematomas musculares, sobre todo cuando no se tratan adecuadamente, son el desarrollo de un pseudotumor hemofílico y su posible progresión con la destrucción de hueso o tejidos adyacentes.

3.5.- DIAGNÓSTICO

Si no hay antecedentes de la enfermedad, la sospecha diagnóstica suele presentarse cuando un niño presenta una mayor tendencia hemorrágica. Posteriormente, los estudios de laboratorio demostrarán un tiempo de tromboplastina parcial activado (*TTPA*) alargado que se corrige con un test de mezclas y los valores de *FVIII* o *FIX* disminuidos. Estos factores, pueden medirse por técnicas coagulativas, generalmente con análisis en un tiempo y basados en el *TTPA*, o bien utilizando métodos cromogénicos con análisis en dos tiempos.

Encontrar unos valores disminuidos de *FVIII* no nos dan el diagnóstico definitivo de *HA*, ya que se debe realzar el diagnóstico diferencial con la deficiencia combinada del *FVIII* y del factor *V* de la coagulación y fundamentalmente con la enfermedad *von Willebrand* (*EVW*).

El diagnóstico de la hemofilia se completa con el estudio genético, el cual, es especialmente importante para el estudio de portadoras y para poder realizar un consejo genético adecuado en cada familia. Existen numerosas mutaciones que afectan a los genes *F8* y *F9* y que pueden producir la enfermedad. De forma casi constante, aproximadamente un 50 % de los pacientes con *HA* grave presentarán la inversión del intrón 22 y un 2% la del intrón 1.

En la *HB*, la mayoría de mutaciones son puntuales, en las que se promueve un cambio en un único nucleótido provocando la aparición de un codón que produce un aminoácido diferente.

3.6.- PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes hemofílicos viene condicionado principalmente por las complicaciones derivadas de los problemas hemorrágicos, que llevan a secuelas neurológicas tras una *HIC* o a una artropatía hemofílica crónica. Esta última, es un gran condicionante para los adultos con hemofilia, siendo una de las mayores causas de morbilidad, con gran interferencia en su calidad de vida.

Las complicaciones hemorrágicas pueden ser más difíciles de tratar, si el paciente desarrolla anticuerpos frente al factor infundido, denominados inhibidores. Esta complicación, ocurre aproximadamente en el 30 % de los pacientes con *HA* grave y entre un 3-5 % de los que presentan *HB* grave.

Otras complicaciones importantes han sido las derivadas de las infecciones, principalmente *VIH* y *VHC*, consecuencia en su día de los productos plasmáticos no inactivados, y que afortunadamente se pueden considerar prácticamente inexistentes en la actualidad.

3.7.- TERAPIAS SUSTITUTIVAS EN HEMOFILIA A Y B

Aún a pesar del interés de las casas reales por buscar soluciones terapéuticas a la Hemofilia, el desarrollo del tratamiento sustitutivo actual tiene su origen en los años 40 del pasado siglo XX, cuando Edwin J. Cohn consiguió el fraccionamiento del plasma con diferentes concentraciones de etanol. Un hecho verdaderamente determinante fue el que Judith Pool, en 1964, describiese que la fracción crioprecipitada del plasma fuese rico en *FVIII*. Esto sirvió como base para la obtención de los concentrados liofilizados a principios de los años 70. La disponibilidad de los concentrados de factor, permitió un tratamiento más precoz, al poder efectuar administraciones domiciliarias y, por lo tanto, aplicar con más facilidad los tratamientos profilácticos. Es, en este momento, cuando empiezan a desarrollarse las primeras unidades especializadas en coagulopatías

En esta historia de las terapias sustitutivas, fue trágica la década de los 80, por la transmisión a través de los preparados a los pacientes de numerosos agentes infecciosos como *VIH*, *VHC*.

La clonación de los genes del *FIX* y del *FVIII* a mitad de los años 80, fue el punto de partida para la consecución de los concentrados de origen recombinante mediante ingeniería genética. Desde entonces,

se ha progresado mucho, tanto en la seguridad biológica de los concentrados, como en la obtención de factores de vida media ($t_{1/2}$) más prolongada.

En el momento actual, el tipo de concentrado lo podemos dividir en dos grandes grupos, los de origen plasmático y los de origen recombinante. Dentro de los últimos a su vez se pueden dividir en otros dos: los clásicos de $t_{1/2}$ estándar (SHL), con diferentes generaciones de productos y los de $t_{1/2}$ extendida (EHL), incorporados en los últimos años.

3.8.- TRATAMIENTO INTEGRAL

El tratamiento del paciente con hemofilia es complejo; idealmente debe ser afrontado por las unidades de referencia, integradas por un equipo multidisciplinar de profesionales de la salud donde el farmacéutico de hospital forma parte activa del abordaje terapéutico. Además del tratamiento sustitutivo, en el hemofílico hay otras medidas preventivas y de educación del paciente que incluyen:

- Evitar actividades de riesgo elevado de traumatismos, como los deportes de contacto. Sí se le debe animar a la práctica de deportes saludables necesarios para su bienestar global.
- Buena higiene dental, lo que disminuirá la práctica de procedimientos dentales con riesgos hemorrágicos.
- Administración de las vacunas vía subcutánea con compresión posterior durante unos 10 minutos.
- Evitar la toma de ácido acetilsalicílico y otras medicaciones que interfieran la función plaquetar.

En este marco, el tratamiento sustitutivo en hemofilia se puede dividir en dos grandes modalidades:

1. Tratamiento a demanda cuando se aplica ante un evento hemorrágico que incluye el tratamiento hemostático para poder efectuar cirugías.
2. Tratamiento profiláctico antes de que aparezcan los sangrados, aplicado de forma regular y continua en el tiempo.

3.9.- TRATAMIENTO A DEMANDA DE LAS HEMORRAGIAS

Durante muchos años, la principal modalidad de tratamiento en la hemofilia era episódico o a demanda, administrando el factor defectivo sólo en caso de hemorragia o traumatismo. En los pacientes con hemofilia que tengan un sangrado, el primer objetivo, es aumentar los valores plasmáticos hasta conseguir que sean hemostáticos. Los valores plasmáticos hemostáticos de los factores se han ido definiendo de forma empírica a lo largo de los años. El valor necesario dependerá de la gravedad y la localización de la hemorragia.

Las hemorragias graves requieren una rápida actuación con administración del factor, incluso antes de la confirmación, y el traslado a un centro hospitalario con experiencia. Como los pacientes con hemofilia grave están en tratamiento domiciliario, la administración del factor se debería hacer en el propio domicilio del paciente.

Para los pacientes con *HA* leve, la primera indicación es la utilización de desmopresina (*DDAVP*), siempre y cuando los valores de *FVIII* alcanzados con este medicamento sean adecuados para el evento hemorrágico a tratar. Para los pacientes con *HA* que no respondan a *DDAVP* (*HA* grave y moderada, y los leves con valores más bajos de factor) o *HB*, hay que utilizar concentrados de factor.

El índice de recuperación *in vivo* (IVR) de todos los factores de la coagulación es, aproximadamente, del 100%, a excepción del *FIX* que es del 50%. Para el *FVIII* significa que por cada *UI/kg* infundida se produce un incremento de 2 *UI/dL* en plasma, mientras que en la *HB* por cada *UI/kg* de *FIX* administrada se produce un incremento plasmático de 1 *UI/dL*. En los concentrados de *FIX* recombinante, el IVR es menor (35% *Benefix*® y 45% *Rixubis*®). También debemos considerar la $t_{1/2}$ de los factores, unas 12 horas para el *FVIII* y de 18-24 horas para el *FIX*. Con los datos de IVR, $t_{1/2}$ y valor plasmático deseado para cada factor, se puede calcular la dosis y frecuencia de los tratamientos. Los valores plasmáticos de factor lo marcarán la gravedad de la hemorragia; en los eventos graves es recomendable efectuar una monitorización de los valores plasmáticos, con el fin de evitar valores bajos con riesgos hemorrágicos o valores demasiados altos con riesgo de trombosis y costes innecesarios.

3.10.- TRATAMIENTO PROFILÁCTICO

La profilaxis es la administración del factor deficitario de forma regular con el objeto de prevenir la aparición de hemorragias, y de esta forma asegurar la salud del paciente a corto y largo plazo, intentando evitar la importante discapacidad que origina la artropatía hemofílica.

Este procedimiento se ha convertido en el tratamiento habitual en el hemofílico grave en los países con suficientes recursos económicos.

Las pautas de profilaxis más frecuentes son las que aplican el *FVIII* tres días por semana o a días alternos, y en el caso de la *HB* dos días por semana. El inconveniente mayor para aplicar estos tratamientos a temprana edad es la venopunción. Con relativa frecuencia se puede requerir la colocación de dispositivos de acceso venoso central (AVC). Estos accesos no están exentos de inconvenientes: para su colocación se precisa de cirugía, las infecciones del acceso y, aunque más raro, las trombosis y el malfuncionamiento.

Actualmente se encuentra generalizado el ajuste de la dosis mediante el estudio *PK* personalizado del paciente. Este procedimiento mejora las antiguas prescripciones ajustadas por el peso del paciente y por los valores valle, los que tiene el paciente antes de la siguiente dosis.

La finalidad de individualizar el tratamiento ha tomado una mayor consideración con respecto a:

1. Los objetivos y preferencias de cada paciente.
2. Las características clínicas del paciente, como: el índice de masa corporal, la presencia de daño articular, y el nivel y la frecuencia de la actividad física.
3. La presencia en los pacientes de cualquier limitación mecánica, cognitiva o financiera que pueda afectar el cumplimiento.
4. El perfil *PK* individual.

3.11.- TERAPIAS SUSTITUTIVAS EN HEMOFILIA A

El *FVIII* es una glucoproteína con varios dominios (*figura 2*) que se sintetiza como molécula inactiva y que contiene más de 2.300 aminoácidos. Su peso molecular es de 265 KDa. Su síntesis se realiza principalmente en el hígado, circula en plasma unido al factor de *von Willebrand* (*FvW*) a una concentración de 0,3 mg/l.

El *FVIII* exógeno se clasifica, según su origen, en plas-



Figura 2. Estructura cristalina del factor VIII humano

mático (*pFVIII*), obtenido de plasma de donantes, y en recombinante (*rFVIII*), obtenido con ingeniería genética mediante tecnología de ADN recombinante. La molécula obtenida mediante esta tecnología recombinante ha sido modificada para aumentar la $t_{1/2}$, dando lugar a moléculas de *FVIII EHL*.

Concentrados de factor VIII plasmático (pFVIII)

Los concentrados de FVIII plasmático se obtienen a partir de pools de plasma de aproximadamente 1.000 donantes mediante procesos de fraccionamiento plasmático basados en el método de Cohn. La calidad y la seguridad del producto obtenido van a depender principalmente de la selección de donantes y de los procesos de fabricación, incluyendo los procedimientos de eliminación y/o inactivación viral. El aspecto de seguridad es clave en este tipo de productos, sobre todo después de los problemas de transmisiones de enfermedades virales (*VHC* y *VIH*) con productos plasmáticos que padecieron desgraciadamente los pacientes hemofílicos en los años 80.

La reducción del riesgo de infecciones transmitidas por derivados plasmáticos se ha conseguido mediante la incorporación de múltiples etapas complementarias en el proceso de obtención, entre ellas, la adecuada selección de donantes, el análisis de las donaciones, el análisis de los pools de plasma para fraccionamiento para marcadores específicos de infecciones y las fases específicas de inactivación/eliminación viral destinadas a obtener un producto de la máxima seguridad posible.

Los concentrados de *pFVIII* se obtienen a partir del crioprecipitado. Este se obtiene al congelar rápidamente el plasma recién extraído en un congelador a -60°C , o bien en un baño de hielo seco. Después, el plasma se descongela lentamente a temperaturas de entre 2 y 4°C , recolectándose el precipitado por centrifugación. El crioprecipitado es rico en *FVIII*, *FvW*, fibrinógeno (factor I) y fibronectina. No contiene *FIX* ni ningún otro factor del complejo protrombínico.

A continuación, el crioprecipitado se somete a distintas técnicas de purificación, que incluyen métodos de precipitación basados en las diferencias de solubilidad de las proteínas, métodos de adsorción y

métodos cromatográficos. Además, es obligatorio realizar métodos de inactivación/eliminación viral, siendo los más empleados, la inactivación térmica (pasteurización, calor seco y calor húmedo), la inactivación química (solvente/detergente [S/D]) y la eliminación viral por filtración (nanofiltración). En la **tabla 4** se resumen las principales características de los diferentes concentrados de *pFVIII*.

Producto (laboratorio)	Métodos de purificación	Métodos de eliminación/ inactivación viral	Estabilizantes y excipientes	Condiciones de conservación	Actividad específica* (UI FVIII/mg proteína)
Haemate® (CSL Behring)	Precipitación múltiple	Pasteurización a 60 ± 1 °C, 10 horas	Albúmina humana, glicina, cloruro sódico, citrato sódico, ácido clorhídrico o hidróxido sódico	Almacenar en nevera a 2-8 °C Estable a < 25 °C	< 100
Beriate® (CSL Behring)	Cromatografía de intercambio iónico	Pasteurización a 60 ± 1 °C, 10 horas Nanofiltración	Sacarosa, glicina, cloruro cálcico, hidróxido sódico, cloruro sódico	Almacenar en nevera a 2-8 °C Estable a < 25 °C	> 100
Fandhi® (Grifols)	Precipitación con PEG, cromatografía de afinidad a la heparina y precipitación salina	Solvente-detergente + calor seco (80 °C, 72 horas) Incluye etapas para la eliminación de priones	Albumina humana, histidina, arginina	Puede almacenarse durante un periodo no superior a 3 años a < 30 °C	≈ 100
Octanate® (Octapharma)	Precipitación con $Al(OH)_3$ y cromatografía de intercambio iónico	Solvente-detergente + calor seco (100 °C, 30 min)	FvW, cloruro sódico, glicina, citrato sódico sódico, cloruro cálcico	Almacenar en nevera a 2-8 °C Puede ser estable durante 12 meses a < 25 °C y durante 6 meses a < 30 °C	≥ 100
Wilate® (Octapharma)	Precipitaciones, cromatografía de intercambio iónico y de exclusión por tamaño	Solvente-detergente + calor seco (100 °C, 2 horas) Capacidad validada de eliminación de la carga priónica	Cloruro sódico, glicina, sacarosa, citrato sódico, cloruro cálcico	Almacenar en nevera a 2-8 °C Puede conservarse a < 25 °C durante 2 meses	> 100
Haemoctin® (Biotest)	Cromatografía de intercambio de aniones	Solvente-detergente + calor seco (100 °C, 30 min)	FvW, cloruro sódico, glicina, citrato sódico, cloruro cálcico	Almacenar a ≤ 25 °C	≈ 100

* Actividad específica según monografía del producto (excluyendo la albúmina).
FVIII: factor VIII; FvW: factor de von Willebrand; UI: unidades internacionales.

Tabla 4. Características técnicas de los concentrados de factor VIII plasmático

Concentrados de factor VIII recombinante (rFVIII)

La obtención de *rFVIII*, se realizó obteniendo la secuencia de aminoácidos, a partir del análisis de la concatenación de aminoácidos del ADN complementario. La transcripción del *ARNm* del gen *F8*, se traduce en una proteína de unos 2.351 aminoácidos, que después de procesos intracelulares, da lugar a una molécula de *rFVIII* constituida por tres dominios: **dominio A**, **dominio B** y **dominio C**. Para la obtención del *rFVIII*, es necesaria la secuenciación del gen que codifica el *FVIII*, insertarlo en un vector, que normalmente es un virus, e introducirlo en una línea celular que produzca la proteína codificada, el *FVIII*. El gen introducido en el vector utilizado puede ser modificado a su vez para la obtención de la proteína de forma modificada. En este sentido, es frecuente la manipulación previa del gen del *FVIII*, para obtener una proteína deplecionada del dominio B.

Para llevar a cabo el proceso biotecnológico son necesarios los siguientes elementos:

- Utilización de vectores adecuados: estos vectores son plásmidos que contienen señales de transcripción y amplificación necesarias para regular la expresión del gen recombinante.
- Línea celular: las líneas celulares utilizadas, suelen ser células de mamífero debido a la complejidad de la proteína, así como a su alto grado de glicosilación. Las líneas celulares utilizadas en la producción de *rFVIII*, son células de ovario de hámster chino (CHO), células de riñón de hámster chino (BHK) y células embrionarias de riñón humano (EHK).
- Medios de cultivo para la expresión de la proteína: la composición del medio de cultivo debe permitir un crecimiento adecuado de las células. La composición de los medios de cultivo utilizados en la actualidad, carecen de proteínas humanas o animales, ya que estas proteínas animales pueden actuar como fuente de transmisión de agentes patógenos.

Una vez obtenida la proteína, es necesario su aislamiento, su purificación y su sometimiento a métodos de inactivación y/o eliminación viral, al igual que con los *pFVIII*. En la **tabla 5**, se exponen las características de concentrados disponibles de *rFVIII*.

	Kovaltry®	Advate®	Refacto®	Novoeight®	Nuwiq®
Molécula	Octocog alfa	Octocog alfa	Morococog alfa	Turocogog alfa	Simococog alfa
Línea celular	BHK	CHO	CHO	CHO	EHK
Inactivación y/o eliminación viral	S/D	S/D	S/D nanofiltración	S/D	S/D
Purificación	CROM	CROM	CROM	CROM	CROM
Excipientes	Cloruro sódico Sacarosa Polisorbato	Cloruro sódico Manitol Polisorbato	Cloruro sódico Sacarosa Polisorbato	Cloruro sódico Sacarosa Polisorbato Hidróxido sodio	Cloruro sódico Sacarosa Citrato sodio
AUC (h*UI/ml)	1.858-970	1.538-1.362	15,0-24,8 (expresado por UI/kg)	12,23-19,63 (expresado por UI/kg)	11,7-22,6 (expresado por UI/kg)
$t_{1/2}$ (h)	14,8-13,3	9,0-12,9	9,2-20,4	9,99-11,22	9,5-14,7
IVR (%UI/kg)	2,3	2,2	2,4	2,2-2,9	1,9-2,5
Cl (ml/h/kg)	3,0-5,0	3,6-4,8	1,65-3,15	2,86-4,59	3,0-5,4

*AUC: área bajo la curva (FVIII:C); BHK: células de riñón de hámster chino; CHO: células de ovario de hámster chino; CROM: cromatografía; Cl: aclaramiento; EHK: células embrionarias de riñón humano; IVR: recuperación incremental in vivo; $t_{1/2}$: semivida terminal. Datos tomados de la ficha técnica de la AEMPS.

Tabla 5. Características técnicas de concentrados de factor VIII recombinantes convencionales

Concentrados de factor VIII de semivida extendida (EHL)

Los avances en la tecnología farmacéutica han conseguido modificar el perfil PK de diferentes moléculas. En el caso de los factores de la coagulación, estos avances se han dirigido a conseguir efectos más prolongados, disminuyendo el número de infusiones intravenosas a los pacientes. Estos objetivos, se han alcanzado mediante modificaciones estructurales de las moléculas de FVIII, que ha permitido que las moléculas de FVIII modificadas disminuyan su aclaramiento plasmático, manteniendo una mayor $t_{1/2}$ y por tanto niveles plasmáticos valle de FVIII más elevados. La consecuencia de esta estrategia ha sido disminuir el número de infusiones en los pacientes y aumentar su protección hemostática, manteniendo unos niveles plasmáticos de factor más elevados entre administraciones.

Las estrategias de modificación de las moléculas de *FVIII*, se han basado en su unión a proteínas de fusión, como fragmentos de inmunoglobulinas para incrementar la resistencia a la inactivación, la conjugación con polímeros hidrófilos como el polietilenglicol (PEG), o cambios en la estructura molecular de la proteína nativa que aumentan su estabilidad.

Los cambios introducidos en estas moléculas han incrementado la eficacia de la proteína e influyen fundamentalmente sobre dos mecanismos:

- La disminución del aclaramiento plasmático ocasiona un incremento de la $t_{1/2}$.
- Aumento de la estabilidad de la molécula, al disminuir su degradación mediante enzimas proteolíticas.

La consecuencia final de ambos mecanismos es el mayor tiempo de permanencia de las moléculas de *FVIII* en el organismo, que produce un efecto más prolongado, disminuye el número de infusiones y mejora la calidad de vida de los pacientes. En este ámbito, un consenso de expertos marcó cuales eran los criterios que tenía que cumplir un *FVIII* para ser considerado EHL:

- Diseñado con tecnología para extender su $t_{1/2}$.
- Demostrar diferencias de área bajo la curva (AUC) de al menos 1,25 veces con un comparador *rFVIII* estándar.
- Demostrar mejoras en el ratio $t_{1/2}$ de al menos 1,3 veces con un comparador *rFVIII* estándar.

En este sentido, se han conseguido poner en el mercado diferentes moléculas de *FVIII* modificadas que se utilizan en la práctica clínica habitual (tabla 6).

Medicamento	Principio activo	Vida media*(h)	Laboratorio titular Célula de cultivo
Elocta®	Efmoroctocog alfa	20,9	Swedish Orphan Biovitrum Ab HEK
Adynovi®	Rurioctocog alfa pegol	15,0	Shire CHO
Jivi®	Damoctocog alfa pegol	17,4	Bayer Pharma Ag BHK
Esperoct®	Turoctocog alfa pegol	19,9	Novo Nordisk A/S CHO

AUC: área bajo la curva (FVIII:C); BHK: células de riñón de hámster chino; CHO: células de ovario de hámster chino; EHK: células embrionarias de riñón humano. *Se ha empleado el valor de vida media en pacientes >18 años (los productos PEG no están aprobados en <12 años)

Tabla 6. Características técnicas y semivida plasmática de concentrados de factor VIII recombinantes convencionales y de vida media extendida (EHL)

3.12.- TERAPIAS SUSTITUTIVAS EN HEMOFILIA B

El *FIX* es una glucoproteína de cadena única, conformada en cinco dominios, con un peso molecular de 55 kDa, que pertenece a la familia de las serín proteasas y cuya síntesis es vitamina K dependiente. El *FIX* exógeno se clasifica, según su origen, en *FIX* plasmático (*pFIX*), *FIX* recombinante (*rFIX*) y, en este último grupo según su $t_{1/2}$, *FIX* estándar o de vida media extendida (EHL)

Concentrados de factor IX plasmático (*pFIX*)

Los concentrados de *pFIX* se obtienen a partir de pools de plasma de donantes, mediante distintas etapas de fraccionamiento y purificación, que varían de acuerdo con el producto y el laboratorio fabricante. La selección de donantes, el análisis del plasma, el proceso de fabricación y los procedimientos específicamente destinados a la inactivación/eliminación viral deben seguir las directrices europeas.

Específicamente, el *pFIX* se obtiene a partir del sobrenadante del crioprecipitado. Los métodos de fraccionamiento y purificación emplea-

dos incluyen métodos de precipitación y cromatografía (intercambio iónico, interacción hidrofóbica, afinidad e inmutafinidad), y ultrafiltración. Los métodos de inactivación/eliminación empleados en los concentrados de *pFIX*, son tratamiento con S/D, calor seco o pasteurización y nanofiltración (15-35 nm). La **tabla 7** recoge los métodos de purificación e inactivación empleados en los concentrados de *pFIX* comercializados en España.

Respecto a su perfil farmacocinético, el *pFIX* presenta un perfil PK bicompartmental, con un rápido inicio y una $t_{1/2}$ prolongada. La IVR oscila entre el 90-130 %, y la $t_{1/2}$ lo hace entre 15 y 29 horas.

Producto (laboratorio)	Método de purificación	Método de inactivación/ eliminación vírica
Berinin P® (CSL Behring)	Cromatografía de intercambio iónico y de afinidad de heparina	Pasteurización a 60 °C, 10 horas
Factor IX Grifols® (Grifols)	Cromatografía múltiple de afinidad de metal quelado	S/D (TNBP/Polisorbato 80) y nanofiltración
Immunine® (Shire)	Cromatografía de intercambio iónico y de interacción hidrofóbica	S/D (TNBP/polisorbato 80) y calor por vapor (a 60 °C, 10 horas, 190 mbar; luego a 80 °C, 1 hora, 375 mbar)
Mononine® (CSL Behring)	Cromatografía de inmutafinidad con anticuerpos monoclonales murinos	Tiocianato de sodio y ultrafiltración
Octanine® (Octapharma)	Cromatografía de intercambio iónico	S/D (TNBP/polisorbato 80) y nanofiltración
Betafact® (LFB)	Cromatografía de intercambio iónico y de afinidad de heparina	S/D (TNBP/polisorbato 80) y nanofiltración

Tabla 7. Métodos de purificación e inactivación vírica de los concentrados de *FIX* de origen plasmático

Concentrados de factor IX recombinante (rFIX)

La utilización de la tecnología del ADN recombinante para la obtención del *rFIX* ha permitido eliminar el empleo de derivados del plasma en el proceso de producción y en la formulación. La combinación de la recombinación del ADN y las técnicas de purificación actuales permiten la obtención de un producto de elevada pureza y actividad específica. Aunque el gen del *FIX* fué clonado por primera vez en 1982,

los productos de *rFIX* (nonacog alfa) comenzaron a comercializarse en 1997. La **tabla 8** recoge la metodología de obtención y las técnicas de purificación e inactivación empleados en los concentrados de *rFIX* comercializados en España.

Producto (laboratorio)	Método de purificación	Método de inactivación/ eliminación vírica	Línea celular
Nonacog alfa (Benefix®) (Pfizer)	Cromatografía de intercambio iónico	Nanofiltración	CHO
Nonacog gamma (Rixubis®) (Baxalta Innovations GmbH, ahora parte de Takeda)	Cromatografía de afinidad y de intercambio aniónico	S/D (TNBP/polisorbato 80) y nanofiltración	CHO
Eftrenonacog alfa (Alprolix®) (SOBI)	Cromatografía de intercambio iónico	S/D (TNBP/polisorbato 80) y nanofiltración	CHO-Albúmina
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) (CSL Behring)	Cromatografía de intercambio iónico	S/D (TNBP/polisorbato 80) y nanofiltración	HEK-PF (Fc)
Nonacog beta pegol (Refixia®) (Novo-Nordisk)	Cromatografía de inunoafinidad	S/D (TNBP/polisorbato 80) y nanofiltración	CHO-PEG 40 kDa

BHK: células de riñón de hámster chino; CHO: células de ovario de hámster chino; EHk: células embrionarias de riñón humano.

Tabla 8. Métodos de obtención, purificación e inactivación vírica de los concentrados de FIX de origen recombinante

La conducta PK comparativa del *rFIX* frente al *pFIX* ofrece diferencias, que posiblemente se deban a las modificaciones postranscripcionales del *rFIX*, presentando un mayor aclaramiento el *rFIX* frente al *pFIX* (7,5-9,1 vs 3,8-5,4), y por lo tanto distinto IVR, con un ratio de 0,73 entre *rFIX* frente al *pFIX*, con implicaciones en el cálculo de las dosis.

Concentrados de Factor IX de semivida expandida (FIX EHL)

Igualmente, la utilización de la tecnología del ADN recombinante ha permitido obtener productos de *rFIX* modificados, con el objetivo de aumentar significativamente su $t_{1/2}$ y, en consecuencia, reducir el número de administraciones y facilitar el cumplimiento de la terapia sustitutiva. Actualmente hay 3 *rFIX* EHL aprobados en España con precio y reembolso público.

Las técnicas aplicadas para extender la $t_{1/2}$ de los *rFIX* EHL incluyen: **pegilación** (nonacog beta pegol), **fusión con albúmina** (albutrepenonacog alfa) y **fusión con la fracción constante de la inmunoglobulina** (eftrenonacog alfa). Esto hace que sean sustancialmente diferentes a nivel molecular, afectando probablemente a su distribución extravascular, lo que se traduce en diferentes características PK y diferente relación entre los niveles de actividad de FIX medidos en plasma y el resultado clínico obtenido. En la **tabla 9** se detallan los parámetros farmacocinéticos de los factores IX recombinantes.

Producto	AUC (UI·h/dl)	$t_{1/2}$ (h)	CL (ml/h/kg)	IVR
Nonacog alfa (Benefix®) (Pfizer), 75 UI/kg (Media, DE)	940 (237)	22,4 (5,3)	8,47 (2,12)	0,73 (0,20)
Nonacog gamma (Rixubis®) (Baxalta Innovations GmbH, ahora parte de Takeda), 75 UI/kg (Media, DE)	1.067,8 (238,42)	26,70 (9,55)	6,44 (1,33)	0,87 (0,22)
Eftrenonacog alfa (Alprolix®) (SOBI), 50 UI/kg (Media, IC)	31,58 (28,46-35,05)	77,60 (70,05-85,95)	3,17 (2,85-3,51)	0,92 (0,77-1,10)
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) (CSL Behring), 50 UI/kg (Media, Intervalo)	6.638 (2.810-9.921)	95,3 (51,5-135,7)	1,04 (0,52-1,67)	1,18 (0,84-1,61)
Nonacog beta pegol (Refixia®) (Novo Nordisk), 40 UI/kg (Media, CV)	93 (15)	115 (10)	0,4 (11)	0,019 (20)

*Calculada como (C_{máx} - valor basal de factor IX) dividida por la dosis en UI/kg, donde C_{máx} es la media máxima de factor IX tras la perfusión. bExpresada como UI·h/dl por UI/kg. cExpresada como UI·h/ml. dExpresada como UI/ml por UI/kg.

Tabla 9. Comparativa de parámetros farmacocinéticos de los diferentes concentrados de factor IX recombinante

3.13.- TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA CON INHIBIDORES: AGENTES BYPASS

Una complicación asociada al tratamiento sustitutivo de la hemofilia congénita es el desarrollo de inhibidores. Se trata de anticuerpos alogénicos que neutralizan la función coagulante del *FVIII* o del *FIX* administrados de forma exógena. Estos aparecen en aproximadamente el 15-35% de los pacientes con *HA* (inhibidores frente al *FVIII*) y entre el 1-4% de los pacientes con *HB* (inhibidores frente al *FIX*).

La aparición de altos títulos de inhibidores (>5 unidades *Bethesda*, UB) complica el manejo de esta patología debido a una falta de respuesta al tratamiento estándar con reposición de factor. En estos casos, un sangrado puede tener consecuencias mucho más graves e incluso amenazar la vida del paciente, ya que este se encuentra sin cobertura hemostática. El enfoque terapéutico de esta complicación es doble:

- **Erradicación del inhibidor:** se trata de intentar disminuir e idealmente hacer desaparecer la presencia del inhibidor mediante el proceso de inducción a la inmunotolerancia (*ITI*). Esto se consigue con la administración repetida de altas dosis de *FVIII* o *FIX*, varios días a la semana, durante un periodo de tiempo que puede oscilar desde unos meses hasta 2 o más años. Aunque actualmente es la única estrategia terapéutica disponible para erradicar inhibidores persistentes del *FVIII*, la *ITI* fracasa en un número considerado de pacientes y no está disponible en todo el mundo debido a su elevado coste.
- **Terapia hemostática:** el tratamiento con *FVIII* o *FIX* en estos pacientes con altos títulos de inhibidor no proporciona cobertura hemostática. Esta falta de respuesta ha motivado la búsqueda de formas alternativas de concentrados de coagulación, conocidos como los agentes bypass, de los que el único representante de origen recombinante es el factor VII activado (*rFVIIa*, **Novoseven**®) y el único de origen plasmático es el concentrado complejo de protrombina activada

(CCPa-dp, FEIBA®). Los dos han demostrado un control en los episodios de sangrados de aproximadamente el 80%. Sin embargo, la eficacia de estos dos agentes no se puede equiparar a la obtenida en el tratamiento con FVIII en pacientes con HA severa sin presencia de inhibidor. Las características de ambos se muestran en la **tabla 10**.

Agente	rFVIIa (NOVOSEVEN®)	CCPa (FEIBA®)
Indicaciones	A demanda	A demanda y profilaxis
Obtención	Recombinante	Derivado plasmático
Eficacia (estudio FENOC)	10 pacientes respondieron mejor a Novoseven® 78,7 % reportan efectividad	19 pacientes respondieron mejor a FEIBA® 80,9 % reportan efectividad
Monitorización	TEG	TGT
Uso concomitante de otros fármacos	Valorar con cautela el uso con antifibrinolíticos	Contraindicado el uso con antifibrinolíticos
Seguridad	Casos de coagulación intravascular diseminada (CID) e infarto de miocardio	Contraindicado en trombosis, embolia y CID Respuesta de memoria Riesgo de transmisión de agentes infecciosos
Farmacocinética	Vida media: 2,3-2,7 h	Vida media: 4-7 h
Tiempo/volumen de infusión	2-5 minutos/2-3ml	25-50 minutos/ 20 ml por cada vial de 50 UI
Hemofilia B y reacciones alérgicas	Agente bypass de primera elección	Tratamiento alternativo

Tabla 10. Comparación agentes bypass

La aparición de reacciones alérgicas en relación con el tratamiento con FIX y la aparición del inhibidor son unas características especiales de la HB. A diferencia del CCPa, el rFVIIa no contiene FIX en su formulación, por lo que no produce un aumento en los niveles del inhibidor mediados por una respuesta anamnésica. Por eso, el rFVIIa es el agente bypass de primera elección en los pacientes con HB que han presentado reacciones alérgicas.

3.14.- NUEVOS TRATAMIENTOS

En los últimos años, la investigación está siendo muy activa en el campo de la hemofilia. De hecho, al número creciente de factores de coagulación de vida media extendida que han permitido una mejor conveniencia de tratamiento, al reducir las infusiones necesarias para conseguir un efecto clínico, se unen nuevas aproximaciones terapéuticas.

Muy recientemente ha sido comercializado **Emicizumab (Hemlibra®)**, un anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado que se une al *FIXa* y *FX*, imitando la acción del *FVIII* y activando la cascada de coagulación en pacientes con *HA* (figura 3). Al no tener una estructura relacionada con el *FVIII* ni una secuencia homóloga a este, no induce ni aumenta el desarrollo de inhibidores contra el factor VIII.

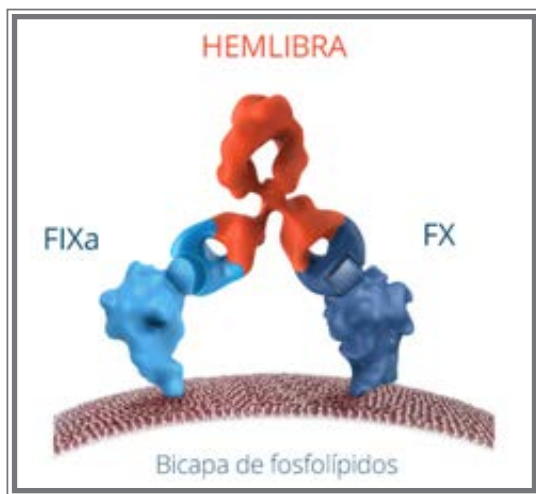


Figura 3. Emicizumab unido al factor Xa y X

semanas (dosis de carga), seguida de una dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg una vez a la semana, 3 mg/kg cada dos semanas o 6 mg/Kg cada cuatro semana.

Emicizumab se autorizó inicialmente para profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes con *HA* que presentan inhibidores del factor VIII en todos los grupos de edad, y desde el 1 de abril de 2020 está autorizado también en pacientes con hemofilia A grave sin inhibidores del factor VIII. Se administra por vía subcutánea y la dosis recomendada es de 3 mg/kg, una vez por semana durante las 4 primeras

Así, *Emicizumab* se posiciona como una alternativa terapéutica de primera línea a los agentes bypass para la profilaxis de los sangra-

dos en pacientes con *HA* y con desarrollo de inhibidores con título elevado (≥ 5 unidades *Bethesda*/ml). Su empleo en pacientes sin inhibidores todavía no está estandarizado, pese a que es una buena opción de tratamiento en pacientes pediátricos recién diagnosticados acompañados de dosis bajas semanales de *FVIII* para tolerización durante las primeras 50 dosis.

Además, *Emicizumab* es el primer tratamiento subcutáneo autorizado por la E.M.A. para la *HA*, con una administración semanal, quincenal o mensual, lo cual supone una ventaja sobre todo en pacientes de menor edad, evitando los inconvenientes de la vía intravenosa y facilitando su manejo por los propios pacientes.

Se han establecido que concentraciones plasmáticas valle superiores a 50 mcg/mL son suficientes para que el tratamiento sea efectivo, aunque debido a su farmacocinética lineal, en la práctica clínica no se están realizando estas determinaciones, y la elección del intervalo se establece en función de las pruebas de laboratorio y la clínica del paciente.

Emicizumab inaugura una nueva generación de productos basados en el empleo de **anticuerpos monoclonales, inhibidores o reguladores de la coagulación**, con una eficacia notable y un adecuado perfil de seguridad. Estos productos tienen la indudable ventaja de ser administrados por vía subcutánea y en intervalos muy prolongados, incluso mensualmente. Así, encontramos varios ensayos clínicos en fase 2 y 3 con distintos anticuerpos inhibidores del *TFPI* (inhibidor de la vía del factor tisular), con potencial utilidad en *HA* y *HB*, con y sin inhibidores. El mismo objetivo terapéutico persigue fitusiran, un innovador fármaco constituido por un RNA de interferencia, que bloquea la síntesis proteica de la antitrombina, también en fase 3, o desarrollos más precoces de anticuerpos inhibidores de antitrombina, proteína C o proteína S. La investigación y experimentación no acaba ahí, sino que también se dirige, entre otros, a la preparación de moléculas modificadas de *FVII* activado y Factor X activado dotados de un perfil de vida media extendida, con potencial utilidad en cualquier coagulopatía hemorrágica.

Finalmente, pero no por último, se encuentra la **terapia génica**.

Desde las primeras publicaciones en *New England Journal of Medicine* hace unos 10 años, el progreso ha sido sorprendente, y más de 20 ensayos clínicos diferentes evalúan en la actualidad el uso de vectores adenovirales (AAV) para la transfección de genoma codificante de *FVIII* y *FIX* en los hepatocitos del paciente tratado. La técnica tiene varias limitaciones, principalmente la inflamación hepática dependiente de la dosis, y de ésta a su vez depende también el resultado de expresión de *FVIII* o *FIX*. Con todo ello, los resultados preliminares son realmente esperanzadores, tanto como las expectativas depositadas en estudios preclínicos de edición génica con *CRISPR-Cas9* en modelos murinos que han mostrado excelentes resultados.

En definitiva, la expansión de nuevas terapias para la hemofilia puede ser clasificada como asombrosa. Las nuevas tecnologías están tomando el relevo a la terapia sustitutiva, y en breve plazo las opciones de tratamiento serán numerosas. Será el momento de analizar las consecuencias a largo plazo, no sólo clínicas, sino también respecto a la posibilidad de acceso y su sostenibilidad, y en donde el análisis farmacoeconómico tendrá también un espacio muy relevante.

4.- PARTICIPACIÓN DEL SERVICIO DE FARMACIA EL HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE EN LA GESTIÓN DEL PROCESO FARMACOTERAPÉUTICO DEL PACIENTE HEMOFÍLICO

El abordaje del proceso farmacoterapéutico en el paciente hemofílico es complejo, y necesita de una colaboración máxima entre la Unidad de Hemostasia y Trombosis y el Servicio de Farmacia. Esta colaboración multidisciplinar es, en realidad, un compromiso de todo el equipo multidisciplinar, para ofrecer al paciente una atención integral y coordinada, con la finalidad de alcanzar el máximo beneficio individual del tratamiento.

Los subprocesos que se incluyen de forma específica en el proceso farmacoterapéutico del paciente hemofílico son:

- A. Evaluación y selección de los medicamentos que son aprobados para su utilización en nuestro ámbito sanitario a través de la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT).
- B. Gestión de la adquisición, distribución de los hemoderivados en el hospital y proceso de investigación clínica
- C. Dispensación de los factores de coagulación a través de la Unidad de Atención farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE)
- D. Seguimiento de los pacientes hemofílicos
- E. Monitorización farmacocinética en la hemofilia A y B

4.1. EVALUACIÓN Y SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS A TRAVÉS DE LA CFT

De acuerdo con la OMS, la selección de medicamentos es un *“proceso continuo, multidisciplinario y participativo que debe desarrollarse basado en la eficacia, seguridad, calidad y coste de los medicamentos, a fin de asegurar el uso racional de los mismos”*.

Una adecuada y racional selección de medicamentos, se considera en la actualidad absolutamente necesaria debido a la gran amplitud del mercado farmacéutico y a la subsiguiente necesidad de reducir a un número apropiado los medicamentos disponibles en el hospital. Por ello, la figura del farmacéutico de hospital como promotor del proceso de selección de medicamentos en este ámbito, está bien establecida y especialmente ligada a la CFT.

La CFT, una de las comisiones clínicas hospitalarias de mayor relevancia, es un órgano de asesoramiento, consulta, coordinación e información relacionada con los medicamentos en el hospital. Tiene como principal función la selección de medicamentos que deberán conformar la **Guía Farmacoterapéutica (GFT)** del hospital. Asimismo, debe constituirse como una asesoría que, tanto de forma pasiva (respuesta a solicitudes de inclusión/exclusión de medicamentos de la GFT) como de forma activa (criterios explícitos de utilización de medicamentos; boletines de difusión periódica sobre información de medicamentos) su objetivo sea incrementar la calidad del uso de los medicamentos y el conocimiento de estos por parte de los profesionales sanitarios de un centro hospitalario. La CFT se considera una comisión asesora de la Dirección de hospital. En algunas autonomías como la Comunidad Valenciana, son consideradas vinculantes para la Dirección en lo referente a la selección, adquisición y distribución de medicamentos, si bien la Dirección del hospital debe estar debidamente representada en la CFT.

En el momento en el que el fármaco forma parte de la GFT del hospital, el médico puede prescribir el fármaco y las subsiguientes fases del proceso farmacoterapéutico se suceden. En la **tabla 11** se detallan los medicamentos disponibles para el tratamiento de los pacientes con *HA* y *HB*.

FACTORES DE COAGULACIÓN INCLUIDOS EN LA GFT DEL HUP LA FE	
ADVATE®	Factor VIII de la coagulación
ADYNOVI®	Rurioctocog alfa pegol
AFSTYLA®	Lonoctocog alfa
ANBINEX®	Antitrombina III
ALPROLIX®	Eftrenonacog alfa
BENEFIX®	Nonacog alfa
CLUVOT®	Factor XIII de la coagulación
ELOCTA®	Efmoroctocog alfa
ESPEROCT®	Turoctocog alfa pegol
FACTOR IX GRIFOLS®	Factor IX de la coagulación
FANHDI®	Factor Von Willebrand y factor VIII de la coagulación en combinación
FEIBA®	Complejo coagulante antiinhibidor
HAEMATE P®	Factor Von Willebrand y factor VIII de la coagulación en combinación
HEMLIBRA®	Emicizumab
IDELVION®	Albutrepenonacog alfa
JIVI®	Factor VIII de la coagulación
KOVALTRY®	Factor VIII de la coagulación
NOVOEIGHT®	Factor VIII de la coagulación
NOVOSEVEN®	Eptacog alfa (activado)
NUWIQ®	Simoctocog
OCTANATE®	Factor VIII de la coagulación
PROTHROMPLEX®	Factores de la coagulación IX, II, VII y X en combinación
REFACTO®	Factor VIII de la coagulación

Tabla 11. Factores de coagulación incluidos en la GFT del HUP La Fe

Sin embargo, el paciente puede tener acceso a medicamentos antes de estar incluidos en la GFT. Sería el caso de los medicamentos en ensayo clínico (EC). Concretamente la gestión de los medicamentos sometidos a EC supone una elevada carga de trabajo en nuestro

hospital, que ha requerido de la implantación de nuevas tecnologías para afrontar de forma segura el proceso farmacoterapéutico. En este marco, el **HUP La Fe** dispone desde 2010, de una aplicación informática, para la gestión informatizada e integral de los EC. El software desarrollado por el Servicio de Farmacia (PK-Ensayos) se encuentra comercializado e instalado en otros Servicios de Farmacia de ámbito nacional. Este sistema se complementa con los sistemas de prescripción informatizados, que son otra herramienta para mejorar la calidad y seguridad reduciendo los errores de medicación.

En nuestro centro, 752 EC estuvieron activos durante 2019 y supusieron 8.407 dispensaciones/preparaciones para 1.115 pacientes diferentes. De ellos, 13 pacientes eran hemofílicos que pertenecían a alguno de los 17 EC activos de hemofilia. Cabe destacar también el hecho de que los pacientes hemofílicos que se encuentran incluidos en EC, no sólo tienen acceso inmediato a nuevas terapias, sino también generan ahorros en la adquisición de factores de coagulación, dado que la medicación la aporta el promotor. Así en 2018, los 17 pacientes hemofílicos que estuvieron incluidos en los EC generaron un ahorro de 3.744.249€, estimación del consumo directo evitado, sin tener en cuenta los costes añadidos de otros tratamientos y los costes de las complicaciones (sangrados intercurrentes, consumo de antibióticos-antifúngicos, etc.).

4.2. GESTIÓN DE LA ADQUISICIÓN Y LA DISTRIBUCIÓN DE HEMODERIVADOS EN EL HOSPITAL

Es función del Servicio de Farmacia, tal y como establece la *Ley de Ordenación Farmacéutica de la Comunidad Valenciana* en su artículo 45 1b, garantizar la disponibilidad de los medicamentos más adecuados a las necesidades de los pacientes que dependen del hospital, en el momento deseado, en la cantidad deseada y asegurando la calidad de los mismos en el momento de ser utilizados, todo ello aplicando criterios técnicos-farmacéuticos y de eficiencia a los principios fundamentales de la gestión económica.

En la **Unidad de Gestión de Farmacia** (UFG Lógico) de nuestro hospital, es donde se organiza la adquisición, recepción, almacenamiento, acondicionamiento y distribución de los medicamentos en todo el hospital. La gestión y aprovisionamiento de medicamentos, posee una enorme complejidad en sus circuitos, ya que participan diferentes profesionales, existen diferentes modalidades de compras y, a su vez, hay una variabilidad en los procedimientos en el control de stocks e inventarios.

Así, el Servicio de Farmacia debe adquirir y suministrar los factores de coagulación seleccionados por el proceso multidisciplinar de selección de medicamentos, asumiendo la responsabilidad de su calidad, cobertura de las necesidades, almacenamiento, periodo de validez, conservación, custodia, distribución y dispensación. Concretamente en 2019, el Servicio de Farmacia del HUP La Fe adquirió factores de coagulación para los pacientes hemofílicos por un importe de 12.281.271€, lo que supuso un 7,83% respecto al gasto farmacéutico total de nuestro hospital. En la **figura 4**, se muestra la evolución del gasto en factores de coagulación a lo largo de los años. En los últimos 3 años, hemos observado un significativo descenso, tanto en el gasto en factores de coagulación, como en el porcentaje respecto al gasto total, posiblemente relacionado con varias posibles causas: empleo de la profilaxis PK-guiada, acceso a EC de terapias innovadoras (por ejemplo el uso de emicizumab en pacientes con inhibidores), o la reducción en los precios con la entrada de los factores EHL.

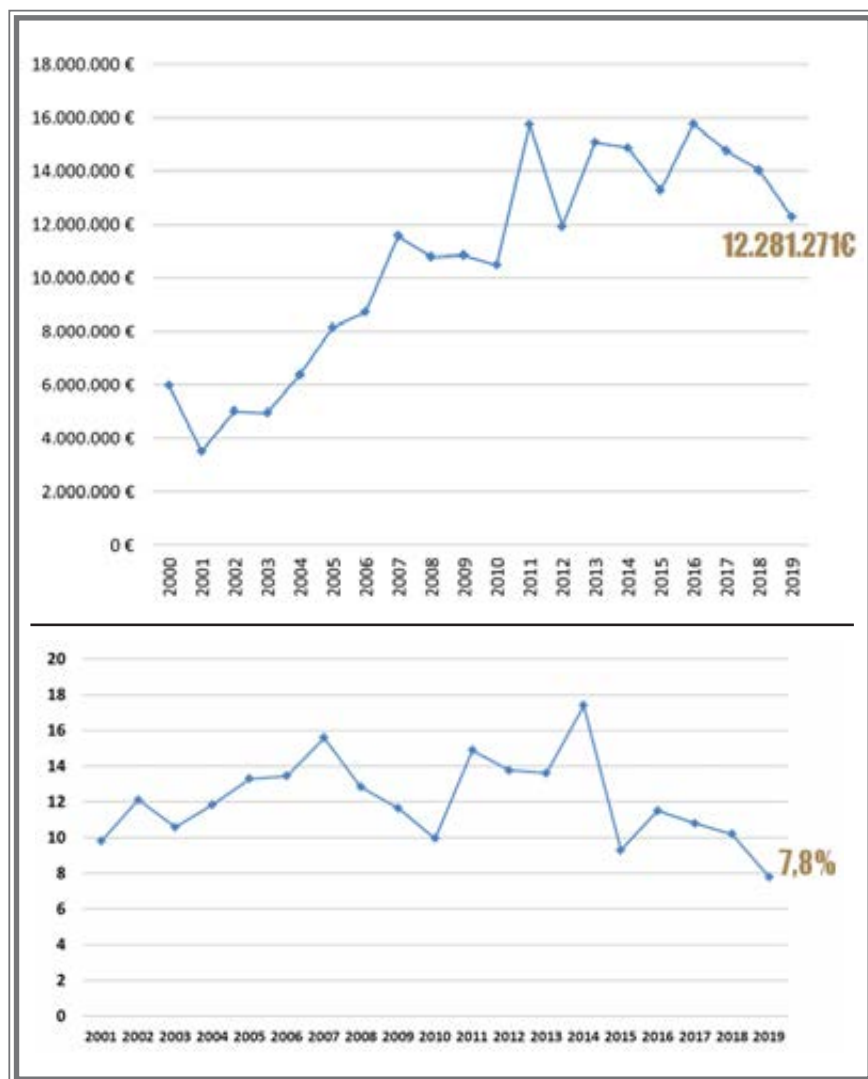


Figura 4. Evolución de las adquisiciones y evolución del % de adquisiciones de factores de coagulación sobre el total de medicamentos en el HUP La Fe

4.3. DISPENSACIÓN DE LOS FACTORES DE COAGULACIÓN A TRAVÉS DE LA UNIDAD DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA A PACIENTES EXTERNOS (UFPE)

Las UFPE asumen como actividad principal la atención farmacéutica a los pacientes de su ámbito de referencia que, no estando hospitalizados, requieran una particular vigilancia, supervisión y control en el campo de la atención sanitaria especializada.

En la **figura 5** se describen las diferentes funciones que se realizan en la UFPE de nuestro hospital destacando: la dispensación, el seguimiento farmacoterapéutico, la información y educación al paciente y la participación y coordinación del equipo asistencial.



Figura 5. Funciones del Farmacéutico en la UFPE del Hospital Universitari i Politècnic La Fe

Concretamente, los pacientes hemofílicos requieren para el tratamiento y profilaxis de sus hemorragias factores de coagulación, medicamentos considerados de uso hospitalario que requieren ser dispensados en las UFPE. Así, en el pasado año 2019 se dispensaron en nuestro hospital factores de coagulación a 128 pacientes, apenas un

1,04% del total de pacientes atendidos desde la UFPE, pero con una gran complejidad e impacto presupuestario. Así mismo, además de la complejidad técnico-específica de los hemoderivados, en su dispensación a los pacientes hemofílicos, es un requisito legal garantizar la trazabilidad individual de los preparados que son administrados a los pacientes.

En la Comunidad Valenciana, la mayoría de las dispensaciones de factores de coagulación están centralizadas en nuestro centro, lo que implica que los pacientes hemofílicos tienen que realizar visitas frecuentes al hospital y recorrer largas distancias en algunos casos. Los sistemas sanitarios incluyen entre sus programas de salud el desarrollo de servicios que sean accesibles y próximos al domicilio de los pacientes. Para la consecución de este objetivo, una de las estrategias que se ha propuesto es la dispensación a domicilio, muy desarrollada en otros países como Reino Unido, pero relativamente nueva en España.

DISPENSACIÓN A DOMICILIO

En diciembre de 2011, desde la UFPE del Servicio de Farmacia se estableció una colaboración con la **asociación de pacientes hemofílicos de la Comunidad Valenciana (ASHECOVA)** para desarrollar conjuntamente un programa de dispensación a domicilio, que facilitara a los pacientes hemofílicos un acceso más cómodo a sus tratamientos que la dispensación hospitalaria estándar. El proceso de dispensación domiciliaria sigue el siguiente esquema (figura 6):

1. Cada paciente incluido en el programa autoriza individualmente la dispensación delegada de su tratamiento.
2. A través de un software específico desarrollado por ASHECOVA (**Transmedic®**) se comunican las necesidades de medicación de cada paciente. Las dispensaciones se realizan 1 vez al mes salvo excepciones y se incluyen además de los factores de coagulación, el resto de medicamentos de uso hospitalario, como la medicación antiretroviral para *VIH* y hepatitis C.
3. La UFPE prepara por adelantado las dispensaciones, lo que permite realizar una validación de la prescripción y una aten-

ción farmacéutica más precisa que incluye: si hay cambios en la dosis o frecuencia, revisar la historia clínica, los registros previos de dispensación, asegurar la trazabilidad del proceso y que se mantenga la cadena de frío. Se registra la dispensación en el software de la UFPE y se prepara la medicación de forma anticipada. Todo ello además puede realizarse, sin aumentar los tiempos de espera de la dispensación al realizarse por adelantado.

4. Un miembro autorizado de ASHECOVA recoge el medicamento en la fecha acordada y lo entrega en el domicilio del paciente en condiciones óptimas y acreditadas.

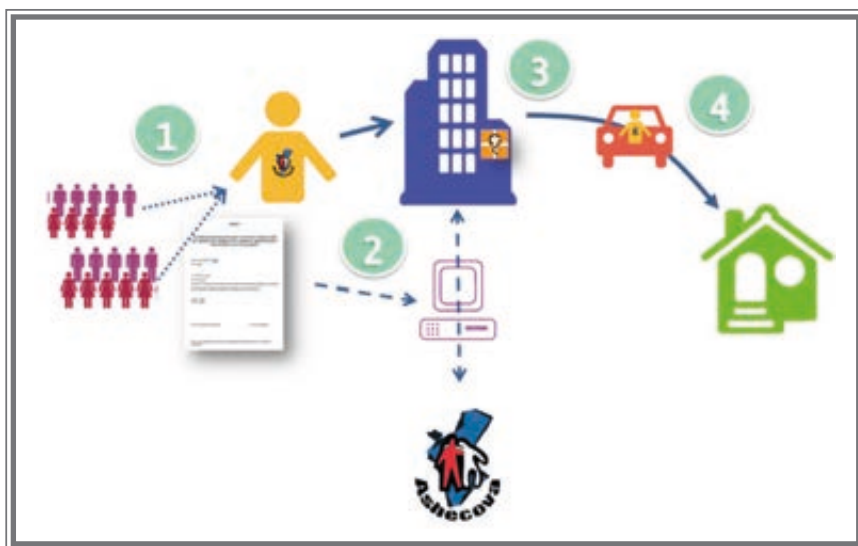


Figura 6. Proceso de dispensación domiciliar de factores de coagulación en pacientes hemofílicos: 1) Autorización de la dispensación delegada; 2) ASHECOVA comunica la medición necesaria para cada paciente; 3) La UFPE valida y prepara la dispensación; 4) Un miembro de ASHECOVA recoge la medicación del hospital y la lleva al domicilio del paciente.

Los criterios de inclusión de pacientes en el programa de dispensación domiciliar incluyen: pacientes tratados con factores de coagulación, pacientes con visitas médicas de rutina en nuestro hospital, pacientes con residencia en la Comunidad Valenciana, pacientes con largas distancias entre la dirección de residencia y el hospital, y pacientes con

problemas de movilidad.

En el periodo de 2011 a 2019 se incluyeron en el programa a 54 pacientes, 53 con hemofilia A y uno con hemofilia B. Se realizaron un total de 3.488 envíos a domicilio, correspondientes a 8.563 dispensaciones de medicación (figuras 7 y 8).

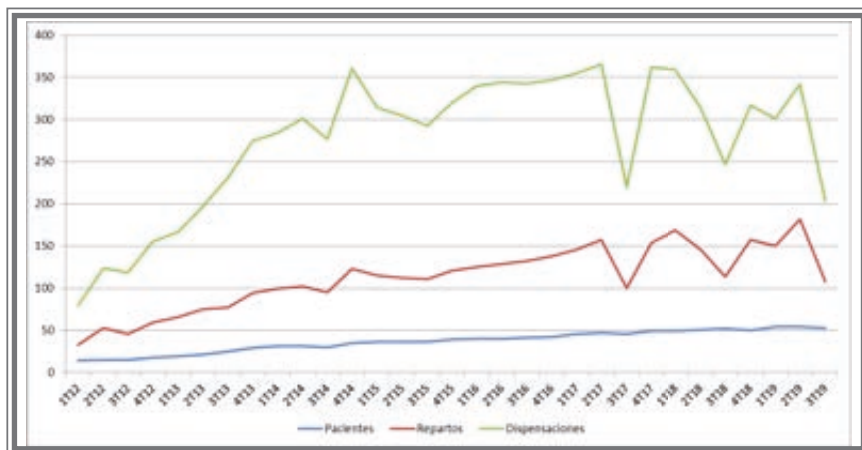
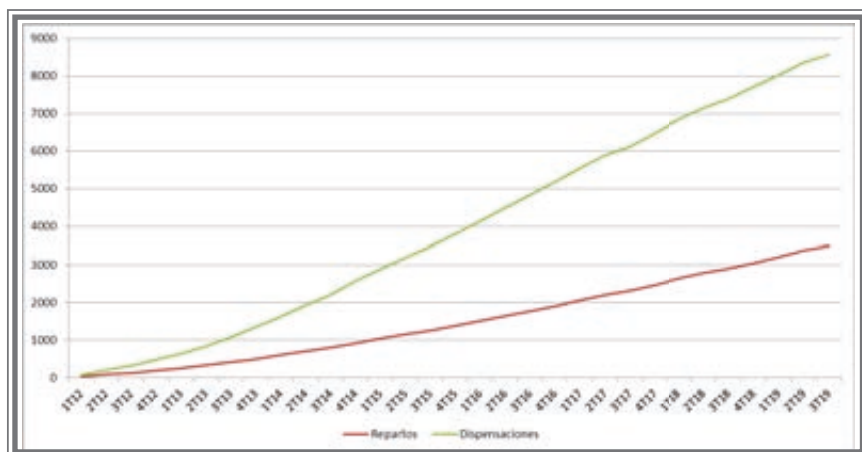


Figura 7. Número total trimestral de pacientes, repartos y dispensaciones del programa de dispensaciones a domicilio entre 2012 y 2019



Este sistema anualmente evitó 11,4 visitas a la UFPE de media para recoger medicación por paciente, lo que supuso una distancia media de 1.189,1 km y 15,8 h de viaje. En 19 pacientes (38,8%), el reparto a domicilio incluyó otros tratamientos de dispensación hospitalaria diferentes de los factores de coagulación, principalmente terapia antiretroviral para el VIH o la hepatitis C.

Para conocer el grado de satisfacción de los pacientes que participaban en el programa de dispensación domiciliaria en enero de 2017, realizamos una encuesta electrónica, con una participación alta del 86,4% de los encuestados. Los pacientes se mostraron satisfechos con la frecuencia y el horario de la entrega, la comunicación, la confidencialidad del sistema. Además, la comunicación con los profesionales de la salud y la atención farmacéutica no se vieron afectadas, sin incidencias relevantes o errores asociados a la dispensación. Los pacientes recomendarían este sistema a otros pacientes y su satisfacción general fue de 9,7. Además el 95% de los pacientes opinaba que este programa mejoraba la adherencia del tratamiento, aunque no se emplearon métodos objetivos para medir si realmente aumentó el grado de cumplimiento.

Los beneficios reportados por los pacientes con este sistema incluyeron: reducir el número de desplazamientos y visitas al hospital, reducir los tiempos de dispensación, evitar el ausentismo laboral o escolar y reducir el coste en desplazamientos.

El programa de dispensación domiciliaria garantiza la trazabilidad y seguimiento adecuado de los tratamientos y permite a la UFPE una atención farmacéutica adecuada, optimizando los horarios de trabajo y la gestión del stock. Además, el programa mejora la comodidad del paciente obteniendo la satisfacción completa de los mismos y favorece una mayor adherencia al tratamiento.

Recientemente hemos implementado el uso de aplicaciones móviles en hemofilia (**Haemoassist®**), lo que nos permite tener un registro en tiempo real de las infusiones, hemorragias y del stock. Sería adecuado en un futuro, poder ampliar el número de pacientes e intentar demostrar si este tipo de estrategias tienen impacto en las variables clínicas y la adherencia (medida a través de apps).

Parte de éxito de esta iniciativa se refleja en que este programa ha sido replicado con éxito en otros hospitales españoles en pacientes hemofílicos (Hospital Universitario Málaga y Hospital Vall d'Hebrón) o ha sido adaptado para otras patologías (esclerosis múltiple, Hospital Candelaria). También estamos trabajando en poder crear programas similares para otras enfermedades crónicas tratadas en hospitales de referencia, como enfermedades raras, fibrosis quística o algunos tipos de trasplantes, así como para patologías que suponen una elevada carga asistencial como el VIH.

A raíz de la pandemia COVID-19, con el auspicio de la **Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Conselleria de Sanidad de la Generalitat Valenciana**, se puso en marcha un sistema de atención farmacéutica telemática y entrega informada domiciliaria a través de una empresa de mensajería. Adicionalmente, se mantuvo un procedimiento de dispensación domiciliaria a pacientes hemofílicos, coordinado con una asociación de pacientes ASHECOVA, para realizar la dispensación domiciliaria del factor de coagulación y cualquier tratamiento de dispensación hospitalaria que tengan prescrito. Durante las primeras ocho semanas de confinamiento han sido atendidos 63 pacientes y se han realizado 139 consultas y 258 dispensaciones.

INFORMACIÓN Y EDUCACIÓN 2.0 A LOS PACIENTES

Desde la UFPE del HUP La Fe, se han puesto en marcha una serie de líneas de trabajo y una estrategia 2.0 que constituyen el proyecto que, de forma genérica, se ha denominado “**e-UFPE**”. Pretende ser un complemento a la cartera de servicios que la UFPE oferta de manera presencial y está dirigida a la población en general y a los pacientes en particular. La **Salud 2.0** es un concepto que defiende una visión integral e innovadora del modelo de sanidad. Requiere la creación de nuevos Sistemas de Información diseñados para interactuar de forma ágil, ubicua y sencilla, y pensados para ser usados por los profesionales sanitarios, los gestores y los ciudadanos. El concepto Salud 2.0 debe entenderse como un cambio en la cultura organizacional sustentado en una concepción horizontal y colaborativa, frente a la visión tradicional piramidal y jerarquizada. Las instituciones sanitarias pueden y deben aprovechar el potencial de cambio de este nuevo modelo de salud 2.0.

Por su parte, las nuevas tecnologías están haciendo que los ciudadanos sean dueños de la propia información que generan y aprecien por ellos mismos lo que pueden aportarles de valor añadido.

Es evidente que se están produciendo cambios significativos en el modo en que los profesionales sanitarios y los pacientes se comunican, se relacionan e interactúan. Y estos cambios están teniendo lugar gracias a las redes sociales (y otras herramientas 2.0) y a la tecnología móvil. En este nuevo modelo de interrelación, basado en compartir la información, aparece un tipo de pacientes más informados y empoderados que sin duda van a tener un mejor control de su enfermedad, con el consiguiente beneficio para ellos mismos y también para el sistema sanitario.

Muchas son las utilidades y los beneficios de la utilización de herramientas 2.0 en el ámbito de la UFPE, entre otras:

- Ampliación de las redes profesionales
- Proyectos colaborativos de investigación
- Reclutamiento de pacientes
- Incremento de las relaciones con los pacientes
- Incremento de las relaciones con otros servicios clínicos
- Actualización profesional
- Programas educacionales para pacientes
- Información sanitaria
- Proyectos docentes
- Difusión de noticias de interés
- Difusión y promoción de eventos
- Difusión de éxitos profesionales
- Feedback de los pacientes
- Mejora de la imagen profesional

En el ámbito 2.0, en la actualidad la UFPE del HUP La Fe dispone de una estrategia plenamente centrada en los ciudadanos y pacientes y consta de un blog, una página de Facebook, una cuenta en Twitter, canal de YouTube, una cuenta de Pinterest, un semanario digital y un portal para empoderamiento y formación de ciudadanos y pacientes en farmacoterapia y uso de los medicamentos (**eDruida**). En la **figura 9**, se muestra la cronología de la incorporación de cada uno de los recursos.



Figura 9. Recursos 2.0 implementados en el HUP La Fe

4.4. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES HEMOFÍLICOS

El farmacéutico de hospital, se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con la medicación (PRM) de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales sanitarios, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente.

Concretamente, en el paciente hemofílico, buscamos obtener un programa de dosificación eficiente, adaptado a las necesidades clínicas y las preferencias del paciente, junto con el empoderamiento progresivo del paciente, cada vez más implicado en la toma de decisiones compartida y el autocuidado. La monitorización en tiempo real del tratamiento y de la actividad física, nos va a ayudar a conocer las causas reales de los sangrados, para así poder actuar directamente sobre ellas y concienciar al paciente de la importancia del cumplimiento de las recomendaciones para alcanzar el objetivo de sangrado cero.

Para ello disponemos de Apps móviles de reciente introducción en el campo de la hemofilia, que permiten registrar las infusiones, los sangrados y medir el grado de cumplimiento. En diferentes congresos internacionales, se han presentado algunas experiencias de implementación de registros electrónicos empleando apps móviles, como alternativa a los registros de papel, aunque su beneficio clínico todavía es controvertido. En un estudio reciente realizado en España, el uso de la app "*Medtep Hemophilia*" al cabo de un año, obtuvo mejoras en la adherencia medida con la escala *VERITAS-Pro*, así como en la calidad de vida y la percepción de la enfermedad. Una revisión analizó diferentes experiencias de telemedicina que se están llevando a cabo en el campo de la hemofilia. Destaca un proyecto de telemedicina por videoconferencia en pacientes pediátricos con hemofilia grave, que demostró que ésta puede ser una vía de comunicación efectiva para el manejo precoz de los sangrados.

Respecto a los pacientes del HUP La Fe, la encuesta anteriormente citada, mostraba su interés en el uso de apps, como método de

elección en el registro de las infusiones frente a los registros en papel o a través de sistemas web. Las funciones que nuestros pacientes consideraban más útiles en una app específica para hemofilia, fueron los siguientes:

- Registro de las administraciones (92,1% de los pacientes)
- Comunicación directa con médicos (60,5% de pacientes)
- Estimación de los niveles de factor en cada momento (55,3% de los pacientes)
- Sistema de recordatorio para las administraciones (50,0% de los pacientes)
- Control del stock de factores de coagulación (44,7% de los pacientes)
- Registro fotográfico de hemorragias o hemartrosis (42,1% de los pacientes)
- Información sobre el tratamiento y la patología (39,5% de los pacientes)
- Registro de la actividad física (36,8% de pacientes)
- Consejos para un estilo de vida saludable (31,6% de los pacientes)
- Comunicación directa con la UFPE (28,9% de los pacientes)

En vista de los resultados, en nuestro hospital hemos implementado el empleo de diversas apps específicas de hemofilia para registrar infusiones y episodios de sangrado:

- **Haemoassist®**: esta aplicación, sirve como registro de las infusiones y los sangrados en pacientes con hemofilia A o B en tratamiento con cualquiera de los factores disponibles en el mercado. Su empleo es sencillo e intuitivo, e incluye la posibilidad de gestionar el stock, recordatorios de dosis, escanear códigos de barras, fotografiar las lesiones y localizarlas

en un mapa corporal. Sus principales ventajas son que permite acceder a los profesionales sanitarios autorizados a los registros del paciente a tiempo real y que incluye todos los FVIII y FIX.

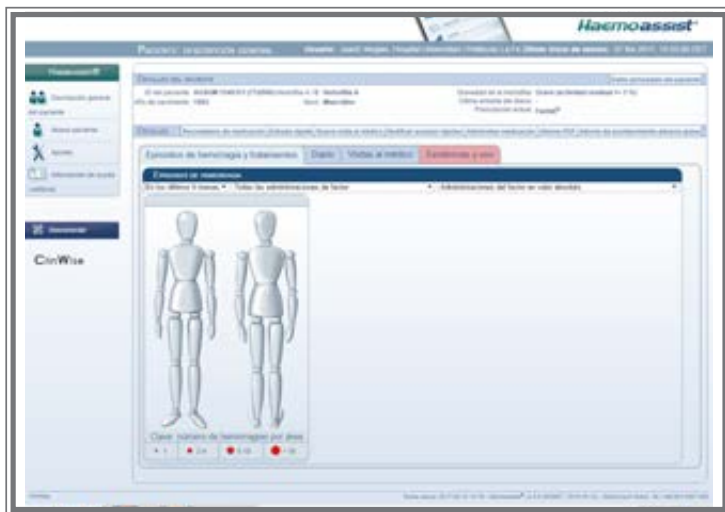


Figura 10. App Haemoassist®

- myPKFiT app®:** esta aplicación combina un sistema de registro de las infusiones y los sangrados con el perfil PK individual del paciente, calculado previamente con **myPKFiT®** en pacientes con hemofilia A, en profilaxis con **Advate®**, o con **Adynovi®** a partir de la versión 2.0. Esta app, permite conocer en todo momento el nivel estimado de **FVIII**, como si se tratara de una pila con tres colores en función del grado de protección: verde (protección alta), amarillo (protección media) y rojo (protección baja). De esta manera, permite que el paciente adapte su actividad física según el nivel de cobertura de **FVIII**. Su manejo es sencillo, y al igual que **Haemoassist®**, permite incluir recordatorios de dosis, fotografiar las

lesiones y localizarlas en un mapa corporal. Su principal ventaja es incorporar datos de PK para poder conocer el nivel de FVIII cuando se produce un sangrado, para así poder detectar su causa.

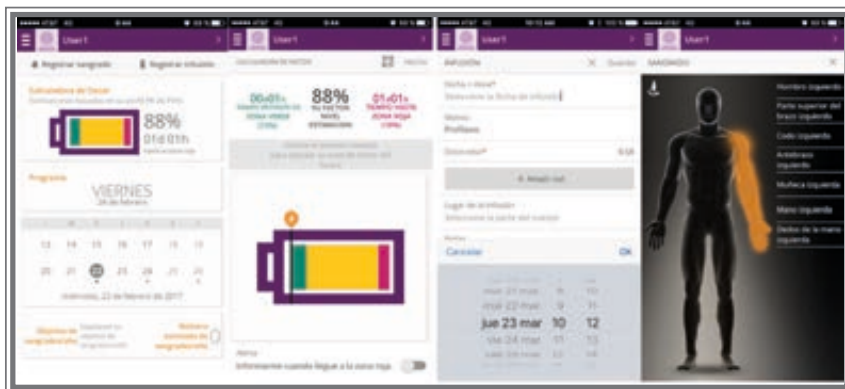


Figura 11. App myPKFiT®

- **myWAPPS®**: esta aplicación ,combina un sistema de registro de las infusiones con el perfil PK individual del paciente calculado previamente con WAPPS-Hemo® en pacientes con hemofilia A o B, en profilaxis con cualquier FVIII o FIX, incluidos los factores de vida media extendida (EHL). Su manejo es muy sencillo, y además permite visualizar los niveles de factor de tres maneras: curva de PK, batería y gráfico circular con el porcentaje.



Figura 12. App myWAPPS®

4.5. MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA APLICADA A LA HEMOFILIA A Y B

La incorporación de un fármaco al equipo multidisciplinar de coagulopatías congénitas surgió, ante la necesidad de la Unidad de Hemostasia y Trombosis de implementar la farmacocinética (PK), como herramienta clínica, en la toma de decisiones y seguimiento clínico del paciente, persiguiendo con ello, el uso racional de una medicación tan costosa como son los concentrados de factor VIII (FVIII).

La medicina personalizada, es una de las líneas de investigación más desarrolladas del Servicio de Farmacia, y la Unidad de Farmacocinética tiene una gran experiencia en este campo, monitorizando actualmente más de 30 fármacos en sangre y realizando más de 26.000 monitorizaciones al año.

4.5.1.- Justificación y objetivos del empleo de la pk en hemofilia

La farmacocinética es el estudio de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos por el organismo; es decir, la forma en que el organismo afecta al fármaco. Por tanto, es la ciencia que estudia la caracterización de la evolución temporal de las concentraciones de fármacos y sus metabolitos, en los diferentes fluidos y tejidos del organismo, así como las relaciones matemáticas entre el régimen de dosificación y las concentraciones plasmáticas resultantes.

La PK clínica es la aplicación de estos principios a la toma de decisiones farmacoterapéuticas, es decir, la optimización de la terapia farmacológica en un paciente individual, a partir de las concentraciones plasmáticas del fármaco, la situación clínica del paciente y los principios de PK y farmacodinámicos.

El conocimiento de estas variables nos permite diseñar regímenes posológicos para grupos específicos de pacientes, e individualizar el tratamiento en función de las características antropométricas y fisiopatológicas, por lo que se ha convertido en una herramienta fundamental en la medicina personalizada en diferentes patologías, ya que adecúa el fármaco a cada paciente con el fin de alcanzar la máxima eficacia y seguridad en los tratamientos. El estudio PK de un fármaco en una población específica, permite no solo cuantificar su variabilidad PK interindividual e intraindividual, sino también identificar los distintos orígenes de esa variabilidad.

Los criterios que justifican la monitorización PK del FVIII y el FIX son los siguientes:

- **Analíticos:** hay disponibilidad de una técnica analítica adecuada.
- **Farmacocinéticos:** existe una acusada variabilidad PK interindividual y se conocen los factores que afectan a la PK (edad, peso, grupo sanguíneo, etc.).
- **Farmacológicos:** disponemos de una respuesta medible de forma objetiva (ausencia o aparición de sangrados), así como de una relación entre la efectividad y las variables PK.
- **Clínicos:** existe un margen terapéutico definido (niveles valle objetivo), así como una utilidad clínica demostrada.

Los objetivos del empleo de la PK en pacientes con hemofilia incluyen:

- Conocer el perfil PK individual.
- Personalizar y optimizar la profilaxis en función de la PK.
- Mejorar el control de los sangrados y de la adherencia.
- Desarrollar modelos poblacionales.
- Mejorar la eficiencia del tratamiento (coste-efectividad).

4.5.2.- Farmacocinética individual y farmacocinética poblacional

La farmacocinética (PK) tradicional/individual estima los parámetros individuales a partir de los niveles del fármaco obtenidos en diferentes tiempos de muestreo, sin emplear modelos poblacionales. De acuerdo con las recomendaciones de la ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*), la medición de la PK individual de los FVIII y FIX ,requieren de 9-11 muestras en pacientes adultos (4 en la fase de distribución y 5-7 en la fase de eliminación) y de 5 muestras en

niños, tras período de lavado de al menos cinco $t_{1/2}$. Requiere además de un gran compromiso por parte del paciente y la familia, debido al gran número de muestras y al tiempo necesario, lo que hace que sea difícil de aplicar en la práctica clínica. Este tipo de estudios suelen limitarse a los ensayos clínicos, con grupos pequeños y homogéneos de pacientes hemofílicos.

El **análisis bayesiano** es un procedimiento estadístico para el ajuste de los datos de un paciente a un modelo propuesto. Utiliza la información experimental obtenida en el individuo (información individual) y la información conocida a priori sobre el comportamiento PK del fármaco en una población (información poblacional) con características fisiopatológicas similares a las del paciente. Si la información experimental individual es limitada, la influencia de los valores poblacionales es alta. En cambio, a medida que disponemos de más datos experimentales, la influencia poblacional se reduce. De esta manera, los modelos poblacionales farmacocinéticos estiman los parámetros individuales, sin medir en todos los tiempos que requería la PK tradicional.

Los modelos poblacionales se desarrollan empleando modelos de regresión no lineales de efectos mixtos, que tienen en cuenta tanto las covariables conocidas que afectan a la PK, responsables de la variabilidad predecible, como la variabilidad impredecible debida a variables desconocidas:

En el caso de los pacientes hemofílicos la variabilidad interindividual explica la mayor parte de la variabilidad impredecible, por tanto la dosificación guiada por PK es beneficiosa.

Esta posibilidad es la que observamos con los *FVIII* y *FIX*, en los que las diferencias entre pacientes son las que justifican la variabilidad PK.

Los primeros estudios en *HA*, demostraron una gran correlación entre las estimaciones de PK obtenidas con PK individual y farmacocinética poblacional empleando un número limitado de muestras. En el caso del *FIX*, la variabilidad interindividual, explica la mayor parte de la variabilidad impredecible, por lo que la dosificación guiada por PK, es beneficiosa. Los estudios que emplean farmacocinética poblacional pueden llevarse a cabo, no solo en grupos homogéneos, sino también

en grupos heterogéneos grandes que incluyan además de pacientes adultos, a niños, ancianos o pacientes críticos, lo que nos ayuda a entender mejor los determinantes de la variabilidad.

4.5.3.- Profilaxis individualizada

El perfil PK individual del *FVIII* y *FIX* varía considerablemente de un paciente a otro, y esto puede tener implicaciones clínicas significativas en el tratamiento. La individualización de la dosificación y la frecuencia de administración de la profilaxis, basada en el perfil PK individual, se considera cada vez más crucial para mantener los niveles plasmáticos óptimos de los factores, y en particular durante los momentos de mayor actividad física, que se asocian con mayor riesgo de hemorragia. Los beneficios de la profilaxis personalizada por PK se han estudiado sobretodo en *HA*, debido a que la $t_{1/2}$ del *FVIII* es mucho más corta que la del *FIX*. El conocimiento de la PK individual ayuda a alcanzar los niveles pico o *Cmax* ideales de *FVIII*, lo que permite reducir el riesgo de hemorragia relacionada con la actividad física repetitiva, mientras que al limitar los períodos de niveles plasmáticos de *FVIII* <1 UI/dl, disminuye la aparición de hemorragias espontáneas.

Otra estrategia que se ha propuesto es utilizar modelos de riesgo que puedan guiar a los médicos a ajustar el tratamiento y mejorar la seguridad del paciente en función del tipo de **actividad física**. De esta manera, se recomiendan diferentes valores valle objetivo en función del tipo de riesgo que conlleva la actividad física realizada. También se han desarrollado terapias de deporte adaptadas a pacientes hemofílicos que combinan actividades supervisadas y entrenamiento personal tras un periodo previo de aprendizaje. La experiencia de nuestro grupo de investigación en una pequeña cohorte de 7 pacientes con artropatía hemofílica, demostró que mediante la combinación de la monitorización de la actividad física con un “fitness-tracker” y la profilaxis guiada por PK, permitieron a estos pacientes estar físicamente activos con bajo riesgo de sangrado.

La **adherencia a los regímenes de profilaxis**, es otro factor específico del paciente que influye en los niveles plasmáticos de *FVIII* y *FIX* y el riesgo de hemorragia. Estamos promoviendo el uso de aplicaciones móviles (apps) como herramientas útiles para el control de la adherencia, el registro de la administración de *FVIII* o *FIX* en profilaxis, así como de los episodios hemorragia y su tratamiento a demanda.

Distintas “apps” se han desarrollado con estas finalidades, aunque actualmente sólo una de ellas es capaz de combinar el sistema de registro con el perfil PK individual del paciente (**myPKFIT app®**).

Recientemente, un consenso de expertos ha redefinido los niveles plasmáticos objetivo de *FVIII*. El clásico nivel objetivo del 1 UI/dl se sustituye por 8 niveles objetivo diferentes, y se definen además 28 escenarios en función de la edad, el estado articular, la actividad física, el fenotipo de sangrados o el tipo de cirugía. En la **figura 13** se recogen los 8 niveles y los 21 escenarios que consiguieron el suficiente consenso, así como las recomendaciones establecidas.



Figura 13. Niveles diana de *FVIII* en plasma y los distintos escenarios en los que se recomienda cada uno de los niveles objetivo

De esta manera, **teniendo en cuenta tanto los sangrados como los niveles valle** obtenidos se pueden diferenciar 4 tipos de pacientes, con diferentes necesidades y objetivos en la personalización del tratamiento (**figura 14**). En todos ellos juegan un papel clave la monitorización de la PK y la optimización de la profilaxis teniendo en cuenta la actividad física. En los casos de pacientes con fenotipos sangrantes y pacientes que padecen dolor crónico, son especialmente importantes las estrategias educativas, el acceso a fisioterapia, la ayuda psicológica y el soporte social, e intentar hacer partícipe al paciente en la toma de decisiones.

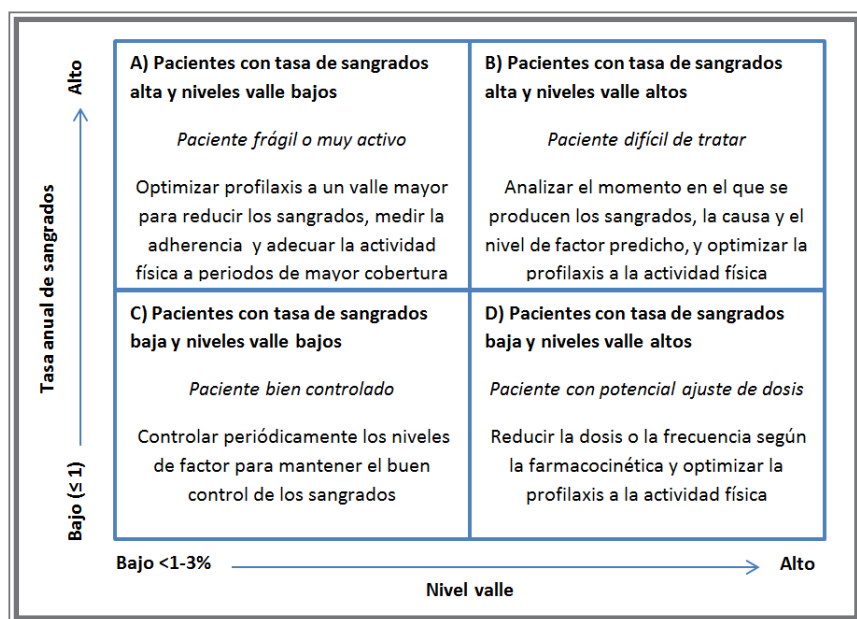


Figura 14. Tipos de pacientes y recomendaciones de individualización del tratamiento en función de la tasa de sangrados y los niveles valle obtenidos

Algunos de los **beneficios** que se han percibido con la **profilaxis personalizada** son:

- Mejor ajuste de la frecuencia de dosificación y el nivel valle objetivo.
- Mayor flexibilidad y variedad en los tiempos de toma de muestras.
- Detectar asociaciones entre la aparición de sangrados y los niveles de factor.
- Establecer recomendaciones de actividad física en función del grado de cobertura a lo largo de la semana, adaptándose al paciente.
- Reducción potencial en los costes generales del tratamiento.

Además, incluir las preferencias del paciente, es una de las claves para lograr la implementación de la profilaxis personalizada. Una encuesta reciente, mostró que el 84% de los pacientes aceptaron un cambio en la profilaxis guiada por PK ,cuando los profesionales de la salud le explicaron que podían obtener una reducción de la tasa de sangrados.

4.5.4.- Profilaxis centrada en el paciente

La “individualización” del tratamiento no incluye únicamente la PK y la actividad física, sino también la “profilaxis centrada en el paciente”. Un programa de dosificación eficiente, adaptado a las necesidades clínicas y las preferencias del paciente, junto con el empoderamiento progresivo del paciente, cada vez más implicado en la toma de decisiones compartida y el autocuidado, pueden minimizar de forma potencial los episodios hemorrágicos y sus complicaciones, sin un aumento descontrolado de los costes sanitarios. A diferencia de la “profilaxis individualizada”, que ya ha demostrado una mejora con respecto a la profilaxis estándar, la “profilaxis centrada en el paciente” integra los resultados en salud del paciente y permite adaptar la terapia de forma continua y flexible a través de la autogestión del paciente. Además, es crucial que al paciente se le proporcione información detallada del tratamiento y de

la patología, para que la responsabilidad del éxito del tratamiento recaiga tanto el paciente, como en los profesionales sanitarios implicados.

Como ya hemos indicado antes al hablar de la adherencia, cada vez promovemos más el empleo de los resultados en salud reportados por los pacientes, también conocidos como “*patient reported outcomes*” (*PROs*). Entendemos por *PROs* los resultados evaluados directamente por el paciente, relacionados con su percepción de la enfermedad o del tratamiento, incluyendo la adherencia, la calidad de vida, el estado de salud y la satisfacción. En esta nueva concepción de la profilaxis centrada en el paciente, los *PROs*, proporcionan información complementaria sobre eficacia y seguridad del tratamiento, evitan el sesgo de interpretación de los profesionales sanitarios, mejoran la tasa de respuesta de los cuestionarios e informan sobre múltiples dominios importantes para la evaluación de una intervención o del impacto de la enfermedad.

La personalización del tratamiento centrada en el paciente, ya no sólo incluye los aspectos clínicos, sino que ha de tener en cuenta otras variables:

1. El estilo de vida del paciente.
2. El tipo, la intensidad y la frecuencia de actividad física, así como los riesgos de sangrado asociados.
3. El entorno psicosocial y la red de apoyo del paciente y de la familia.
4. Los recursos financieros disponibles.

Teniendo en cuenta estas variables, podemos desarrollar un nuevo modelo innovador de profilaxis individualizada centrada en el paciente (**figura 15**). Este modelo consta de tres pilares fundamentales como son: la medicina personalizada, la integración de la recopilación de datos del mundo real o “*real world data*” y el empoderamiento del paciente.

Los beneficios que se esperan con este modelo son, tanto una mejora de los resultados clínicos, como económicos. Dado que la terapia sustitutiva es uno de los tratamientos más costosos para el Sistema

Nacional de Salud, y que disponemos de nuevas herramientas que permiten medir los resultados en salud a tiempo real, podremos promover nuevas vías de financiación, como el pago por resultados o los acuerdos de riesgo compartido.

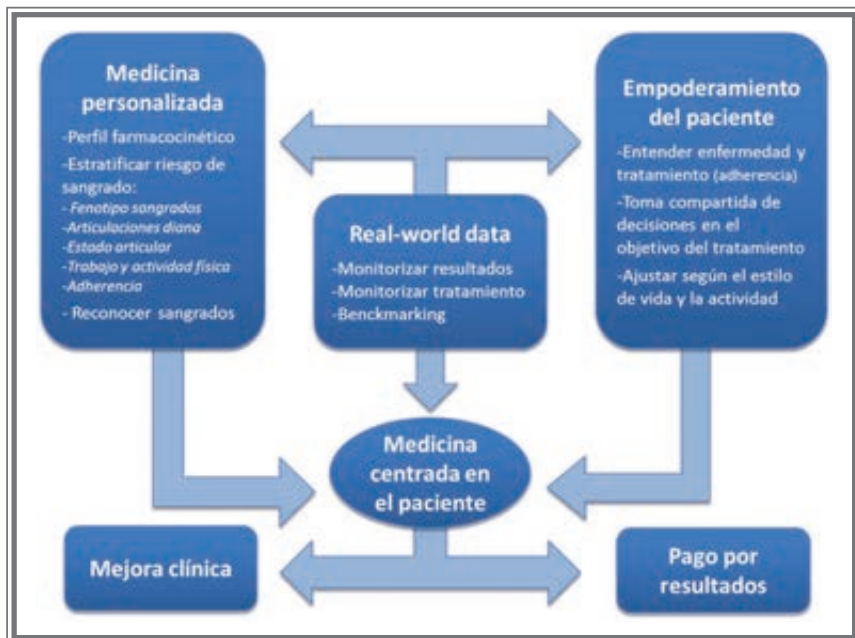


Figura 15. Modelo innovador de profilaxis individualizada incluyendo al paciente hemofílico en el centro del sistema

4.5.5.- Principios de la profilaxis centrada en el paciente guiada por PK

En los últimos años, gracias a los modelos desarrollados por Björkman, se ha promovido el empleo de la profilaxis guiada por PK sobretudo en pacientes con HA. Consiste, en la individualización de la posología de la profilaxis basada en el perfil PK individual, para mantener los niveles plasmáticos adecuados, que eviten la aparición de sangrados espontáneos y permitan adaptar las infusiones a los momentos de mayor actividad física. Hay que tener en cuenta que, la relación clara que existe entre los niveles de bajos *FVIII* y la aparición de sangrados,

no es tan evidente con el *FIX*, por ello el empleo de la profilaxis PK-guiada en pacientes con *HB* todavía no es el estándar de tratamiento.

Concretamente, los parámetros, PK que nos interesa controlar en los pacientes con hemofilia son (figura 16):

- $t_{1/2}$: los pacientes con $t_{1/2}$ corta están expuestos a mayores periodos con niveles plasmáticos < 1 UI/dl, lo que aumenta el riesgo sangrado.
- **Cmax o nivel pico**: previene frente a sangrados traumáticos o relacionados con el ejercicio.
- **Concentración mínima (Cmin) o nivel valle**: previene frente a sangrados espontáneos.
- **AUC**: previene frente a sangrados subclínicos y permite maximizar la ventana de protección.

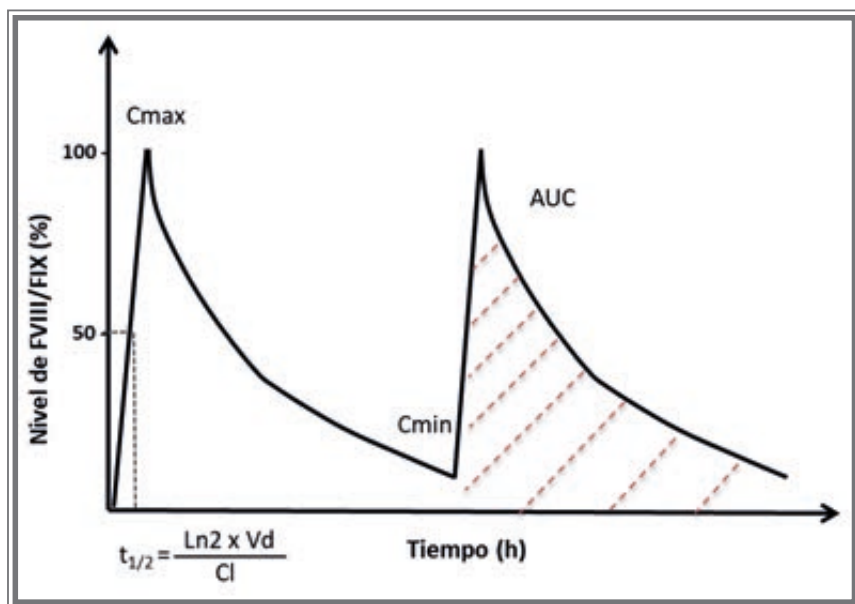


Figura 16. Descripción de los parámetros farmacocinéticos aplicada a la hemofilia

4.5.6.- Herramientas basadas en farmacocinética poblacional disponibles en hemofilia

Durante años se han realizado diferentes aproximaciones empleando modelos bayesianos que permitieran estimar la PK con un número menor de muestras que las recomendadas por la ISTH. Vamos a describir brevemente las empleadas en *HA* y *HB* en nuestro ámbito.

NONMEM®

Esta herramienta emplea la regresión no lineal de efectos mixtos para permitir el modelaje PK y farmacodinámico poblacional. Se considera el gold standard para la caracterización de la PK de nuevos fármacos y en la investigación. No es una herramienta específica del *FVIII* o el *FIX*, pero se ha empleado para obtener sus valores poblacionales. Además, **NONMEM®** se ha usado como base para el desarrollo programas específicos para hemofilia, como **WAPPS Hemo®**. Su principal ventaja es su gran versatilidad, ya que permite ensayar diferentes modelos compartimentales y no compartimentales, y es válido para cualquier factor de coagulación, incluidos los EHL. El inconveniente es que su empleo es muy complejo.

myPKFiT®

Es una aplicación médica online destinada a utilizarse para crear perfiles PK individuales y calcular el régimen de dosificación de *FVIII* más apropiado (myPKFiT®, Baxalta®, www1.myPKFiT.com, **figura 17**), herramienta validada que obtuvo el Marcado CE como producto sanitario de clase I. Sólo puede emplearse en pacientes con *HA*, en profilaxis con los medicamentos **Advate®** o **Adynovi®** (a partir de la versión 3.0, sólo disponible para pacientes a partir de 12 años).

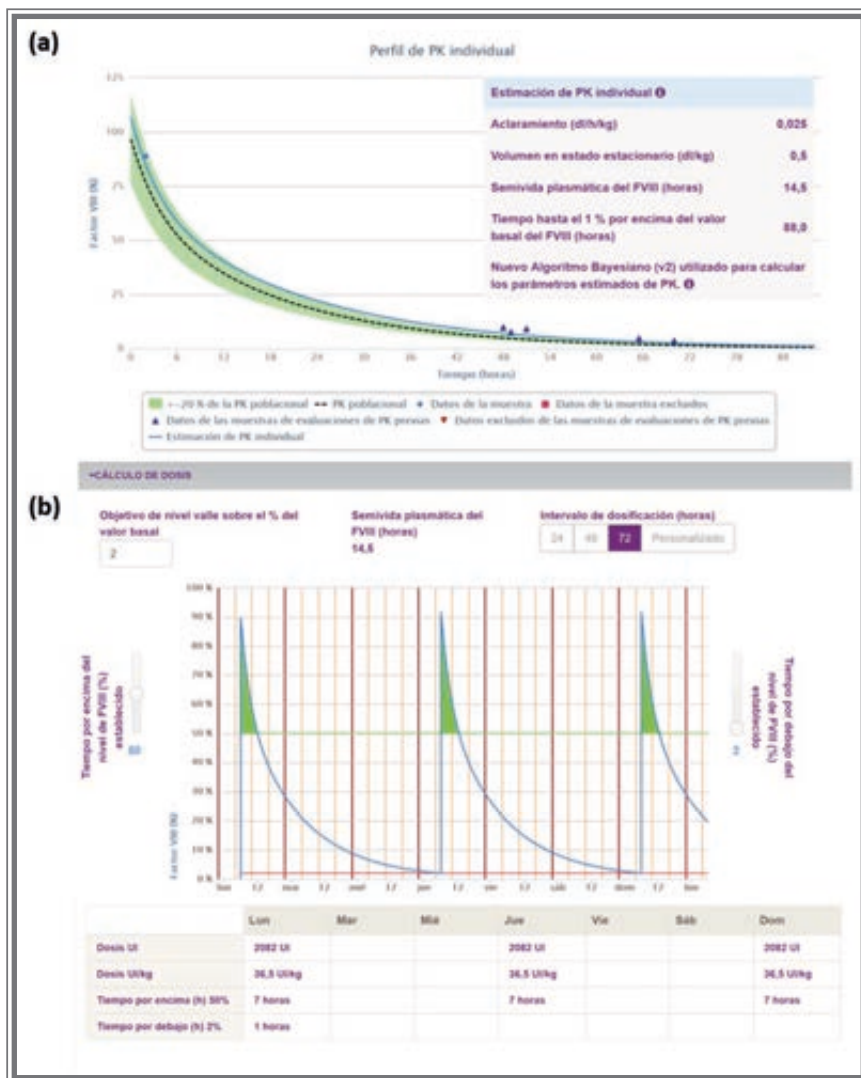


Figura 17. Ejemplo de (a) estimación la curva y de los parámetros farmacocinéticos con myPKFit®; y (b) del cálculo de dosis con myPKFit®

Este programa requiere sólo dos muestras, a las 3-4 horas ($\pm$ 30 minutos) y 24-32 horas ($\pm$ 1 hora) post-infusión para **Advate®**, y dos muestras a las 3 horas ($\pm$ 30 minutos) y 48 o 72 horas ($\pm$ 2 horas) post-infusión para **Adynovi®**; sin requerir periodo de lavado previo.

myPKFit® incluye como covariables la edad, el peso, la gravedad de la HA, y el nivel de FvW (covariable opcional) en la versión 3.0. Admite dosis próximas a las de la ficha técnica, de **Advate®** de 10-100 UI/kg y de 20-80 UI/kg cada 72-96 horas para **Adynovi®**, quedando excluidas dosis extremas. A diferencia de WAPPS-Hemo, el cálculo de parámetros PK y recomendación de dosis es de forma inmediata, incluyendo como parámetros PK: el Cl, el Vss, la $t_{1/2}$ y el tiempo hasta alcanzar niveles plasmáticos de $FVIII < 1$ UI/dl.

En su versión 3.0, se implementó el algoritmo bayesiano, mejorando la predicción de perfiles PK de pacientes con $t_{1/2}$ cortas, así como la calculadora de dosis, que permite modificar la dosis, la pauta y el valle objetivo, y predecir la PK a 1 o 2 semanas.

Existen diferentes publicaciones y múltiples comunicaciones en congresos sobre su empleo en la práctica clínica. Se ha desarrollado una aplicación móvil, que combina un sistema de registro de las administraciones y las hemorragias, con información sobre los niveles estimados de FVIII en función del perfil PK individual del paciente (**myPKFit app®**, la versión 2.0 disponible para pacientes en profilaxis con **Advate®** o **Adynovi®**).

WAPPS-Hemo®

Es una aplicación médica online, independiente de la industria farmacéutica, destinada a la obtención de perfiles PK individuales (www.wapps-hemo.org). Puede emplearse en pacientes con cualquier FVIII o FIX, incluidos los EHL. El cálculo de parámetros PK está disponible a las 24 horas, ya que tienen que ser validadas de forma individual por un experto en PopPK, que evalúa la bondad del ajuste y la credibilidad de las estimaciones, y emite el informe si el ajuste es satisfactorio. De lo contrario, la estimación PK se rechaza y se solicitan muestras adicionales. Respecto a la toma de muestras, se recomienda emplear 2 o más muestras postinfusión sin periodo de lavado previo, pero no se fijan las horas exactas (**figura 18**).



WAPPS-Hemo® incluye dos tipos de covariables: obligatorias (edad, peso, altura y gravedad) y facultativas (hematocrito, hemoglobina, creatinina, *FvW* y grupo sanguíneo). Permite introducir información adicional en caso de que el paciente haya desarrollado inhibidores en el pasado, aunque no hace estimaciones si el paciente todavía está en inmunotolerancia.

La principal ventaja de esta herramienta, es la calculadora de dosis, que trabaja a partir de 3 parámetros: la dosis, la pauta y el valle objetivo. Se calcula el valor del parámetro seleccionado, fijando el valor de los otros dos parámetros. Actualmente existen varias publicaciones sobre su empleo en la práctica clínica.

Recientemente se ha desarrollado **myWAPPS®**, una aplicación móvil que combina un sistema de registro de las infusiones con el perfil PK individual del paciente calculado previamente con **WAPPS-Hemo®**. Su manejo es muy sencillo, y además permite visualizar los niveles de factor de tres maneras: curva de PK, batería y porcentaje. El inconveniente que presenta es que la información registrada solo es accesible para el paciente, por lo requiere combinarse con otra app de registro.

Un aspecto poco estudiado es la concordancia entre los niveles de *FVIII* estimados y los reales que tienen estas herramientas basadas en PopPK. Hay que destacar que, el estudio de Stemberger y col. calculó una concordancia del 92,8%, al comparar en 138 medidas tomadas en 25 pacientes, los valores reales y los estimados con **WAPPS-Hemo®**. Este estudio además, mostró el potencial que tiene el empleo de las estimaciones de *FVIII* para modular la actividad física, empleando un plan de tratamiento semanal a modo de semáforo en base a los niveles de *FVIII* estimados y al estilo de vida.

4.5.7.- Nuestra experiencia de profilaxis PK-guiada

En los últimos 4 años hemos empleado la profilaxis PK-guiada en el HPU la FE en un total de 199 pacientes con hemofilia A y B (55 procedentes de otros hospitales). Hemos analizado un total de 18 tipos diferentes de *FVIII/ FIX*, llevando a cabo más de 450 estudios PK. Además, hemos realizado el asesoramiento de otros hospitales (España, Portugal, Chile, Argentina, Colombia) Fruto de estos estudios, hemos

publicado un total de 11 artículos en revistas internacionales, con un factor acumulado de 34,4.

En este marco, en el nuestro hospital, hemos desarrollado un estudio analizando el empleo de la profilaxis PK-guiada con **myPKFit®** en pacientes con HA grave/moderada (20 graves, 1 moderada) en profilaxis con **Advate®**. Los datos se muestran en la tabla 12.

Cohorte de 21 pacientes					
Mediana EDAD		Mediana PESO		Mediana DOSIS	
33 de 33,0 años (IQR=26,5-42,5)		70,0 kg (IQR=61,5-80,5)		69 UI/kg/semana (IQR=56,3-79,5)	
145 monitorizaciones					
CI	Vss	t1/2	NV48	NV72	T1%
3,1 mL/h/kg (IQR=2,5-3,3)	50,0 ml/kg (IQR=50-55)	13,7 h (IQR=12,1-15,5)	3,9 UI/dL (IQR=2,5-7,0)	2,0 UI/dL (IQR=1,3-3,4)	72,0 h (IQR=63,5-87,5)
Coeficiente de variación (CV) interindividual del 17,2% en la t _{1/2} y CV intraindividual del 4,9%					

Tabla 12. Datos del HUP La Fe en profilaxis con Advate® guiada con myPKFit®

Durante el periodo previo a la profilaxis PK-guiada observamos una asociación significativa entre la t_{1/2} y la tasa anual de sangrados articulares (AJBR) (P=0,010), especialmente en pacientes con t_{1/2} corta. En el segundo año se produjeron 7 ajustes de dosis, 9 aumentaron t_{1/2}, 4 pacientes mejoraron la adherencia, 5 pacientes aumentaron la actividad física y 15 pacientes redujeron el consumo (mediana: 10.611 UI; IQR = 6.423-19.001; 6.579 euros; IQR = 3.982-11.780).

Nuestro estudio demostró la profilaxis guiada por PK es efectiva optimizando la posología, reduciendo el número de sangrados espontáneos y el consumo de rFVIII. Para individualizar la profilaxis hemos tenido en cuenta la PK individual, las variables clínicas (patrón sangrados, estado articular, actividad física) y la conveniencia del paciente (adherencia, estilo de vida).

4.5.8.- Switch pk guiado entre factores de coagulación

Recientemente se ha publicado el primer estudio de profilaxis PK-guiada que emplea tanto **myPKFit®** y **WAPPS-Hemo®** en función del *FVIII* monitorizado, considerando ambos PopPK equivalentes para individualizar la profilaxis. Este estudio además muestra uno de los primeros casos de switch PK-guiado de factores *SHL* a *EHL* en 5 pacientes, demostrando una reducción significativa en las tasas sangrados (*ABR* y *AJBR*).

Nuestro grupo de investigación realizó un estudio posterior que propone un método racional para realizar el switch guiado entre dos *FVIII* diferentes empleando **WAPPS-Hemo®** en 14 pacientes con *HA* grave/moderada sin inhibidores en profilaxis con **Kogenate®** que cambian a **Kovaltry®**. Se comparan en 2 periodos de 1 año y se obtienen diferencias significativas en la $t_{1/2}$, así como en las tasas de sangrados (*ABR*, *AJBR* y sangrados espontáneos).

Actualmente, estamos liderando un estudio multicéntrico comparativo, cruzado, prospectivo que analiza las diferencias PK y clínicas tras el cambio de *FVIII SHL* a *EHL* (efmorotocog-alfa [*rFVIII-Fc*] and ruriotocog-alfa pegol [*PEG-rFVIII*]) en pacientes con *HA* grave/moderada en profilaxis empleando **WAPPS-Hemo®**.

Se han analizado 87 pacientes procedentes de 8 hospitales españoles (62 *rFVIII-Fc*; 25 *PEG-rFVIII*), 83 con *HA* grave y 4 con *HA* moderada, con una mediana de edad de 30 años (rango:3-64) y sin diferencias en el peso entre periodos [70,0 (RIC:55-84) vs 70,0 (RIC:57-87) kg; $p=0,055$].

Se obtuvieron mejoras significativas en todos los parámetros PK, y se redujeron la frecuencia y la dosis/kg/semana tras el cambio de *SHL* a *EHL* (tabla 13). Las medianas de reducción fueron 30% en frecuencia (RIC:0-33.3%) y 16,9% en dosis/kg/semana (RIC:8.7-32.8%), con la excepción de 14 pacientes jóvenes que aumentaron la dosis/kg/semana una mediana del 28,6%.

Los resultados de este estudio mostraron que los *EHL* de *FVIII* mejoran significativamente la PK y reducen *ABR*, *AJBR*, frecuencia semanal y dosis/kg/semana. Las mejoras en los ratios de $t_{1/2}$ y AUC, que definen a los *EHL*, se cumplen en nuestra cohorte. El switch PK-guiado

permite individualizar la profilaxis, mejorando la eficacia y comodidad del tratamiento.

Parámetros PK y variables clínicas	SHL		EHL		P-valor
	Mediana	IQR	Mediana	IQR	
$t_{1/2}$ (h)	12.5	9.5-15.8	18.3	13.3-23.5	<0.001
AUC ((IU*h)/L)	9166	7082-12349	15805	12184-21930	<0.001
NP (IU/dL)	70.5	56.8-81.0	80.0	68.0-97.5	<0.001
NV24 (IU/dL)	13.1	9.2-18.8	24.6	19.9-34.6	<0.001
NV48 (IU/dL)	3.9	2.0-7.1	9.9	5.9-17.4	<0.001
NV72 (IU/dL)	1.5	0.9-3.0	4.1	2.1-8.5	<0.001
T5% (h)	43.3	33.0-58.8	66.0	51.5-91.0	<0.001
T2%* (h)	63.4	48.5-80.3	93.0	72.3-126.0	<0.001
T1%* (h)	84.0	67.9-109.8	122.5	92.6-160.3	<0.001
Weigh (kg)	70	55-84	70	57-87	0.055
Dosis (IU/kg/sem)	3	2-3	2	1.8-2.3	<0.001
Frecuencia sem	74.5	58-105.2	65.7	44.8-96.5	<0.001
ABR (N=47)	2.0	0.0-5.0	0.0	0.0-2.0	0.001
AJBR (N=26)	1.0	0.0-4.0	0.0	0.0-1.0	0.007

Tabla 13. Comparación de las variables antes y después del switch de SHL a EHL

4.5.9.- Beneficios y limitaciones de la profilaxis guiada por PK con farmacocinética poblacional

Aunque la experiencia del uso de PopPK para individualizar la profilaxis todavía es relativamente reciente, son muchos los **beneficios** de estas herramientas:

- Facilitar el empleo de la PK en la práctica clínica al disminuir el número de muestras.
- Mejorar el ajuste de la dosis y la frecuencia de administración en función del patrón de sangrados, el estado articular, el estilo de vida y la actividad física y las preferencias del paciente.
- Permitir detectar asociaciones entre la aparición de sangrados y los niveles de factor, facilitando la detección de la causa de sangrado para actuar sobre ella.
- Realizar switch guiado por PK entre diferentes tratamientos, como el paso de los *FVIII* con $t_{1/2}$ estándar a los *EHL*.
- Permitir detectar asociaciones entre la aparición de sangrados y los niveles de factor, facilitando la detección de la causa de sangrado para actuar sobre ella.
- Ayudar a educar al paciente en la importancia de ser adherente al tratamiento.
- Reducción potencial en los costes generales del tratamiento.

Entre las **limitaciones** que actualmente tienen estas herramientas se incluyen:

- No todas las moléculas de *FVIII* y *FIX* tienen un modelo poblacional publicado, por lo que se tiene que recurrir a modelos genéricos.
- Se desconoce la influencia que pueden tener variables diferentes de la edad y el peso en la PK. Modelos colaborativos como WAPPS-Hemo® están recogiendo información de otras posibles covariables (grupo sanguíneo, *FvW*, etc.), para determinar su influencia.

4.5.10.- Participación en el desarrollo de modelos bayesianos

La inclusión de la PK en la práctica clínica, además de permitirnos conocer el perfil individual y de personalizar la profilaxis, también puede contribuir al desarrollo de modelos PopPK. Los desarrollos colaborativos multicéntricos internacionales pueden permitir reunir suficientes datos PK individuales para desarrollar e implementar modelos PopPK, que permitan obtener estimaciones más precisas. Este es uno de los objetivos del proyecto **WAPPS-Hemo®**, desarrollado por la Universidad McMaster de Canadá y en el que venimos colaborando.

Actualmente nuestro grupo está participando en el desarrollo de un modelo PopPK específico para el *FVIII* plasmático empleando la herramienta **WAPPS-Hemo®**. Este modelo se ha desarrollado a partir de los datos obtenidos de **WAPPS-Hemo®** procedentes de 92 pacientes adultos con hemofilia A grave sin inhibidores en profilaxis con **Fanhdi®/Alphanate®** procedentes de 12 centros (67 pacientes de Brasil, España, Chile). El modelo bicompartimental obtuvo un mejor ajuste, siendo las principales covariables la edad y la masa magra (masa libre de grasa). Este modelo poblacional demostró una excelente capacidad predictiva. Posteriormente también hemos colaborado en el desarrollo y validación del PopPK de ruriotacog alfa pegol (**Adynovi®**) a través de los datos recogidos en **WAPPS-Hemo®**. Ambos modelos se han implementado en la plataforma **WAPPS-Hemo®**, mejorando la precisión de las estimaciones PK, que son accesibles de forma libre para todos sus usuarios, y sin duda han contribuido a la optimización de la estrategia terapéutica de los pacientes con *HA*.

5.- EPÍLOGO

- 5.1. La hemofilia es una enfermedad cuyo abordaje diagnóstico y terapéutico es complejo y requiere de un abordaje multidisciplinar en el que el farmacéutico de hospital tiene un papel fundamental.
- 5.2. El desarrollo farmacológico nos han permitido disponer de un arsenal de medicamentos de origen plasmático y recombinante que son capaces de lograr el éxito terapéutico.
- 5.3. El proceso farmacoterapéutico del paciente hemofílico requiere de la participación activa del farmacéutico en los diferentes subprocesos implicados: evaluación, selección, adquisición, dispensación de medicamentos, y seguimiento y monitorización farmacocinética de los pacientes.
- 5.4. El desarrollo de herramientas 2.0. en la información, difusión y continuidad asistencial ha permitido una mayor participación del farmacéutico en el proceso asistencial continuo del paciente hemofílico.

- 5.5. La participación del farmacéutico en la monitorización, seguimiento y optimización a través de herramientas farmacocinéticas poblacionales ha demostrado su utilidad en el ámbito de nuestro equipo de trabajo.
- 5.6. La terapia génica constituye una esperanza en la curación de la hemofilia en cuyo desarrollo y gestión deberá formar parte el farmacéutico de hospital.
- 5.7. Nuestro compromiso con los resultados del paciente hemofílico refleja la necesidad de generar modelos compartidos de inteligencia colaborativa con la Unidad de Hemostasia y Trombosis de nuestro hospital.

“Uno nunca se da cuenta de lo que ha hecho, uno sólo puede ver lo que queda por hacer”

Marie Curie (1867-1934)

BIBLIOGRAFÍA

Poveda JL, Megías JE, Bonanad S. Coordinadores del libro *"Aplicación de la farmacocinética de los hemoderivados en la hemofilia A y B"*. Editorial ARAN, 2020. ISBN: 978-84-17554-99-6. Depósito Legal: M-6795-2020.

Ana Rosa Cid Haro, Fernando Ferrando Gosp y Santiago Bonanad Boix. *Hemofilia A y B. Epidemiología, historia natural, cuadro clínico, diagnóstico y pronóstico*. En Poveda JL, Megías JE, Bonanad S. Coordinadores del libro "Aplicación de la farmacocinética de los hemoderivados en la hemofilia A y B". Madrid: ARAN; 2019. p. 23-29. ISBN: 978-84-17554-99-6. Depósito Legal: M-6795-2020.

Nino Haya Guaita, Amando Blanquer Cots y Santiago Bonanad Boix. *Terapias sustitutivas en hemofilia A y B: regímenes de tratamiento recomendados (demanda, profilaxis y cirugía) y objetivos terapéuticos*. En Poveda JL, Megías JE, Bonanad S. Coordinadores del libro "Aplicación de la farmacocinética de los hemoderivados en la hemofilia A y B". Madrid: ARAN; 2019. p. 31-38. ISBN: 978-84-17554-99-6. Depósito Legal: M-6795-2020.

José Antonio Romero Garrido, José Bruno Montoro Ronsano, Antonio Palomero García y María Margalida Santandreu Estelrich. *Terapias sustitutivas en hemofilia A y B: arsenal disponible y diferencias*. En Poveda JL, Megías JE, Bonanad S. Coordinadores del libro "Aplicación de la farmacocinética de los hemoderivados en la hemofilia A y B". Madrid: ARAN; 2019. p. 39-60. ISBN: 978-84-17554-99-6. Depósito Legal: M-6795-2020.

María Remedios Marqués Miñana, Juan Eduardo Megías Vericat y José Luis Poveda Andrés. *Conceptos básicos de farmacocinética*. En Poveda JL, Megías JE, Bonanad S. Coordinadores del libro "Aplicación de la farmacocinética de los hemoderivados en la hemofilia A y B". Madrid: ARAN; 2019. p. 63-72. ISBN: 978-84-17554-99-6. Depósito Legal: M-6795-2020.

Juan Eduardo Megías Vericat, María Remedios Marqués Miñana y José Luis Poveda Andrés. *Programas disponibles basados en modelos poblacionales para el control farmacocinético en hemofilia*. En Poveda JL, Megías JE, Bonanad S. Coordinadores del libro "Aplicación de la farmacocinética de los hemoderivados en la hemofilia A y B". Madrid: ARAN; 2019. p. 75-90. ISBN: 978-84-17554-99-6. Depósito Legal: M-6795-2020.

Santiago Bonanad Boix, Juan Eduardo Megías Vericat y José Luis Poveda Andrés. *Papel y sinergias de la Unidad de Hemostasia y Trombosis y la Farmacia Hospitalaria en hemofilia*. En Poveda JL, Megías JE, Bonanad S. Coordinadores del libro "Aplicación de la farmacocinética de los hemoderivados en la hemofilia A y B". Madrid: ARAN; 2019. p. 123-129. ISBN: 978-84-17554-99-6. Depósito Legal: M-6795-2020.

Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M. *A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world*. Haemophilia 2010;16:20-32.

Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Michael Soucie J, Walker I, Brooker M. *A study of variations in the reported haemophilia B prevalence around the world*. Haemophilia 2012;18:e91-4.

Shetty S. *Haemophilia -diagnosis and management challenges*. Mol Cytogenet 2014;7 Supl 1:l44.

Mausser Bunschoten EP, van Houwelingen JC, Sjamsoedin Visser EJ, van Dijken PJ, Kok AJ, Sixma JJ. *Bleeding symptoms in carriers of hemophilia A and B*. Thromb Haemost 1988;59:349-52.

Carcao MD. *The diagnosis and management of congenital hemophilia*. Semin Thromb Hemost 2012;38:727-34.

White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J; *Factor VIII and Factor IX Subcommittee. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*. Thromb Haemost 2001;85:560.

Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A; *Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH*. J Thromb Haemost 2014; 12: 1935.

Pollmann H, Richter H, Ringkamp H, Jürgens H. *When are children diagnosed as having severe haemophilia and when do they start to bleed? A 10-year single-centre PUP study*. Eur J Pediatr 1999;158 Suppl 3:S166-70.

Ljung RC. *Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B*. Br J Haematol 2008;140:378-84.

Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, Shapiro AD, Gill JC, Manco-Johnson M, et al. *Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System*. Haemophilia. 2017;23:207-14.

van Dijk K, van der Bom JG, Fischer K, Grobbee DE, van den Berg HM. *Do prothrombotic factors influence clinical phenotype of severe haemophilia? A review of the literature*. Thromb Haemost 2004;92:305-10.

van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. *Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed*. Haemophilia 2005;11:438-43.

Valentino LA. *Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy*. J Thromb Haemost 2010;8:1895-902.

Potgieter JJ, Damgaard M, Hillarp A. *One-stage vs. chromogenic assays in haemophilia A*. Eur J Haematol 2015;94 Supl 77:38-44.

Mazurier C. *von Willebrand disease masquerading as haemophilia A*. Thromb Haemost 1992;67:391-6.

Spreafico M, Peyvandi F. *Combined FV and FVIII deficiency*. Haemophilia 2008;14:1201-8.

Weston BW, Monahan PE. *Familial deficiency of vitamin K-dependent clotting factors*. Haemophilia 2008;14:1209-13.

Antonarakis SE, Rossiter JP, Young M, Horst J, de Moerloose P, Sommer SS et al. *Factor VIII gene inversions in severe hemophilia A: results of an international consortium study*. Blood 1995;86:2206-12.

Jansen NW, Roosendaal G, Lafeber FP. *Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues*. Br J Haematol 2008;143:632-40.

Mannucci PM. *Clinical evaluation of viral safety of coagulation factor VIII and IX concentrates*. Vox Sang 1993;64:197-203.

Cohn EJ. *Blood and blood derivatives*. Annu Rep Board Regents Smithson Inst 1946;413-39.

Pool JG, Gershgold EJ, Pappenhagen AR. *High-potency antihaemophilic factor concentrate prepared from cryoglobulin precipitate*. Nature 1964;203:312.:312.

Yoshitake S, Schach BG, Foster DC, Davie EW, Kurachi K. *Nucleotide sequence of the gene for human factor IX (antihemophilic factor B)*. Biochemistry 1985 Jul 2;24(14):3736-50.

Gitschier J, Drayna D, Tuddenham EG, White RL, Lawn RM. *Genetic mapping and diagnosis of haemophilia A achieved through a BclI polymorphism in the factor VIII gene*. Nature 1985;314(6013):738-40.

Mancuso ME, Santagostino E. *Outcome of Clinical Trials with New Extended Half-Life FVIII/IX Concentrates*. J Clin Med 2017;6(4):E39.

Srivastava A. *Dose and response in haemophilia--optimization of factor replacement therapy*. Br J Haematol 2004;127(1):12-25.

Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. *Guidelines for the management of hemophilia*. Haemophilia 2013;19(1):e1-47.

Collins PW, Bjorkman S, Fischer K, Blanchette V, Oh M, Schroth P, et al. *Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens*. J Thromb Haemost 2010;8(2):269-75.

Schulman S, Varon D, Keller N, Gitel S, Martinowitz U. *Monoclonal purified F VIII for continuous infusion: stability, microbiological safety and clinical experience*. Thromb Haemost 1994;72(3):403-7.

Holme PA, Tjonnfjord GE, Batorova A. *Continuous infusion of coagulation factor concentrates during intensive treatment*. Haemophilia 2018 24(1):24-32.

Paton RW, Evans DI. *Silent avascular necrosis of the femoral head in haemophilia*. J Bone Joint Surg Br 1988;70(5):737-9.

Alonso C, Haya S, Cid AR. *Tratamiento de la Hemofilia. Miniguías en Coagulopatías Congénitas*. Valencia: 2013. p. 4-17.

Anderson JA, Brewer A, Creagh D, Hook S, Mainwaring J, McKernan A, et al. *Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders*. Br Dent J 2013;215(10):497-504.

Nilsson IM, Blomback M, Ramgren O. *Haemophilia in Sweden. VI. Treatment of haemophilia A with the human antihemophilic factor preparation (fraction I-0)*. Acta Med Scand Suppl 1962;379:61-110.

Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. *Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia*. N Engl J Med 2007;357(6):535-44.

Gouw SC, van der Bom JG, van den Berg HM. *Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study*. Blood 2007;109(11):4648-54.

Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. *Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized*. Br J Haematol 1999;105(4):1109-13.

Miners AH, Krishnan S, Pasi KJ. *Predicting the outcomes of using longer-acting prophylactic factor VIII to treat people with severe hemophilia A: a hypothetical decision analysis*. J Thromb Haemost 2016;14(11):2141-7.

Kumar R, Dunn A, Carcao M. *Changing Paradigm of Hemophilia Management: Extended Half-Life Factor Concentrates and Gene Therapy*. Semin Thromb Hemost 2016;42(1):18-29.

Oldenburg J. *Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens*. Blood 2015;125:2038-44.

Gringeri A, Doralt J, Valentino LA, Crea R, Reininger AJ. *An innovative outcome-based care and procurement model of hemophilia management*. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2016;16:337-45.

World Health Organization. *Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation*. Anexo 4. WHO Technical Report Series No 941; 2007.

Cohn EJ, Strong LE. *Preparation and properties of serum and plasma proteins; a system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids*. J Am Chem Soc 1946;68:459-75.

Burnouf T. *Modern plasma fractionation*. Transfusion Medicine Reviews 2007;21:101-17.

Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE 178, de 27 de julio de 2006.

Poveda Andrés JL, Bosó Ribelles V. *Obtención y Características Técnicas de los concentrados de factor VIII recombinante* Capítulo 8. Módulo III. En: Características Técnicas de los concentrados de factores de la coagulación: Manual para Farmacia Hospitalaria. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Editorial Letramédica; 2014.

Domínguez-Gil Hurlé A, García Sánchez MJ. *Avances en el desarrollo farmacéutico de nuevos factores de la coagulación. Epílogo*. En: Características Técnicas de los concentrados de factores de la coagulación: Manual para Farmacia Hospitalaria. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Editorial Letramédica; 2014.

Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Berntorp E, Santagostino E. *Defining extended half-life rFVIII-A critical review of the evidence*. Haemophilia. 2018; 24(3):348-358.

Björkman S. *A commentary on the differences in pharmacokinetics between recombinant and plasma-derived factor IX and their implications for dosing*. Haemophilia 2011; 17: 179-84.

Rocca A, Pizzinelli S, Olivivecchio E, et al. *Replacement therapy with recombinant factor IX. A multicentre evaluation of current dosing practices in Italy*. Blood Transfus 2011; 9: 60-9.

Powell JS. *Longer-acting clotting factor concentrates for haemophilia*. J Thromb Haemost 2015;13(Suppl 1):S167-S175.

Miguelino MG, Powell JS. *Clinical utility and patient perspectives on the use of extended half -life rFIXFc in the management of hemophilia B*. Patient Prefer Adherence 2014;8:1073-83.

Kitchens CS, Kessler CM, Konkle BA, editors. *Consultative hemostasis and thrombosis*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013.

Ettingshausen CE, Kreuz W. *Early long-term FEIBA® prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitor after failing immune tolerance induction: A prospective clinical case series*. Haemophilia 2013;19:1:2-17.

Négrier C, Gomperts ED, Oldenburg J. *The history of FEIBA®: a lifetime of success in the treatment of haemophilia complicated by an inhibitor*. Haemophilia 2006;12(Suppl 5):4-13.

Lisman T, Mosnier LO, Lambert T, Mauser-Bunschoten EP, Meijers JC, Nieuwenhuis HK, et al. *Inhibition of fibrinolysis by recombinant factor VIIa in plasma from patients with severe haemophilia A*. Blood 2002;99(1):175-9.

Varadi K, Tangada S, Loeschberger M, Montsch P, Schrenk G, Ewenstein B, et al. *Pro- and anti-coagulant factors facilitate thrombin generation and balance the haemostatic response to FEIBA® in prophylactic therapy*. Haemophilia. 2016;22(4):615-24.

Astermark, J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, et al. *A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA® NovoSever® Comparative (FENOC) Study*. Blood 2007;109:546-551.

Young G, Shafer FE, Rojas P, Seremetis S. *Single 270 microg kg(-1)-dose rFVIIa vs. standard 90 microg kg(-1)-dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: a randomized comparison*. Haemophilia 2008;14(2):287-94.

Salaj P, Brabec P, Penka M, Pohlreichova V, Smejkal P, Cetkovsky P, et al. *Effect of rFVIIa dose and time to treatment on patients with haemophilia and inhibitors: analysis of HemoRec registry data from the Czech Republic*. Haemophilia 2009;15(3):752-9.

Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardttsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, et al. *Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in haemophilia with inhibitors*. J Thromb Haemost 2007;5(9):1904-13.

Lessinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, et al. *Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors*. N Engl J Med 2011;3;365(18):1684-92.

Maahs J, Donkin J, Recht M, Cooper DL. *Mixing and administration times of bypassing agents: observations from the Dosing Observational Study in Hemophilia (DOSE)*. J Blood Med 2014;5:153-6.

Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardttsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, et al. *Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in haemophilia with inhibitors*. J Thromb Haemost 2007;5(9):1904-13.

Lessinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, et al. *Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors*. N Engl J Med 2011;3;365(18):1684-92.

Neufeld E, Saxena K, Cooper DL. *Recombinant FVIIa (rFVIIa) use for surgery in congenital hemophilia with inhibitors (CHWI) patients: data from the Hemophilia and Thrombosis Research Society (HTRS) Registry*. J Thromb Haemost 2011;9(Suppl 2):472.

Salaj P, Penka M, Smejkal P, Geierova V, Ovesná P, Brabec P, et al. *Economic analysis of recombinant activated factor VII versus plasma-derived activated prothrombin complex concentrate in mild to moderate bleeds: haemophilia registry data from the Czech Republic*. Thromb Res 2012;129(5):e233-7.

Rota M, Cortesi P, Crea R, Gringeri A, Mantovani LG. *Thromboembolic event rate in patients exposed to anti-inhibitor coagulant complex: a meta-analysis of 40-year published data*. Blood Adv 2017;12;1(26):2637-42.

Kavakli K, Demartis F, Karimi M, Eshghi P, Neme D, Chambost H. *Safety and effectiveness of room temperature stable recombinant factor VIIa in patients with haemophilia A or B and inhibitors: Results of a multinational, prospective, observational study*. Haemophilia 2017;23;575-82.

National Haemophilia Foundation. Medical and Scientific Advisory Council web page. National Haemophilia Foundation; 2016. Disponible en: <https://www.hemophilia.org/Researchers-Healthcare-Providers/Medical-and-Scientific-Advisory-Council-MASAC>

Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan M, Young G, et al. *Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors*. N Engl J Med. 2017;377:809-18.

Megías-Vericat JE, Monte-Boquet E, Martín-Cerezuela M, Cuéllar-Monreal MJ, Tarazona-Casany MV, Pérez-Huertas P, et al. *Pilot evaluation of home delivery program in haemophilia*. J Clin Pharm Ther. 2018;43(6):822-828.

Margusino-Framiñán L, Illarro-Uranga A, Lorenzo-Lorenzo K, Monte-Boquet E, Márquez-Saavedra E, Fernández-Bargiela N, Gómez-Gómez D, Lago-Rivero N, Poveda-Andrés JL, Díaz-Acedo R, Hurtado-Bouza JL, Sánchez-Gundín J, Casanova-Martínez C, Morillo-Verdugo R. *Pharmaceutical care to hospital outpatients during the COVID-19 pandemic*. Telepharmacy. Farm Hosp. 2020;44(7):61-65.

Mondorf W, Siegmund B, Mahnel R, Richter H, Westfeld M, Galler A, Pollmann H. *Haemoassist. A hand-held electronic patient diary for haemophilia home care*. Haemophilia 2009;15:464-7.

Walker I, Sigouin C, Sek J, Almonte T, Carruthers J, Chan A et al. *Comparing hand-held computers and paper diaries for haemophilia home therapy: a randomized control trial*. Haemophilia 2004; 10: 698–702.

Arnold E, Heddle N, Lane S, Sek J, Almonte T, Walker I. *Handheld computers and paper diaries for documenting the use of factor concentrates used in haemophilia home therapy: a qualitative study*. Haemophilia 2005; 11: 216–26.

Vallee-Smejda S, Hahn M, Aubin N, Rosmus C. *Recording practices and satisfaction of hemophilic patients using two different data entry systems*. Comput Inform Nurs 2009; 27(6): 372–8.

Goedhart-de Wolf G, Fischer K, Driessens M, Van der Meer F. *Dutch Hemophilia Patient Registry and Digital Infusion Log*. Haemophilia. 2017;23(Suppl. 2):62.

Lavin M, Singleton E, Bird R, et al. *Utilisation of Smartphone Technology in Managing Prophylaxis for Patients with Haemophilia*. Res Pract Thromb Haemost. 2017;1(Suppl. 1):670-671.

Oldenburg J, Langenkamp R, Goldmann G. *Implementation and Migration of Haemophilia-treatment-diaries from Paper Based to Electronic Documentation at Haemophilia CCC at the University of Bonn*. Res Pract Thromb Haemost. 2017;1(Suppl. 1):694.

Cuesta-Barriuso R, López-Pina JA, Nieto-Munuera J, Sagarra-Valls G, Panisello-Royo JM, Torres-Ortuño A. *Effectiveness of the Medtep Hemophilia online platform for adherence to prophylactic treatment in haemophilia patients: Results from a 1-year observational study*. Haemophilia 2018 [Epub ahead of print].

Kulkarni R. *Use of telehealth in the delivery of comprehensive care for patients with haemophilia and other inherited bleeding disorders*. Haemophilia 2018;24:33-42.

Jacobson K, Hooke MC. *Telehealth videoconferencing for children with hemophilia*. Doménico J. Biofarmacia y farmacocinética. Vol. I: Farmacocinética. Vol. II: Biofarmacia. Madrid. Síntesis; 2001.

Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana*. 4.a ed. Barcelona: Masson; 2003.

Bauer LA. *Applied Clinical Pharmacokinetics*. 2.a ed. McGraw Hill Medical; 2008.

Domínguez-Gil Hurlé A. *Monitorización de fármacos en la práctica clínica*. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2015.

Winter ME. *Basic clinical pharmacokinetics*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2003.

Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE. *Applied Pharmacokinetics-Pharmacodynamics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Iorio A, Blanchette V, Blatny J, Collins P, Fischer K, Neufeld E. *Estimating and interpreting the pharmacokinetic profiles of individual patients with hemophilia A or B using a population pharmacokinetic approach: communication from the SSC of the ISTH*. J Thromb Haemost 2017;15:2461-5.

Calvo MV, García JM, Martínez J, Fernández MM. *Farmacocinética clínica*. Tomo I. Fundación de Farmacia Hospitalaria. Barcelona: Doyma; 2002.

Peck CC, Sheiner LB, Nichols A. *The problem of choosing weights in non-linear regression analysis of pharmacokinetic data*. Drug Metab Rev 1984;15:113.

Peck CC, Beal SL, Sheiner LB, Nichols A. *Extended least squares non-linear regression: a possible solution to the "choice of weights" problem in analysis of individual pharmacokinetics principles of therapeutic drug monitoring*. 3th ed. Vancouver Applied therapeutics. Inc; 1992.

Sheiner LB, Beal SB. *Bayesian individualization of pharmacokinetics: Simple implementation and comparison with non Bayesian methods*. J Pharm Sci 1982;72:1344-8.

Jelliffe RW, Schumitzky A, van Guilder M, Liu M, Hu L, Maire P, et al. *Individualizing drug dosage regimens: roles of population pharmacokinetic and dynamic models, Bayesian fitting and adaptive control*. Ther Drug Monit 1993;15(5):380-93.

Oldenburg J. *Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens*. Blood 2015;125:2038-44.

Björkman S, Folkesson A, Jönsson S. *Pharmacokinetics and dose requirements of factor VIII over the age range 3-74 years: a population analysis based on 50 patients with long-term prophylactic treatment for haemophilia A*. Eur J Clin Pharmacol 2009;65:989-98.

Björkman S, Folkesson A, Berntorp E. *In vivo recovery of factor VIII and factor IX: intra- and inter-individual variance in a clinical setting*. Haemophilia 2007;13:2-8.

McEneny-King A, Iorio A, Foster G, Edginton AN. *The use of pharmacokinetics in dose individualization of factor VIII in the treatment of hemophilia A*. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2016;12:1313-21.

Björkman S, Blanchette VS, Fischer K, Oh M, Spotts G, Schroth P, et al. *Comparative pharmacokinetics of plasma- and albumin-free recombinant factor VIII in children and adults: the influence of blood sampling schedule on observed age-related differences and implications for dose tailoring*. J Thromb Haemost 2010;8:730-6.

Jiménez-Yuste V, Lejniece S, Klamroth R, Suzuki T, Santagostino E, Karim F, et al. *The pharmacokinetics of a B-domain truncated recombinant factor VIII, turoctocog alfa* (NovoEight(R)), in patients with hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2015;13:370-9.

Sanders YV, Giezenaar MA, Laros van Gorkom BA, Meijer K, van der Bom JG, Cnossen MH, et al. *von Willebrand disease and aging: an evolving phenotype*. *J Thromb Haemost* 2014;12:1066-75.

Björkman S, Oh M, Spotts G, Schroth P, Fritsch S, Ewenstein BM, et al. *Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight*. *Blood* 2012;119:612-8.

McEneny-King A, Chelle P, Henrard S, Hermans C, Iorio A, Edginton AN. *Modeling of Body Weight Metrics for Effective and Cost-Efficient Conventional Factor VIII Dosing in Hemophilia A Prophylaxis*. *Pharmaceutics* 2017;9(4) pii: E47.

Fischer K, Pendu R, van Schooten CJ, van Dijk K, Denis CV, van den Berg HM, Lenting PJ. *Models for prediction of factor VIII half-life in severe haemophiliacs: distinct approaches for blood group O and non-O patients*. *PLoS One* 2009;4(8):e6745.

Kepa S, Horvath B, Reitter-Pfoertner S, Schemper M, Quehenberger P, Grundbichler M, et al. *Parameters influencing FVIII pharmacokinetics in patients with severe and moderate haemophilia A*. *Haemophilia* 2015;21(3):343-50.

Björkman S, Shapiro AD, Berntorp E. *Pharmacokinetics of recombinant factor IX in relation to age of the patient: implications for dosing in prophylaxis*. *Haemophilia*. 2001;7(2):133-139.

Björkman S. *Population pharmacokinetics of recombinant factor IX: implications for dose tailoring*. *Haemophilia*. 2013;19:753-757.

Suzuki A, Tomono Y, Korth-Bradley JM. *Population pharmacokinetic modelling of factor IX activity after administration of recombinant factor IX in patients with haemophilia B*. *Haemophilia* 2016;22(5):e359-66.

Diao L, Li S, Ludden T, et al. *Population pharmacokinetic modelling of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in patients with haemophilia B*. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53:467-77.

Zhang Y, Roberts J, Bensen-Kennedy D, et al. *Population pharmacokinetics of a new long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein for patients with severe hemophilia B*. *J Thromb Haemost*. 2016;14:2132-40.

Iorio A, Fischer K, Blanchette V, Rangarajan S, Young G, Morfini M. *Tailoring treatment of haemophilia B: accounting for the distribution and clearance of standard and extended half-life FIX concentrates*. *Thromb Haemost* 2017;117(6):1023-30.

Kitchen S, Jennings I, Makris M, Kitchen DP, Woods TA, Walker ID. *Factor VIII assay variability in postinfusion samples containing full length and B-domain deleted FVIII*. *Haemophilia* 2016;22(5):806-12.

Kitchen S, Tiefenbacher S, Gosselin R. *Factor Activity Assays for Monitoring Extended Half-Life FVIII and Factor IX Replacement Therapies*. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(3):331-337.

Toutain PL, Bousquet-Mélou A. *Plasma clearance*. *J Vet Pharmacol Therap*. 2004; 27: 415-425.

Lee M, Morfini M, Schulman; Ingerslev J and the Factor VIII/ Factor IX Scientific and Standardization Committee of the International Society for Thrombosis and Haemostasis. *The design and analysis of pharmacokinetic studies of coagulation factors 2001*. Available from: https://www.isth.org/members/group_content_view.asp?group=100348&id=159244 [Acceso: 05 febrero 2020].

Iorio A, McEneny-King A, Keepanasseril A, Foster G, Edgington A. *What is the role for population pharmacokinetics in hemophilia?* *Int J Pharmacokinet* 2017;2:125-36.

Björkman S. *Limited blood sampling for pharmacokinetic dose tailoring of FVIII in the prophylactic treatment of haemophilia A*. *Haemophilia* 2010;16:597-605.

Collins PW, Fischer K, Morfini M, Blanchette VS, Björkman S; *International Prophylaxis Study Group Pharmacokinetics Expert Working Group*. *Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia*. *Haemophilia* 2011;17:2-10.

Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Björkman S, Oh M, Fritsch S, et al. *Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A*. *J Thromb Haemost* 2009;7:413-20.

Broderick CR, Herbert RD, Latimer J, et al. *Association between physical activity and risk of bleeding in children with hemophilia*. *JAMA*. 2012;308(14):1452-9.

Hilberg T. *Programmed Sports Therapy (PST) in People with Haemophilia (PwH) "Sports Therapy Model for Rare Diseases"*. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):38.

Pérez-Alenda S, Carrasco JJ, Megías-Vericat JE, Poveda JL, Bonanad S, Querol F. *Quantification of physical activity in adult patients with haemophilic arthropathy in prophylaxis treatment using a fitness tracker*. *Haemophilia* 2018; 24:e28-32.

Iorio A, Iserman E, Blanchette V, Dolan G, Escuriola Ettingshausen C, Hermans C, et al. *Target plasma factor levels for personalized treatment in haemophilia: a Delphi consensus statement*. *Haemophilia* 2017;23:e170-9.

Gringeri A, Doralt J, Valentino LA, Crea R, Reininger AJ. *An innovative outcome-based care and procurement model of hemophilia management*. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2016;16:337-45.

Hazendonk HCAM, van Moort I, Mathôt RAA, Fijnvandraat K, Leebeek FWG, Collins PW, et al; *OPTI-CLOT study group*. *Setting the stage for individualized therapy in hemophilia: What role can pharmacokinetics play?* *Blood Rev* 2018 [Epub ahead of print]

Lock J, de Bekker-Grob EW, Urhan G, Peters M, Meijer K, Brons P, et al; *'OPTI-CLOT' study group*. *Facilitating the implementation of pharmacokinetic-guided dosing of prophylaxis in haemophilia care by discrete choice experiment*. *Haemophilia*. 2016;22:e1-e10.

Croteau SE, Padula M, Quint K, D'Angelo L, Neufeld EJ. *Center-based quality initiative targets youth preparedness for medical independence: HEMOMilestones tool in a comprehensive hemophilia clinic setting*. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63:499–503.

Valentino LA, Pipe SW, Collins PW, Blanchette VS, Berntorp E, Fischer K, et al. *Association of peak factor VIII levels and area under the curve with bleeding in patients with haemophilia A on every third day pharmacokinetic-guided prophylaxis*. *Haemophilia* 2016;22:514-20.

Carlsson M, Berntorp E, Björkman S, Lethagen S, Ljung R. *Improved cost-effectiveness by pharmacokinetic dosing of factor VIII in prophylactic treatment of haemophilia A*. *Haemophilia* 1997;3:96-101.

Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, et al. *Prophylaxis Study Group. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in haemophilia A management*. *J Thromb Haemost* 2012;10:359-67.

myPKFIT versión 3.0 | *Manual de usuario*, VV-00952298, 06/2018.

Álvarez-Román MT, Fernández-Bello I, de la Corte Rodríguez H, Hernández Moreno AL, Martín Salces M, Butta Coll N, et al. *Experience of tailoring prophylaxis using factor VIII pharmacokinetic parameters estimated with myPKFIT in patients with severe haemophilia A without inhibitors*. *Haemophilia* 2017;23:e50-e54.

Pasca S, Milan M, Sarolo L, Zanon E. *PK-driven prophylaxis versus standard prophylaxis: When a tailored treatment may be a real and achievable cost-saving approach in children with severe hemophilia A*. *Thromb Res* 2017;157:58-63.

Pérez-Alenda S, Carrasco JJ, Megías-Vericat JE, Poveda JL, Bonanad S, Querol F. *Quantification of physical activity in adult patients with haemophilic arthropathy in prophylaxis treatment using a fitness tracker*. *Haemophilia* 2018;24:e28-32.

Mingot-Castellano ME, Parra R, Núñez R, Martorell M. *Improvement in clinical outcomes and replacement factor VIII use in patients with haemophilia A after factor VIII pharmacokinetic-guided prophylaxis based on Bayesian models with myPKFIT®*. *Haemophilia*. 2018;24: e338-e343.

Megías-Vericat JE, Bonanad S, Haya S, Haya S, Cid AR, Marqués MR, et al. *Bayesian pharmacokinetic-guided prophylaxis with recombinant factor VIII in severe or moderate haemophilia A*. *Thromb Res* 2019;174: 151-62.

Nagao A, Yeung CHT, Germini F, Suzuki T. *Clinical outcomes in hemophilia A patients undergoing tailoring of prophylaxis based on population-based pharmacokinetic dosing*. *Thromb Res*. 2018;173:79-84 [Epub ahead of print].

Iorio A, Keepanasseril A, Foster G, Navarro-Ruan T, McEneny-King A, Edginton AN, et al. *Development of a Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service -Hemophilia (WAPPS-Hemo): Study Protocol*. *JMIR Res Protoc* 2016;5(4):e239.

McEneny-King A, Foster G, Iorio A, Edginton AN. *Data Analysis Protocol for the Development and Evaluation of Population Pharmacokinetic Models for Incorporation Into the Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service* - Hemophilia (WAPPS-Hemo). *JMIR Res Protoc* 2016;5(4):e232.

Hua B, Lee A, Fan L, Li K, Zhang Y, Poon MC, et al. *Low-dose factor VIII infusion in Chinese adult haemophilia A patients: pharmacokinetics evidence that daily infusion results in higher trough level than with every-other-day infusion with similar factor VIII consumption*. *Haemophilia* 2017;23(3):417-21.

Stemberger M, Kallenbach F, Schmit E, McEneny-King A, Germini F, Yeung CHT, et al. *Impact of Adopting Population Pharmacokinetics for Tailoring Prophylaxis in Haemophilia A Patients: A Historically Controlled Observational Study*. *Thromb Haemost* 2019; 119(3):368-76.

Megias-Vericat JE, Bonanad S, Haya S, Cid AR, Marqués MR, Monte-Boquet E, et al. *Cross-sectional comparative study of pharmacokinetics and efficacy between sucrose-formulated recombinant factor VIII (Kogenate®) and BAY 81-8973 (Kovaltry®) in patients with severe or moderate haemophilia A in prophylaxis*. *Haemophilia*. 2019; 25(3):e215-e218.

Carcao MD, Chelle P, Clarke E, Kim L, Tiseo L, Morfini M, Hossain T, Rand ML, Brown C, Edginton AN, Lillicrap D, Iorio A, Blanchette VS. *Comparative pharmacokinetics of two extended half-life FVIII concentrates (Eloctate and Adynovate) in adolescents with hemophilia A: Is there a difference?* *J Thromb Haemost*. 2019; 17(7):1085-1096.

Hua BL, Chelle P, Yeung C, Gu J, Zhao YQ, Iorio A. *Population pharmacokinetics of two recombinant human coagulation factor VIII preparations in patients with hemophilia A*. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2019; 40(8):673-677.

Shah A, Solms A, Wiegmann S, Ahsman M, Berntorp E, Tiede A, Iorio A, Mancuso ME, Zhivkov T, Lissitchkov T. *Direct comparison of two extended-half-life recombinant FVIII products: a randomized, crossover pharmacokinetic study in patients with severe hemophilia A*. *Ann Hematol*. 2019; 98(9):2035-2044.

Escuriola Ettingshausen C, Hegemann I, Simpson ML, et al. *Favorable pharmacokinetics in hemophilia B for nonacog beta pegol versus recombinant factor IX-Fc fusion protein: A randomized trial*. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(2):268-276.

Preijers T, Hazendonk HCAM, Fijnvandraat K, Leebeek FWG, Cnossen MH. *In silico evaluation of limited blood sampling strategies for individualized recombinant factor IX prophylaxis in hemophilia B patients*. *Haemophilia* 2016;22:100-1.

Brekkan A, Berntorp E, Jensen K, Nielsen EI, Jonsson S. *Population pharmacokinetics of plasma-derived factor IX: procedures for dose individualization*. *J Thromb Haemost* 2016;14(4):724-32.

Iorio A, Blanchette V, Blatny J, Collins P, Fischer K, Neufeld E. *Estimating and interpreting the pharmacokinetic profiles of individual patients with hemophilia A or B using a population pharmacokinetic approach: communication from the SSC of the ISTH*. *J Thromb Haemost* 2017;15:2461-5.

Chelle P, Yeung CHT, Bonanad S, Morales Muñoz JC, Ozelo MC, Megías Vericat JE, Iorio A, Spears J, Mir R, Edginton A. *Routine clinical care data for population pharmacokinetic modeling: the case for Fanhdi/Alphanate in hemophilia A patients*. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2019;46(5):427-438. Erratum in: J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2019; 46(5):439.

Chelle P, Yeung CHT, Croteau SE, Lissick J, Balasa V, Ashburner C, Park YS, Bonanad S, Megías-Vericat JE, Nagao A, Wynn T, Corrales-Medina F, Tran H, Sharathkumar A, Chitlur M, Sarmiento S, Edginton A, Iorio A. *Development and Validation of a Population-Pharmacokinetic Model for Rurioctacog Alfa Pegol (Adynovate®): A Report on Behalf of the WAPPS-Hemo Investigators Ad Hoc Subgroup*. Clin Pharmacokinet. 2020;59(2):245-256.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

ILMO. SR. DR. D. JAVIER HERNÁNDEZ HABA

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la CV

Excmas. e Ilmas. Sras. y Sres. Académicos

Dignísimas Autoridades Universitarias y Sanitarias

Señoras y Señores:

Por el honor que supone, agradezco enormemente a esta joven pero docta institución la deferencia al designarme para exponer y glorificar los notables méritos del nuevo Académico de Número, el Dr. José Luis Poveda Andrés. Y si honrado me siento por esta representación en acto tan solemne, no lo soy menos por la persona que hoy recibimos en la academia, dada la brillantez de su labor profesional como farmacéutico en el ámbito hospitalario, pues la brevedad de este acto, ni siquiera permitiría enumerar.

La carrera del Dr. Poveda es un ejemplo de la unión del talento, la vocación y el esfuerzo. Nació en Valencia en 1962, en el seno de una humilde familia dedicada a las labores agrícolas, asentada en el Valle de Ayora, entre Cofrentes y Jalance, en el hermoso paraje de las confluencias de los ríos Júcar y Cabriel, a escasos kilómetros de mi Requena natal. Sus padres hacen un enorme sacrificio personal y económico para poder enviarlo a realizar su etapa escolar en el Colegio Salesiano San Juan Bosco, donde ya despunta como alumno aventajado y manifiesta un gran interés por la biología y la química, pero fundamentalmente se percata de la necesidad de cuestionar las cosas, pensar y razonar según el método científico. Es entonces cuando descubre su interés por la investigación en ciencias de la salud y sueña con poder hacerlo en el futuro.

Con esa idea quiso comenzar su Licenciatura en la Facultad de Medicina y Cirugía de la Universidad de Valencia, pero un afortunado error burocrático lo llevó a la recién creada Facultad de Farmacia y pronto encontró la forma de desarrollar esa faceta sanitaria que tanto le atraía, así como su capacidad de liderazgo que pronto demostró en su calidad de delegado de facultad. Esa etapa de formación, auténticamente privilegiada, terminó brillantemente en 1985 con su Licenciatura en Farmacia, orientación sanitaria, y la calificación global de Sobresaliente. Un año más tarde, obtuvo el grado de licenciado en Farmacia, mediante la modalidad de tesina, con la calificación igualmente de sobresaliente, con un trabajo realizado en el Departamento de Química en colaboración con la Universidad de Georgetown (Washington) sobre el desarrollo de compuestos para el tratamiento del SIDA denominado *“Estudio preliminar de interacciones del peryodato con hetero-polioxo-wolframatos”*. Es entonces cuando inicia su formación como farmacéutico interno residente en el Hospital Dr. Peset de Valencia bajo la tutela de su profesor y maestro, el Dr. Víctor Jiménez Torres.

Completó sus estudios académicos con la realización de su tesis doctoral en el Departamento de Farmacología y Farmacotécnica, dentro del programa Biodisponibilidad y aspectos biofísicos y clínicos de los medicamentos sobre el tema *“Aplicación de un programa de control de calidad a la nutrición parenteral total de pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos”*. Fue defendida en 1992, e igualmente obtuvo la máxima calificación posible de Doctor en Farmacia *“Cum Laude”*.

Tras completar el periodo de formación como farmacéutico interno residente en el servicio de farmacia del hospital Dr. Peset del Servicio Valenciano de Salud durante los años 1988 a 1990, obtiene el título superior de Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria.

El Dr. Poveda también es Diplomado en Sanidad (1999) y en Farmacoeconomía y Análisis del Uso de los Medicamentos (2001/02), títulos ambos expedidos por la Escuela Nacional de Sanidad. Es igualmente Diplomado en investigación operativa y teoría de sistemas por la Universidad de Valencia (1989/90) y Diplomado en Gestión de Servicios Clínicos, IVESP (1995).

Ha realizado diversos cursos Masters, como:

- Máster en Salud Pública y Administración de Sistemas Sanitarios. Realizado en el IVESP y expedido por la Universidad de Valencia en 1994.
- Máster en Dirección Médica y Gestión Clínica, de la Universidad Nacional de Educación a Distancia en 2006, Madrid.
- Máster en Economía de la Salud y del Medicamento de la Universidad Pompeu Fabra de Barcelona en 2009.
- Máster propio internacional de seguimiento farmacoterapéutico al paciente VIH/Sida (on line) 1ª ed., expedido por la Universidad de Granada en 2010.

Tiene acreditado la realización de 36 cursos de perfeccionamiento teóricos o prácticos de más de 40 h de duración.

A lo largo de su trayectoria académica ha desempeñado sucesivamente los cargos de Profesor Asociado Asistencial de Ciencias de la Salud en el Departamento de Farmacología de la Universidad de Valencia desde 2004 hasta la actualidad y en el Departamento de Práctica Asistencial de la Universidad CEU Cardenal Herrera desde el año 2009 al 2017. También ha sido profesor-tutor de prácticas tuteladas en el servicio de farmacia de diversos hospitales.

Ha presentado más de 600 comunicaciones y ponencias en Cursos y Congresos nacionales e internacionales. Es autor de más 250

artículos en revistas científicas. Y cuenta con su participación en más de 100 capítulos de libros y monografías de su especialidad.

Ha sido galardonado, individual o colectivamente, con más de 30 premios por diferentes instituciones sanitarias y sociedades científicas, por su labor asistencial, docente y de investigación. Destacaríamos el haber ganado en diversas ediciones los Premios Best in Class según la clasificación ICAP al mejor servicio de farmacia en atención al paciente.

Desde 2015, El Dr. Poveda es Presidente de la Comisión Nacional de la Especialidad de Farmacia Hospitalaria. También ha Presidido la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) durante el periodo 2008-2015, e igualmente presidió la Fundación Española de Farmacia Hospitalaria durante ese mismo periodo.

Ha ejercido su actividad profesional en los diferentes Servicios de Farmacia de los Hospitales de Hellín (1991), de Ontinyent (1994-95 y 1996-99), Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva (1995-96) y Hospital General de Albacete (1999-2003). Además de una etapa complementaria en los Servicios Especiales de Urgencia de Castellón (1991-1994) como facultativo especialista.

Desde el año 2003 es Jefe de Servicio de Farmacia y Director del Área Clínica del Medicamento del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, dependiente de la Consellería de Sanitat de la Generalitat Valenciana, el más complejo y con mayor actividad de los hospitales de nuestra Comunitat, y uno de los tres con mayor reputación del Estado Español.

Ha desarrollado numerosas líneas de investigación, algunas de ellas abiertas en la actualidad como p.e.:

Tecnologías de la información y el conocimiento para mejorar el uso de los medicamentos.

Gestión de procesos para la mejora del circuito farmacoterapéutico en los hospitales.

La mejora de la seguridad en el uso de los medicamentos en Atención especializada.

Farmacocinética y farmacogenética aplicada a la farmacoterapia del paciente trasplantado.

Ha participado y participa en diversos proyectos de investigación financiados por diversas entidades así como en más de 30 proyectos gestionados por el Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Por citar solo algunos de los últimos:

- Gestión eficiente del uso terapias biológicas en reumatología.
- Optimización del tratamiento con adalimumab en la enfermedad de Crohn.
- Programa de conciliación y formación farmacoterapéutica al paciente trasplantado renal en el ámbito hospitalario.
- Evaluación de la situación actual de los biosimilares en España.
- Impacto de la adherencia a interferon beta-1 subcutáneo en la esclerosis múltiple.

Ha dirigido 6 tesis doctorales.

Es miembro de numerosas comisiones, entra las que destacáramos:

- Consejo científico del Instituto para la Acreditación y Evaluación de Prácticas Sanitarias. Conselleria de Sanidad.
- Comité asesor de adquisición de medicamentos. Conselleria de Sanidad.
- Consejo científico de la Fundación Salud 2000, Madrid.
- Consejo científico Fundamed. Madrid
- Comité de Ensayos Clínicos del Instituto de Investigación Príncipe Felipe. Valencia
- SAISE de Enfermedades raras. Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública

- Comisión de seguimiento y control del sistema de información sobre enfermedades raras de la Comunidad Valenciana.
- Comisión de utilización de Terapias Avanzadas. Ministerio de Sanidad

Tras este, por fuerza, resumido recorrido del Curriculum del nuevo académico, no debe sorprendernos la extraordinaria calidad y el profundo contenido de su discurso de ingreso. No creo exagerar si afirmo que se trata de una excelente monografía sobre el estado actual de la hemofilia, enfermedad genética rara que afecta casi en exclusividad a los varones.

La primera parte de su disertación es una completa revisión de la historia y prevalencia de la enfermedad, su cuadro clínico hemorrágico y diagnóstico con un énfasis especial en sus diversas terapias sustitutivas y tratamientos profilácticos.

Prosiguiendo con el índice de los capítulos del discurso, el Dr. Poveda se ocupa de resaltar la importancia del Servicio de Farmacia de su hospital en la gestión del proceso farmacoterapéutico del paciente hemofílico, dando paso así al bloque principal de su disertación, la farmacocinética individual y poblacional. Por obvias razones de espacio y de tiempo, concentraré mis comentarios en estos últimos aspectos de su discurso.

Como bien señala el Dr. Poveda, los farmacéuticos de hospital y el conjunto de personas adscritas al servicio de Farmacia deben trabajar por proveer una farmacoterapia integral y eficiente a los pacientes atendidos en el hospital y su ámbito de influencia, de forma corresponsable con el resto del equipo, añadiendo calidad al proceso asistencial, de forma que contribuya a la obtención de los objetivos terapéuticos establecidos, y a mejorar el estado de salud de la población. Esta misión posiciona al farmacéutico de hospital en un agente sanitario con participación activa en la individualización de la farmacoterapia de un paciente concreto. Además, es implícito a sus funciones realizar las actividades para que el sistema de utilización de medicamentos en el hospital, funcione en términos de excelencia.

En este marco, el académico nos señala en su discurso desde su experiencia profesional, esta triple visión de los farmacéuticos de hospital, en el abordaje del paciente con hemofilia atendido en el Hospital Universitario y Politécnico la Fe. En efecto, nos describe las actividades que engloban la gestión de la utilización de los medicamentos para la hemofilia; la gestión de riesgos en el sistema farmacoterapéutico, y la gestión de los problemas de salud en el paciente. Especialmente esta perspectiva del paciente y del sistema, enriquece las funciones del farmacéutico clínico, pero le asigna igualmente más responsabilidad sobre los resultados obtenidos individualmente con los medicamentos.

Cabe resaltar, que las experiencias expuestas representan el escenario donde se localizan los puntos de encuentro que conforman el proceso farmacoterapéutico y complementan la tradicional visión del farmacéutico sólo como gestor del medicamento, reinterpretando el concepto de equipo multidisciplinar y la colaboración con otros profesionales sanitarios, como clave del éxito terapéutico. En este contexto, se aborda la hemofilia, un trastorno hemorrágico hereditario recesivo ligado al cromosoma X, caracterizado por la ausencia de un factor de coagulación sanguíneo, concretamente el factor VIII (*FVIII*) en la hemofilia A (*HA*) y el factor IX (*FIX*) en la hemofilia B (*HB*), donde las terapias sustitutivas que emplean *FVIII* y *FIX* continúan siendo los principales tratamientos indicados, tanto en las hemofilias graves como en las moderadas.

Actualmente, el tratamiento de elección en pacientes con hemofilia grave es la profilaxis, que ha demostrado superioridad en la prevención de sangrados y en la aparición de daño articular frente al tratamiento a demanda. El objetivo del tratamiento profiláctico es que los pacientes con hemofilia grave se comporten clínicamente como pacientes con hemofilia moderada, y para ello es preciso mejorar y optimizar las pautas posológicas. Es ahí, donde muy recientemente en este campo se incorpora la farmacocinética, y especialmente la poblacional de la mano del farmacéutico hospitalario.

Es singular, por lo novedoso, la participación activa del paciente en el modelo. De hecho, la mayor implicación del paciente, dejando atrás la medicina sobreprotectora, va a permitir en los próximos años adaptar los tratamientos a las preferencias de los pacientes y mejorar el control de la enfermedad. La monitorización en tiempo real del trata-

miento y de la actividad física ayudará a conocer las causas reales de los sangrados, para así poder actuar directamente sobre ellas y concienciar al paciente de la importancia del cumplimiento de las recomendaciones para alcanzar el objetivo de sangrado cero.

Es evidente, que los pacientes hemofílicos, requieren una atención integral realizada por equipos multidisciplinares compuestos por hematólogos, farmacéuticos, médicos rehabilitadores, fisioterapeutas, enfermeras, psicólogos, traumatólogos, radiólogos, etc. La colaboración entre estos profesionales en el hospital la FE, es un ejemplo de éxito, que ha permitido desarrollar diferentes proyectos encaminados a mejorar el tratamiento de los pacientes hemofílicos.

Como bien se señala en el discurso, los farmacéuticos tienen mucho que aportar dentro de la atención sanitaria en general, y a los pacientes hemofílicos en particular, no solo desde el punto de vista de la dispensación del tratamiento, en el control de la adherencia y en la atención farmacoterapéutica. También como se detalla en el discurso, en la individualización de la profilaxis guiada por farmacocinética, en favorecer el empleo de app móviles y otras herramientas 2.0 o en buscar nuevas formas de dispensación como el home delivery.

Este hecho, aunque innovador, por otra parte, no es nuevo. Así, el farmacéutico de hospital, en el transcurso de su corta evolución histórica, ha sido testigo activo de un cambio extraordinario en su actividad profesional. Un viaje largo y continuo que les ha permitido moverse desde el voluntarismo a los criterios de calidad y seguridad; desde el empirismo a la farmacocinética; desde la dispensación en dosis unitarias a la farmacovigilancia, el seguimiento farmacoterapéutico o la medición de resultados de salud. Una trayectoria de aprendizaje continuado que les ha capacitado desde la evidencia científica a liderar la construcción de guías farmacoterapéuticas, y protocolos de utilización de medicamentos.

Un espacio, donde han sido capaces de construir puentes de colaboración con los servicios médicos. Un viaje tremendamente vital, que les ha permitido pasar de la soledad de la investigación a la incorporación en redes cooperativas con otros profesionales sanitarios.

Por todo lo expuesto, observando la revisión continua que es necesario realizar de todos los paradigmas y retos asistenciales y terapéuticos en este campo de la hemofilia, deberán estar todos, y especialmente los farmacéuticos, dispuestos a seguir innovando, y adoptar una visión más amplia de las interrelaciones de los equipos asistenciales, donde el paciente sea el verdadero centro del sistema. De todo ello, es un ejemplo el equipo del Servicio de Farmacia dirigido por el Dr. Poveda en el Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia.

Estoy convencido que la calidad científica y humana del nuevo Académico, resultará enormemente enriquecedora. Estoy seguro que así será. Démosle, por tanto, la bienvenida a esta Academia de Farmacia.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

RÉGIMEN DE APERTURA DE OFICINAS DE FARMACIA: 80 AÑOS DE UN SISTEMA PLANIFICADO

ILMO. SR. DR. D. JULIO MUELAS TIRADO

Leído en Valencia, 28 abril 2021

DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO ACADÉMICO CORRESPONDIENTE

ILMO. SR. DR. D. JULIO MUELAS TIRADO

RÉGIMEN DE APERTURA DE OFICINAS DE FARMACIA: 80 AÑOS DE UN SISTEMA PLANIFICADO

AGRADECIMIENTOS.

Excmo. Sr. Presidente

Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos

Distinguidas autoridades sanitarias, académicas y profesionales.

Señoras y señores

Decía John F. Kennedy

“Siempre hay que encontrar el tiempo para agradecer a las personas que hacen una diferencia en nuestras vidas”.

En primer lugar, desearía agradecer a la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana la confianza que han depositado en mí, al acogerme como miembro de número de esta Institución, que tiene como fin principal, entre otros, la formación permanente de los profesionales de la Farmacia.

Para mí es un gran honor y una enorme satisfacción poder formar parte de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana como académico de número. Mi especial gratitud a los académicos que han tenido la amabilidad de ser mis ponentes, los doctores D. Fernando Rius Alarcó, D. Agustín Llopis González y D. Juan Bautista Peris, que han avalado con su firma la presentación de mi candidatura a la elección como académico de número 12 de esta institución, en la Sección Oficina de Farmacia y Legislación. Asimismo, desearía ofrecer mi más sincera colaboración a los demás académicos fundadores, con los que espero mantener una excelente, y estrecha relación: Así como cumplir con las obligaciones que conlleva el nombramiento de académico.

También desearía mostrar mi gratitud de manera expresa a quien, desde mis inicios, me guió y formó en la disciplina de Derecho Farmacéutico que tanta complejidad entraña el Profesor Vicente Escuin Palop, Catedrático de Derecho Administrativo y director de mi Tesis y al Profesor José María Plá Delfina, del que tanto aprendí en el mundo de la investigación durante los años que codirigió mi tesis, falleciendo unos meses antes de su lectura.

Desearía tener un especial recuerdo para D^a Constanza Henares Gómez, mi primera jefa en la Administración y que tanto me enseñó sobre como ser un buen profesional y buen funcionario. Otra de las personas que ha sido y es determinante en mi carrera profesional es el Dr. Jesús Larruga Riera, que tantas oportunidades me ha brindado permitiéndome, con 27 años, formar parte del Grupo técnico del Ministerio de Sanidad, encargado de elaborar la normativa estatal de prescripción y dispensación de estupefacientes. Esas experiencias me han permitido participar, durante mis 33 años de ejercicio profesional en el campo

de la legislación farmacéutica en la elaboración de más de 40 Reales decretos y Órdenes Ministeriales, reguladoras del campo de los medicamentos, productos sanitarios y demás productos farmacéuticos. Y en las leyes de ordenación farmacéutica de la Comunidad valenciana, de garantía de suministro de medicamentos y de medicamentos veterinarios de la Comunidad valenciana, así como en los 25 decretos y Ordenes de desarrollo de estas.

Otra de las personas que han permitido un crecimiento en mi vida profesional ha sido el Dr José Manuel Ventura Cerdá, Director General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública, que me ha brindado la oportunidad de asistir con los miembros de la Representación Permanente de España ante la UE, a los Grupos técnicos y Comités del Consejo Europeo relacionados con las regulaciones de medicamentos y productos sanitarios.

También quiero mencionar a mis compañeros de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios con los que he crecido profesionalmente a lo largo de estos años más de 30 años dedicado a la ordenación farmacéutica y control de los medicamentos y productos sanitarios.

Finalmente, agradecer mi mujer, Sacra y demás miembros de familia el apoyo recibido, ya que mi trayectoria personal y profesional no habría sido posible sin su constante ayuda en todos los proyectos que he iniciado

I.- INTRODUCCIÓN

Tras el estudio de los distintos modelos normativos que han regulado y limitado la instalación de oficinas de farmacia en España en nuestra historia reciente y que han dado lugar al modelo planificado de instalación de nuevas oficinas de farmacia, procede efectuar un análisis del sistema que rige en nuestro país, en lo que se refiere a la apertura de estas.

Se parte de un elemento previo, el binomio propiedad-titularidad, que afecta esencialmente a la estructura de la asistencia farmacéutica. La actual legislación reserva de forma exclusiva a los licenciados en farmacia la propiedad y la titularidad de las farmacias. Este principio ha sido rigurosamente mantenido en las leyes de Ordenación Farmacéutica de las Comunidades Autónomas, que permiten, no obstante, la copropiedad de una farmacia, pero no que un farmacéutico posea más de una farmacia.

Este análisis debe contemplar obligatoriamente la legislación básica del Estado sobre Sanidad, dictada al amparo del *artículo 149.1.16.* de la Constitución en esta materia y que está constituida por la *Ley de 1997 de Regulación de Servicios de las Oficinas de Farmacia* y por las normas de ordenación farmacéutica, que han dictado las distintas Comunidades autónomas en base a las competencias que venían recogidas en sus Estatutos de Autonomía, bajo el epígrafe de “ordenación farmacéutica” o el de “sanidad e higiene”.

II.- ANTECEDENTES DE LA LIMITACIÓN DE LAS OFICINAS DE FARMACIA EN ESPAÑA.

Seguramente no existe en toda la legislación farmacéutica, una cuestión más debatida que la conveniencia de limitar el número de las oficinas de farmacia, existiendo los más diversos argumentos para fundamentar las tesis favorables o contrarias.

En la historia reciente de la oficina de farmacia en nuestro país, ha existido un modelo planificador de la apertura, que limita la libre instalación de farmacias. Esta limitación de las oficinas de farmacia no es una cuestión de reciente aparición, sino que viene siendo una de las aspiraciones del sector farmacéutico ya desde el siglo XVIII.

A nuestro modo de ver la limitación ha tenido un efecto favorable al estabilizar el modelo de oficina de farmacia que ha llegado a nuestros días. Cuestión distinta a debatir es si los elementos usados en la planificación de oficinas de farmacia son plenamente vigentes o si necesitan la incorporación de otros nuevos, entre los que quizás habría que incluir el número de actos de dispensación (si hablamos de habitantes) o el sistema de edificaciones (en las grandes ciudades cada vez está más desvirtuado el sistema de medición en horizontal por no tener en cuenta los rascacielos), que actúen modificando, o, al menos, modulando los existentes.

Ciñéndonos a la planificación de instalación de nuevas oficinas de farmacia, ésta ha sufrido en nuestra historia reciente cuatro grandes ordenaciones acontecidas en 1941, 1957, 1978 y, finalmente, la amparada en el modelo de ordenación farmacéutica, sujeto a planificación, que fija la Ley del Medicamento de diciembre de 1990. Esta última, en vigor desde 1992, engloba las distintas leyes de ordenación farmacéutica que van aprobando las Comunidades Autónomas y la Ley Estatal de 1997 sobre regulación de servicios de oficinas de farmacia, que ya había sido avanzada un año antes por el *Real Decreto-Ley 11/1996*, de ampliación del Servicio Farmacéutico a la Población.

III.- EL PRIMER MODELO PLANIFICADOR: DECRETO DE 24 DE ENERO DE 1941.

El régimen de libertad de establecimiento de farmacias finalizó con la publicación del Decreto de 24 de enero de 1941, al imponer éste una serie de limitaciones en función del número de habitantes y de farmacias abiertas.

La Exposición de Motivos de la norma justifica su necesidad en base: *“Al encarecimiento de las mercancías y a la insatisfacción de las necesidades más elementales del profesional, planteando un grave problema social, y otro de sentido moral, que el gobierno debe vigilar estimulando una mayor elevación de ese sentido moral de los profesionales farmacéuticos, de lo que se deducirá un gran beneficio para la salud pública.”*

Este Decreto categorizaba a los términos municipales según su número de habitantes, quedando clasificados en 4 grupos:

De más de cien mil habitantes. En ellos se permitía la instalación de nuevas farmacias, sin importar el número de las que ya hubiera, siempre que la distancia entre la que se pretendiera abrir y las ya existentes no fuera inferior a doscientos cincuenta metros, teniendo en cuenta los edificios habitables con excepción de los edificios públicos, calles, paseos, jardines y otros espacios libres urbanos.

Términos municipales comprendidos entre cincuenta mil y cien mil habitantes. La distancia mínima entre las farmacias ya instaladas y la de nueva apertura se fijaba en doscientos metros.

Términos municipales entre cinco mil y cincuenta mil habitantes. En este supuesto no sólo se establece una limitación de distancias sino que aparece, por primera vez, un módulo de farmacias según el número de habitantes, de tal forma que en estos términos municipales,

“la distancia será de ciento cincuenta metros, sin que el cupo total de las establecidas exceda de una farmacia por cada cinco mil habitantes.”

Términos municipales menores de cinco mil habitantes. En ellos no se permitía la autorización de más farmacias de las que correspondieran al número de plazas de Inspectores farmacéuticos municipales, establecidas con arreglo a la Clasificación de Partidos Farmacéuticos.

Esta limitación quedó consagrada, según González Pérez, con la *Ley de Bases de Sanidad Nacional* de 25 de noviembre de 1944, en cuya Base decimosexta, párrafo 9, se determina que

“Queda regulado y limitado en el territorio nacional el establecimiento de oficinas de farmacia, incluso con las amortizaciones que se crean precisas dejando a salvo los intereses de la propiedad.”

IV.- EL SEGUNDO MODELO PLANIFICADOR: LA ESTABILIZACION DEL MODELO: EL DECRETO DE 31 DE MAYO DE 1957.

Con la publicación del Decreto de 31 de mayo de 1957 sobre normas para el establecimiento de nuevas farmacias, se pretendió introducir modificaciones en el Decreto de 24 de enero de 1941 de forma que, manteniendo en esencia el principio que lo inspiró, se hiciera más sencilla y flexible la aplicación de sus normas. Lo cierto es que con este Decreto y las Órdenes de 1 de agosto de 1957 y 12 de diciembre de 1959 que lo desarrollaban, se afianzó el sistema de limitación de instalación de nuevas farmacias.

Este Decreto establecía dos tipos de regímenes:

2.1. El régimen general, que era una modificación de lo previsto en el Decreto de 1941. Se establecían dos categorías de municipios según estuviera o no limitada la instalación de nuevas farmacias de acuerdo con el número de habitantes:

2.1.1. Municipios cuya limitación en la instalación de las farmacias sólo dependía de la distancia entre las oficinas de farmacia. Se trataba de aquellas localidades que tenían, al menos, 50.000 habitantes. Aunque cabe tener en cuenta la excepción que se comentará en el siguiente apartado por la que a determinados municipios de más de 50.000 habitantes se les aplicaba el mismo régimen a los municipios de población inferior. En lo que se refiere a la distancia entre oficinas de farmacia se determinaba que ésta tenía que ser de, al menos:

- a) Doscientos veinticinco metros en municipios de más de cien mil habitantes.
- b) Ciento setenta y cinco metros en municipios con población comprendida entre cincuenta mil y cien mil habitantes.

2.1.2. Municipios en los que las oficinas de farmacia tenían limitada su instalación sobre la base del número de habitantes y la distancia entre las farmacias. Se trataba de aquellos en que su población era inferior a los 50.000 habitantes. En estos supuestos, se permitía la instalación de nuevas farmacias, siempre que se cumplieran los requisitos siguientes:

- a) Que el cupo total de las farmacias establecidas no excediera de una por cada cuatro mil habitantes o fracción superior a mil.
- b) Que la distancia existente entre el local en que se pretendiera instalar la farmacia y cualquiera de las ya establecidas no fuera inferior a ciento cincuenta metros.

2.2. Régimenes excepcionales. El Decreto de 1957 contemplaba, en su artículo 5º, un régimen excepcional, que incluía dos supuestos de apertura de nuevas oficinas de farmacia. También existió un tercer supuesto impropio, referente a los traslados a territorio nacional de los farmacéuticos españoles que vinieran ejerciendo su profesión con oficina de farmacia abierta al público en África.

2.2.1. El régimen excepcional amparado en el *artículo 5.1.b*. Permitía la apertura de una nueva oficina de farmacia en aquellos municipios con población inferior a cincuenta mil habitantes o incluidos en su régimen, cuando la farmacia que se quisiera instalar estuviera a una distancia mayor o igual a quinientos metros de las más cercanas de las ya establecidas y permitiera que :

“quede más satisfactoriamente atendido, por su proximidad o mayores facilidades de comunicación, un núcleo de la localidad de que se trate, que agrupe, al menos, dos mil habitantes”.

Con la aparición de este régimen excepcional se genera el problema de la determinación del concepto de núcleo de población, asunto que ha dado lugar a la aparición de abundante jurisprudencia. El Tribunal Supremo ha definido el mismo, con arreglo

al Decreto de 1957, en numerosas sentencias, pudiendo destacar las que han sido dictadas con posterioridad a la Constitución Española, en la de 23 de mayo de 1983, y en las que se indica que el concepto de “núcleo de población” debe interpretarse;

“en el sentido de que implica un conjunto urbano con cierta homogeneidad y características diferenciales lo que no ocurre cuando la denominada zona de influencia es simplemente trazada, de manera discrecional, sobre un plano, sin que la delimitación del núcleo así constituido tenga otro fundamento que el de alcanzar los 2.000 habitantes necesarios para la apertura de una nueva oficina de farmacia con arreglo al artículo 5.1.b).”

2.2.2. Apertura de una nueva oficina de farmacia a nombre de un Inspector municipal Farmacéutico del Ayuntamiento de que se trate. Este supuesto, contemplado ya en el *artículo 5.1.c.* del Decreto de 31 mayo de 1953, era de aplicación en los municipios de población inferior a 50.000 habitantes. En todo caso la farmacia solicitada debía guardar una distancia mínima de 150 metros respecto a las instaladas.

Llegados a este punto, cabe indicar la tendencia establecida por el Tribunal Supremo, a la hora de interpretar estas normas aplicables a la apertura de nuevas farmacias, en el sentido más favorable a la apertura; así, en más de una ocasión se ha mostrado partidario del sistema de libertad, fomentando en lo posible la apertura de nuevas farmacias, con los argumentos siguientes:

En primer lugar, en el principio general del libre ejercicio de las profesiones facultativas liberales.

En segundo lugar, en el interés público de la actividad desarrollada por el farmacéutico, dado que el sistema de limitación no favorece el interés público, que para este Tribunal “lógicamente resultaría beneficiado con la abundancia de oficinas de farmacia”.

Según lo establecido en la normativa de 1957, las distancias se considerarán referidas a las farmacias de un mismo municipio, efectuándose su medición por el camino vial más corto, sin deducción alguna, y se hará la medición por el eje de la calle o camino. Como veremos más adelante ha sido un criterio que se ha seguido manteniendo hasta nuestros días.

Para la determinación del número de habitantes se establecían una serie de criterios:

En primer lugar, tenía que tomarse como referencia **el censo municipal** rectificado en 31 de diciembre del año inmediato anterior a la fecha de solicitud de apertura.

En segundo lugar, debían computarse **todos los habitantes** del término municipal.

V.- TERCERA ORDENACIÓN FARMACÉUTICA: LA PERVERSION Y CONSIGUIENTE JUDICIALIZACION DEL MODELO: CON EL REAL DECRETO 909/1978, DE 14 DE ABRIL DE 1978.

La regulación de los procedimientos de autorización, establecimiento, transmisión e integración de oficinas de farmacia establecida por el *Real Decreto 909/78*, supuso un nuevo salto en la limitación de instalación de nuevas oficinas de farmacia, además de una complejidad en el procedimiento, que ha dado lugar, aun en nuestros días, a condiciones susceptibles de interpretaciones contrapuestas, con la consiguiente intensa litigiosidad judicial.

No se puede considerar que esta norma aportara mejoras sustanciales respecto a la anterior y sí se puede afirmar que ha sido muy criticada por casi todos los sectores, hasta por el mismo Tribunal de Defensa de la Competencia que, con frecuencia, ha detectado unas situaciones de bloqueo motivadas, entre otras razones, porque existen restricciones a la instalación de nuevas oficinas de farmacia. Incluso ha llegado a producir desajustes de la oferta farmacéutica respecto a los nuevos usos sociales.

Tras un periodo de año y medio desde la entrada en vigor del Real Decreto de 14 de abril de 1978, el entonces Ministerio de Sanidad y Seguridad Social se vio en la necesidad de desarrollarlo mediante la publicación de dos órdenes ministeriales, la primera de ellas, de 20 de noviembre de 1979, por la que se señalan los méritos y circunstancias a que hace referencia el artículo cuarto del *Real Decreto 909/1978*, y la segunda, de 21 de noviembre de 1979, por la que se desarrolla el *Real Decreto 909/1978*, de 14 de abril, en lo referente al establecimiento, transmisión e integración de las oficinas de farmacia. En nuestra opinión, se incurrió en un exceso de celo en su redacción. Se pretendió utilizarla para paliar las deficiencias que se habían detectado en el Real Decreto de 1978, en el periodo transcurrido desde su publicación, yendo más allá de un simple desarrollo, ya que solicitaba una serie de re-

quisitos para la autorización de farmacias o su traslado que no estaban amparados en el citado Real Decreto. Este hecho aumentó el número de recursos, creando inseguridad sobre la normativa vigente.

Se continúa utilizando como demarcación territorial el municipio.

3.1. Régimen General. Se mantiene la limitación en los 4.000 habitantes por oficina de farmacia que ya había sido fijado en el Decreto de 1957, pero desaparece la posibilidad de apertura de una nueva farmacia con fracción superior a los 1.000 habitantes que tenía la norma anterior, situación que determina un reforzamiento del sistema de limitación en la instalación de farmacias.

3.2.- Excepciones al regimen general.

Para atenuar la rigidez del sistema se introducen tres excepciones al régimen general conducentes a adecuar el número de oficinas de farmacia a las cifras de población. Posteriormente, se arbitrará otro régimen excepcional para la apertura de farmacia por los farmacéuticos titulares que estaba prevista en el Decreto de 1957. En todo caso, en el mismo Real Decreto de 1978, se dejará fuera de toda duda que lo que se pretende no es buscar una línea aperturista sino que estas excepciones *“lo son a un criterio general restrictivo”*.

3.2.1.- Incremento de 5.000 habitantes.

La primera excepción, contemplada en el artículo 3.1.a), establecía:

“Cuando en un municipio el número de oficinas de farmacia existentes no se acomode, por exceso, a la proporción general establecida en el párrafo anterior, no obstante se podrá instalar una nueva oficina cuando las cifras de población del municipio de que se trate se hayan incrementado, al menos, en 5.000 habitantes. A estos efectos, se tomará como cifra inicial de referencia la del censo correspondiente al año en que se hubiere abierto al público la última oficina de farmacia.”

3.2.2.- Núcleos de población de, al menos, 2.000 habitantes. La segunda excepción al régimen general del Decreto de 1978 era la prevista en el *artículo 3.1.b)*, que posibilitaba la apertura de una nueva farmacia:

*“Cuando la que se pretenda instalar
vaya a atender a un núcleo de población de,
al menos, 2.000 habitantes.”*

Exigiéndose en estos casos que la distancia respecto de otras oficinas de farmacia sea de, al menos, 500 metros.

Esta posibilidad de apertura, que ya estaba contemplada, aunque con ligeras modificaciones, en el *artículo 5.1.b)* del Decreto de 1957, se transformó, en la mayoría de los casos, en la única posibilidad de apertura de farmacias en municipios turísticos o con gran población flotante, suponía, por otro lado una opción para que los recién licenciados tuvieran acceso a farmacia.

Este artículo fijaba, como requisito previo, la existencia de un núcleo de población al que la nueva farmacia vaya a prestar servicio farmacéutico, para que la apertura pudiera autorizarse. Con el tiempo, se demostró que este concepto fue uno de los que más contribuyó a aumentar la judicialización del proceso, la sensación era que estos expedientes siempre acababan en los tribunales.

3.2.3.- Municipios que se originen por concentración y fusión de otros anteriores con censo resultante inferior a 12.000 habitantes y que no formen un conjunto urbano único.

Para estos supuestos el *Real Decreto de 14 de abril de 1978* contemplaba en su *artículo 3.1.c)* la tercera excepción. En ellos

“Se computarán únicamente los habitantes correspondientes al núcleo donde se encuentra establecida la Oficina de farmacia y los de aquellos otros núcleos que disten de él tres kilómetros como máximo.”

En definitiva, al amparo del artículo 3.1.c) pueden abrirse nuevas oficinas de farmacia cuando en municipios de población dispersa (originados por fusión) existan núcleos desprovistos del servicio farmacéutico, aunque en ninguno de ellos exista una población de dos mil habitantes, con independencia del número de farmacias que se encuentren en el núcleo principal, siempre que disten de él más de 3 kilómetros. En efecto, ésta podría ser la solución para algunos casos en que existen anejos separados del núcleo principal por muchos kilómetros. En estos casos no habría que probar la existencia de un mínimo de habitantes pues el Decreto no señala nada al respecto.

3.2.4.- Instalación de farmacias por los farmacéuticos titulares.

La cuarta excepción al régimen general de apertura de oficinas previsto en el *Real Decreto 909/1978*, permitía la instalación de oficinas de farmacia por parte de los Farmacéuticos Titulares. Esta excepción, a diferencia de las anteriores no estaba prevista en el propio *Real Decreto de 14 de abril de 1978*, sino que se reguló mediante un Real Decreto específico, el 1711/1980, que en su artículo 1 disponía:

“el número total de oficinas de farmacia en cada municipio, no podrá exceder de una por cada cuatro mil habitantes, salvo cuando concurren los casos previstos en los apartados a), b) y c) del artículo tercero, uno, de dicho Real Decreto y cuando la solicitud de instalación se formule por Farmacéutico con nombramiento en propiedad, como titular del

Partido Farmacéutico al que pertenezcan el municipio de que se trate, y siempre que dicho Farmacéutico no tenga abierta al público oficina de farmacia en el referido Partido Farmacéutico.”

Los criterios que fueron establecidos tanto en el *Real Decreto 909/1978* como en su orden de desarrollo de 1979, para el cálculo de la población, a efectos de determinar la procedencia de autorización de nuevas oficinas de farmacia, como ya se ha comentado, se basaban en el censo de población del Municipio al 31 de diciembre del año anterior. Estos criterios han sido considerados en numerosas ocasiones como restrictivos por los Tribunales y, tal como sucedió con el anterior Decreto de 1957, la jurisprudencia dictada sobre esta materia constituye uno de los casos de mayor “enfrentamiento” con respecto a la norma, al no haberse incorporado procedimientos flexibles y efectivos para tener en cuenta la población real.

El *Real Decreto 909/1978*, solamente dispone, en su artículo 3.2, que la distancia entre las oficinas de farmacia

“no será inferior a doscientos cincuenta metros. Dicha distancia deberá ser de quinientos metros en el supuesto del apartado b) del número anterior.”

Para conocer cuál es procedimiento mediante el cual se tienen que efectuar estas mediciones, hay que acudir a la Orden de 21 de noviembre de 1979, de desarrollo del citado Real Decreto.

VI.- CUARTA ORDENACIÓN FARMACÉUTICA: EL PRIMER INTENTO DE ACTUALIZACIÓN DEL MODELO: EL REAL DECRETO-LEY 11/1996, DE 17 DE JUNIO DE 1996. SUS PRINCIPIOS LIMITADORES DE LA APERTURA DE OFICINAS DE FARMACIA.

La última ordenación de oficinas de farmacia de ámbito estatal, no vigente hoy en día, la constituye el *Real Decreto Ley 11/1996*, de 17 de junio, de ampliación del Servicio Farmacéutico a la población.

Este Real Decreto Ley, dedica su artículo 1º a la “**ordenación territorial de las oficinas de farmacia**”. En él podemos encontrar los tres elementos que se pretendía que determinaran la planificación de la instalación de las nuevas farmacias. Como veremos a continuación, salvo en el caso del marco territorial, no aportan novedades sobre las anteriores normativas, ya comentadas.

Por primera vez en una normativa de planificación farmacéutica estatal, no se utiliza como referencia al municipio, sino que la ordenación de estos establecimientos se liga a las denominadas “zonas”, que se debían determinar tomando como referencia las “**unidades básicas de atención primaria**” fijadas por las Comunidades Autónomas, que evidentemente son las zonas básicas de salud contempladas en la *Ley General de Sanidad*. De hecho, los factores que se deben tener en cuenta para su delimitación de estas unidades (densidad de población, características geográficas, dispersión, y las necesidades sanitarias de cada territorio), coinciden parcialmente con los que determinan las zonas básicas de salud. Asimismo, diferencia dos tipos de zona, pero sólo define a las “**zonas de salud urbanas**” que son aquellas en las que la población está concentrada en, al menos el 75%, en un sólo municipio.

El segundo elemento delimitador de las oficinas de farmacia en el *Real Decreto-Ley 11/1996* es el relativo al número de habitantes por oficina de farmacia. Al respecto señalaba a las Comunidades Autónomas como las competentes para determinar los módulos poblaciona-

les, según los tipos de zona. Por su parte, el apartado 3, en su primer párrafo, disponía:

“El número máximo de oficinas de farmacia en las zonas urbanas corresponderá al módulo de 2.800 habitantes por oficina de farmacia. Las Comunidades Autónomas, en función de la concentración de la población en sus núcleos urbanos, podrán establecer módulos poblacionales superiores, con un límite de 4.000 habitantes por oficina de farmacia. En todo caso, y una vez superadas estas proporciones, podrá establecerse una nueva oficina de farmacia por fracción superior a 2.000 habitantes.”

En lo que se refiere al cómputo de habitantes, esta norma sólo indica que se efectuará según los datos del Padrón municipal vigente en la fecha de la solicitud. El legislador en la normativa de 1996 tomaba como base una gestión de procedimientos similar a la de la norma de 1978. Los procesos generados a instancia de los interesados para una determinada zona.

Por otra parte se deja en manos de las Comunidades Autónomas el fijar las distancias mínimas entre oficinas de farmacia y, en su caso, entre éstas y los centros sanitarios, el determinar si deben ser referidas a ámbito municipal o a otras unidades territoriales más amplias (zonas), y cómo efectuar las mediciones.

VII. SITUACION ACTUAL DE LA REGULACION DE LA APERTURA DE LAS OFICINAS DE FARMACIA: LEGISLACIÓN BÁSICA DEL ESTADO Y NORMATIVA DE DESARROLLO DE LAS COMUNIDADES AUTÓNOMAS.

Estudiados los distintos modelos normativos que han regulado y limitado la instalación de oficinas de farmacia en España en nuestra historia reciente, procede efectuar un análisis del sistema que rige en nuestro país, en lo que se refiere a la apertura de nuevas oficinas de farmacia.

Este análisis debe contemplar obligatoriamente primero la legislación básica del Estado sobre Sanidad, dictada al amparo del *artículo 149.1.16.* de la Constitución en esta materia y que está constituida por la Ley de 1997 de Regulación de Servicios de las Oficinas de Farmacia, y segundo las normas de ordenación farmacéutica, que han dictado las distintas Comunidades autónomas en base a las competencias que venían recogidas en sus Estatutos de Autonomía, bajo el epígrafe de “ordenación farmacéutica” o el de “sanidad e higiene”.

EL MODELO CONTEMPLADO EN LA LEGISLACION BÁSICA DEL ESTADO.

Este modelo viene plasmado en la *Ley 16/1997*, que a su vez tiene su origen inmediato en el *Real Decreto-Ley 11/1996*, del que difiere por abordar, además de la planificación de las farmacias, otras cuestiones de sumo interés, como es la relativa a la transmisibilidad de las oficinas de farmacia, que intenta dejar fuera de toda duda.

La nueva Ley establece que:

“La planificación farmacéutica se realizará de acuerdo con la planificación sanitaria. Las demarcaciones de referencia para la planificación

farmacéutica serán las unidades básicas de atención primaria fijadas por las Comunidades Autónomas.”

Esta ley sigue al *Real Decreto-Ley 11/1996*, y ambas normas han dado lugar al planteamiento de cinco conflictos ante el tribunal Constitucional. Dos presentados por sendas Comunidades Autónomas contra la legislación estatal y los tres restantes contra las leyes de Extremadura, Castilla-La Mancha y Galicia.

La demarcacion territorial.

La ley pretende planificar la apertura de nuevas oficinas de farmacia. Para ello fija un modelo en el que cabe resaltar los tres aspectos que, a nuestro modo de ver, definen los criterios básicos de la ordenación farmacéutica que propone, que son:

a) Compete a las Comunidades Autónomas el establecimiento de los criterios específicos de planificación para la autorización de oficinas de farmacia.

b) La planificación farmacéutica que efectúen las Comunidades Autónomas deberá hallarse en concordancia con la planificación sanitaria que hayan efectuado, hasta el extremo de que las zonas básicas de salud que se hayan determinado para la Atención Primaria deben tomarse como las demarcaciones de referencia para la planificación farmacéutica.

c) Esta planificación se debe efectuar por módulos de población y distancias entre farmacias a determinar por las Comunidades Autónomas, previamente se valorarán factores tales como densidad demográfica, características geográficas y dispersión de la población, garantía de accesibilidad y calidad en el servicio y suficiencia en el suministro de medicamentos, que dependerán de las necesidades sanitarias en cada unidad territorial.

LOS MÓDULOS DE POBLACIÓN: CRITERIOS PARA EL CÁLCULO DE HABITANTES.

Sobre este requisito se pronuncia la Ley 16/1997, que dispone:

“El módulo de población mínimo para la apertura de oficinas de farmacia será, con carácter general, de 2.800 habitantes por establecimiento. Las Comunidades Autónomas, en función de la concentración de la población, podrán establecer módulos de población superiores, con un límite de 4.000 habitantes por oficina de farmacia. En todo caso, una vez superadas estas proporciones, podrá establecerse una nueva oficina de farmacia por fracción superior a 2.000 habitantes.

No obstante lo dispuesto en el párrafo anterior, las Comunidades Autónomas podrán establecer módulos de población inferiores para las zonas rurales, turísticas, de montaña, o aquéllas en las que, en función de sus características geográficas, demográficas o sanitarias, no fuese posible la atención farmacéutica aplicando los criterios generales.”

Se observa que se sigue manteniendo la posibilidad de apertura de una nueva farmacia, una vez superadas las proporciones anteriores, por fracciones.

Esta disposición sobre sobre módulos de población mínimos para la apertura de oficinas de farmacia, no la considera la Ley, legislación básica del Estado sobre sanidad, dictada al amparo del artículo 149.1.16.a de la Constitución, como comentaremos más adelante, ha dado lugar a 17 modelos de ordenación farmacéutica en nuestro país.

La Ley contiene el criterio para cómputo de habitantes, además, con carácter de legislación básica del Estado, señalando que:

“El cómputo de habitantes se efectuará en base al Padrón Municipal vigente, sin perjuicio de los elementos correctores que, en razón de las diferentes circunstancias demográficas, se introduzcan por las Comunidades Autónomas.”

La posibilidad de que las normas autonómicas puedan incorporar otros indicadores de población que sirvan como corrección del Padrón municipal vigente, tales como población estacional o de segunda residencia, ha sido ampliamente desarrollada en las distintas Comunidades Autónomas, sobre todo por aquellas consideradas como turísticas, entre ellas la propia Comunidad Valenciana, con 35 farmacias autorizadas por este criterio después de la entrada en vigor de su Ley de Ordenación Farmacéutica.

No obstante, se ha perdido con respecto al *Real Decreto-Ley 11/1996*, la especificación que se efectuaba de que los datos del Padrón municipal serán los del vigente “a la fecha de la solicitud”, quizás porque el legislador en la normativa de 1996 tomaba como base una gestión de procedimientos similar a la de la norma de 1978, generados a instancia de los interesados para una determinada zona, mientras que la *Ley 16/1997* está orientada a procedimientos generados de oficio por la propia Administración Autonómica, en los que se parte de decisiones administrativas relativas a los municipios en los que cabe la posibilidad de abrir nuevas oficinas de farmacia.

LAS DISTANCIAS ENTRE OFICINAS DE FARMACIA Y/O CENTROS SANITARIOS. LA MEDICION DE DISTANCIAS.

El segundo elemento de planificación de apertura de nuevas farmacias es la distancia que debe existir entre ellas. La ley estatal vigente de 1997, es más precisa que su antecesora. Nos encontramos, por lo tanto, con las siguientes características determinantes del modelo propuesto por el Estado:

a) La distancia mínima entre oficinas de farmacia debe ser, con carácter general, de 250 metros, aunque se admiten factores moduladores tales como: criterios geográficos, de dispersión o concentración de la población, los cuales pueden aconsejar una distancia distinta.

b) Se posibilita la existencia de limitaciones a la instalación de oficinas de farmacia en la proximidad de los centros sanitarios.

c) Son las Comunidades Autónomas las que acaban teniendo la capacidad de decidir su modelo de “distancias entre oficinas de farmacia y/o centros sanitarios.”

d) Sólo se considera legislación básica del Estado sobre sanidad, dictada al amparo del *artículo 149.1.16.* de la Constitución, la referida a la existencia de distancias mínimas. Por lo que no es necesario seguir el criterio general de los 250 metros.

Precisamente, como ya hemos mencionado, el hecho de que los criterios contenidos sobre módulos de población mínimos para la apertura de oficinas de farmacia y la distancia mínima entre oficinas de farmacia de la *Ley 16/1997*, no sean considerados como legislación básica del Estado sobre sanidad y que las Comunidades Autónomas determinen estos módulos, ha traído consigo múltiples ventajas, entre las que hay que destacar, como señalan Sanchez García y Barnuevo Hervas, el establecimiento de regulaciones mejor adaptadas a la realidad de cada territorio autonómico. Sin embargo, no debemos dejar de señalar la permanente reivindicación por distintos sectores de la Oficina de Farmacia de que los módulos sean incorporados en una ley de coordinación estatal, y que sean considerados legislación básica del Estado en materia de sanidad.

LOS DISTINTOS MODELOS DE LAS COMUNIDADES AUTÓNOMAS

A la presente fecha todas las Comunidades autónomas han publicado su ley de “ordenación farmacéutica”.

Las distintas Leyes de Ordenación Farmacéutica establecen un modelo planificador para la apertura de nuevas oficinas de farmacia basado en módulos de habitantes y distancias entre las oficinas de farmacia.

1. Como demarcación territorial

En algunas CC.AA. (Canarias, Cataluña, Murcia, Castilla y León, Aragón, Madrid, Principado de Asturias y Navarra) se tomará como referencia la zona básica de salud, siendo el elemento de planificación el municipio y demás entidades locales menores. Esta planificación presenta la dificultad de que junto con los elementos territoriales deben de tenerse en consideración otros factores (aspectos epidemiológicos, necesidades de asistencia sanitaria etc.) y por ello se necesita elaborar una nueva planificación farmacéutica marcando las nuevas zonas farmacéuticas. En otras CC.AA. (Extremadura, Castilla-La Mancha) el elemento son los núcleos de población definidos como aquellos conjuntos independientes y aislados de al menos 10 edificaciones formando calles y plazas. De esta manera en el caso de Castilla La Mancha cuando varias zonas básicas de salud coincidan en un solo núcleo de población total o parcialmente, constituirán todas ellas una sola zona farmacéutica, con la denominación del núcleo donde coinciden y con la demarcación territorial a las zonas básicas de salud que la integran.

De acuerdo con las condiciones geográficas y demográficas las CC.AA. han establecido diferentes clases de zonas (urbanas, semiurbanas, rurales, de montaña, turísticas), señalándose módulos de población, y en algunos casos también distancias, diferentes dependiendo del tipo de zona (País Vasco, Cataluña, Murcia, Castilla y León).

En el caso de la Comunidad Valenciana, la Ley 6/1998, de 22 de junio, establece un modelo de planificación de las Oficinas de Farmacia, basado en las necesidades de atención farmacéutica de la población. Se crean las zonas farmacéuticas como elemento esencial para esta

planificación, a la vez que se procura que el servicio farmacéutico se extienda a la población de forma que sea posible establecer al menos una farmacia en cada municipio o entidad local menor. El modelo de la Comunidad Valenciana si bien se basa en las zonas farmacéuticas, utiliza el municipio como demarcación de referencia para su aplicación en lo que respecta a autorización de nuevas Oficinas de Farmacia, lo que queda patente con el estudio de módulos de habitantes y distancias, que se indica a continuación.

La Ley de Ordenación farmacéutica de la Comunidad Valenciana clasifica las zonas farmacéuticas de acuerdo con el siguiente criterio:

a) **Zonas Farmacéuticas Generales:** las constituidas por aquellos municipios y entidades locales menores que no tengan la consideración de turísticos.

b) **Zonas Farmacéuticas Turísticas:** constituidas por los municipios que hayan sido declarados legalmente municipios turísticos o aquellos cuya población estacional media anual, supere al menos en un 30% a la población censada.

En lo relativo a los módulos de habitantes para la apertura de nuevas Oficinas de Farmacia, existe dos tipos de módulos:

Módulo básico general, según el cual, en todos los municipios y entidades locales menores de la Comunidad Valenciana, el número máximo de Oficinas de Farmacia será de una por cada 2.800 habitantes. En todo caso, una vez superado este módulo básico general, se podrá establecer una nueva Oficina de Farmacia cuando se superen los 2.000 habitantes censados adicionales. Es decir sigue claramente la *ley 16/1997*.

Módulo turístico. Se aplica en las Zonas Farmacéuticas Turísticas y en los municipios que, dentro de las Zonas Farmacéuticas Generales, aparecen como Municipios Turísticos en el Mapa de Zonas Farmacéuticas de la Comunidad Valenciana. En estos casos, una vez ajustada la proporción habitantes/farmacia en base al módulo básico general, se podrá establecer una Oficina de Farmacia por cada 3.500 habitantes estacionales. Además, una vez superada dicha proporción se podrá establecer una nueva Oficina de Farmacia por fracción superior a 2.500 habitantes estacionales.

Para la aplicación del módulo general se realiza de modo individualizado para cada municipio, según los datos que consten en la última revisión del Padrón Municipal vigente. En el caso de los municipios que tengan la consideración de turísticos a los efectos de la planificación de las Oficinas de Farmacia, la población estacional deberá acreditarse mediante certificaciones emitidas por organismos oficiales competentes en la materia.

No se exige que el municipio o entidad local menor cuente con 2.800 habitantes para la apertura de una farmacia; la primera apertura se efectúa en aquellos que no cuenten con farmacia, siempre que su población supere los 250 habitantes.

Sobre las distancias, la *Ley 6/1998*, establece que el emplazamiento de una nueva Oficina de Farmacia debe guardar una distancia de, al menos, 250 metros respecto a las oficinas de farmacia más próximas. Además, se debe mantener una distancia de, al menos, 250 metros respecto a cualquier Centro Sanitario dependiente de la Consejería de Sanidad.

Esta existencia de 17 modelos autonómicos de ordenación farmacéutica ha dado lugar a una gran disparidad de habitantes por farmacia, dependiendo de qué Comunidad Autónoma se trate. La media nacional es de 2117, casi coincidente con la de la Comunidad Valenciana con 2107. Sin embargo, hay extremos que van desde los 2291 de la Comunidad de Madrid y los 2162 de Andalucía, a los 1778 de Aragón o los 1487 de Castilla y León. Debiendo destacar los 1074 de Navarra, resultado de una no adecuada planificación de oficinas de farmacia.

En cuanto a las distancias entre oficinas de farmacia, la mayoría de las Comunidades Autónomas han optado por mantener la mínima de 250 metros. No obstante, Navarra establece un modelo de planificación distinto al estatal y reduce la distancia entre farmacias a 150 metros.

EL MODELO DE ADJUDICACIÓN DE NUEVAS OFICINAS DE FARMACIA EN LA COMUNIDAD VALENCIANA

La *Ley 6/98*, de Ordenación Farmacéutica de la Comunitat Valenciana, supone un importante cambio en el modelo tanto en lo referente a la planificación de las oficinas de farmacia. Este importante cambio, viene acompañado de otro, no menos importante: la selección, conforme a un determinado perfil, de los farmacéuticos a los que se otorgará la autorización y que estarán al frente de las oficinas de farmacia.

El modelo de adjudicación de las farmacias autorizadas se basa en una convocatoria pública. En ella, los criterios de selección que establecen las bases necesarias para que los farmacéuticos que ejerzan su profesión en las oficinas de farmacia de la Comunitat Valenciana respondan a estas características se fijan en el *Decreto 198/2003*, de 3 de octubre, por el que se establecen los criterios de selección aplicables en los procedimientos de autorización de nuevas oficinas de farmacia. En él se recogen 5 apartados:

- **Méritos profesionales** con independencia de la titularidad/propiedad (experiencia),
- **Formación profesional complementaria y expediente académico** (conocimientos),
- **Prueba escrita** (actualización de conocimientos),
- **Docencia e investigación** (formación de nuevos farmacéuticos)
- Conocimiento de **valenciano y otros idiomas**.

La prueba escrita pretende valorar los conocimientos de los participantes en materias como Uso Racional del Medicamento y Atención Farmacéutica, Legislación Sanitaria y Farmacéutica de aplicación en Oficina de Farmacia en la Comunitat Valenciana, Salud Pública en la Comunitat Valenciana, y la Gestión Farmacéutica en las Oficinas de Farmacia.

El resultado de la ley de Ordenación farmacéutica la adjudicación de 267 nuevas oficinas de farmacia. De los 542 municipios de la Comunitat Valenciana, tan solo 10 de ellos no cuentan con oficina de farmacia. 5 de ellos disponen de un botiquín, que cubre las necesidades farmacéuticas de la población. solo 5 municipios, con un total de 209 ciudadanos, no disponen de oficina de farmacia ni de botiquín.

Tras lo expuesto, podemos extraer como **CONCLUSIONES** más relevantes del modelo planificado las siguientes:

1.- La Ley General de Sanidad, la Ley del Medicamento de 1990, La Ley Estatal de 1997 de Regulación de Servicios de las Oficinas de Farmacia y las distintas leyes de ordenación farmacéutica de las diferentes Comunidades Autónomas han dejado fuera de toda duda la identificación de las Oficinas de Farmacia como establecimientos sanitarios privados, de interés público o sujetos a la planificación sanitaria.

2.- El modelo planificado permite a la farmacia tener una red que cubre todo el país con servicio garantizado, y, en general, garantiza la profesionalidad de sus titulares. No obstante, este modelo está sometido a una serie de debilidades, entre las que cabe destacar: las económicas, el exceso de titulados, la ausencia de un modelo legislativo básico uniforme para todo el Estado y la judicialización de los expedientes de apertura (si bien actualmente en menor grado).

3.- La instalación de nuevas oficinas de farmacia, ha sufrido, en nuestra historia reciente cuatro ordenaciones importantes acontecidas en 1941, 1957, 1978 y la amparada en el modelo de ordenación farmacéutica, sujeto a planificación, que fija la *Ley del Medicamento* de diciembre de 1990. Esta última se aplica desde 1992 y abarca las distintas leyes de ordenación farmacéutica que van aprobando las Comunidades Autónomas. Engloban, en este último periodo, la Ley Estatal de 1997 sobre regulación de servicios de oficinas de farmacia, que ya había sido avanzada un año antes por el *Real Decreto-Ley 11/1996*, de ampliación del Servicio Farmacéutico a la Población.

4.- La limitación en la apertura de nuevas farmacias ha tenido un efecto favorable al estabilizar el modelo de oficina de farmacia que ha llegado a nuestros días. Ahora bien, las regulaciones efectuadas por el

Decreto de 31 de mayo de 1957 y en mayor medida por el Real Decreto de 14 de abril de 1978, han dado lugar a innumerables procesos judiciales que en muchas ocasiones han retrasado la instalación de nuevas farmacias necesarias para atender demandas asistenciales reales.

5.- Los elementos que determinan la planificación de oficinas de farmacia son idénticos desde sus orígenes (1941) hasta los actuales modelos autonómicos, fijando el número farmacias por módulos de población y distancia entre las mismas y de éstas a los centros sanitarios públicos. Conviene plantearse si estos criterios son plenamente vigentes o necesitan la incorporación de otros nuevos. A nuestro juicio, habría que incluir el número de actos de dispensación y la densidad demográfica, que actuarían modulando los criterios existentes.

6.- El Estado ha efectuado recientemente dos intentos de plasmación de un modelo común de planificación farmacéutica para las distintas Autonomías: el *Real Decreto-Ley 11/1996*, de Ampliación de Servicio Farmacéutico a la Población, posteriormente derogado por la *Ley 16/1997*, de Regulación de Servicios de Oficinas de Farmacia. La tan demandada ley básica del Estado, al respetar de forma excesivamente estricta las competencias de la Comunidades Autónomas en materia de ordenación farmacéutica, ha posibilitado una enorme dispersión en la regulación de aspectos esenciales, tales como, el módulo de población mínimo para la apertura de oficinas de farmacia, y la distancia mínima entre oficinas de farmacia.

7.- La *Ley 16/1997* establece que serán las Comunidades Autónomas las encargadas de regular los módulos poblacionales y las distancias entre oficinas de farmacia y los centros sanitarios. En su totalidad, la planificación se ha efectuado como medio para garantizar un adecuado servicio farmacéutico a la población.

8.- Todas las Comunidades Autónomas han regulado la planificación de las oficinas de farmacia, en base a sus competencias legislativas en "Ordenación Farmacéutica", ya sea porque así aparezca recogido en sus Estatutos o porque se encuentran incluido en "Sanidad e Higiene". Sería muy discutible separar la oficina de farmacia de la regulación sanitaria interior de una Autonomía, por las graves disfunciones que se producirían dado su carácter de establecimiento sanitario. Con este fin, todas las Comunidades Autónomas tienen publicada sus leyes de ordenación farmacéutica.

9.- Las diferentes Leyes y reglamentos de Ordenación Farmacéutica de las distintas Autonomías, han establecido modelos de planificación farmacéutica de acuerdo a los criterios generales recomendados en la *Ley 16/1997*). Salvo el módulo de habitantes por oficina de farmacia de Navarra (con 700). Las Comunidades que exigen una menor distancia entre oficinas de farmacia con Castilla-La Mancha, y Navarra con 150 metros. Además, todas las Comunidades han fijado limitaciones de distancia entre las farmacias y los centros de salud.

10.- El binomio propiedad-titularidad afecta esencialmente a la estructura de la asistencia farmacéutica. La actual legislación reserva de forma exclusiva a los licenciados en Farmacia la propiedad y la titularidad de las farmacias. Este principio ha sido rigurosamente mantenido en las leyes de ordenación farmacéutica de las Comunidades Autónomas, que permiten, no obstante, la copropiedad de una farmacia, pero no que un farmacéutico posea más de una farmacia.

*Toda la Galia está ocupada por los romanos...?
¿Toda? ¡No! Una aldea poblada por irreductibles
galos resiste todavía y siempre al invasor.*

Astérix

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO Y PRESIDENTE DE LA ACADEMIA

EXCMO. SR. DR. D. FERNANDO RIUS ALARCÓ

Excmas. e Ilmas. Autoridades académicas y profesionales

Excmos. e Ilmos. Señoras y Señores Académicos

Compañeros y amigos

Señoras y Señores.

Mis primeras palabras serán de agradecimiento a los Señores Académicos de la AFCV, Institución que este mes de abril cumple poco más de dos años, por permitirme llevar a cabo la presentación del nuevo Académico Numerario, el Dr. D. Julio Muelas Tirado. La Institución honra a mi persona como su portavoz a fin de presentar al nuevo miembro de la Institución a través del justo reconocimiento de su gran mérito académico y profesional y tributarle el testimonio de admiración y amistad que su persona merece y me merece. Mi agradecimiento, en consecuencia, por algo que para mí resulta tan grato como emotivo.

El Dr. Julio Muelas Tirado es alicantino de nacimiento, aunque a los dieciséis años vino a Valencia para estudiar la carrera y se quedó. Empezó cursando los estudios de Farmacia, la correspondiente licenciatura en el edificio que hoy ocupa el Rectorado de la Universitat de Valencia, durante los años 1977-1982, sede entonces de la Facultad de Farmacia de esta Universitat; pertenece así a la cuarta promoción de farmacéuticos formados en esta Facultad.

Finalizada la licenciatura, lleva a cabo el doctorado dentro del área de la Legislación Farmacéutica, presentado la Tesis Doctoral, con fecha 14/11/2002, titulada *“Régimen jurídico de apertura y actividad de las oficinas de farmacia”*, obteniendo la calificación de sobresaliente “Cum Laude”.

Su formación académica continua con la obtención del Título de Diplomado en Sanidad, (año 1991); Master en Salut Comunitaria por la Universidad de Valencia, (año 1991); Farmacéutico Especialista en Farmacia Industrial y Galénica, (año 2003); PADE IESE. Alta Dirección de Instituciones Sanitarias. IESE Universidad de Navarra, (año 2004).

Por otra parte, posee la Medalla al Mérito Policial Distintivo Blanco del Ministerio del Interior otorgada en el 2005.

Su vocación docente le llevó en el año 1991 a incorporarse al entonces Departamento de Farmacia Galénica de la Facultad de Farmacia, Universitat de Valencia, como Profesor Asociado, impartiendo la asignatura Legislación Farmacéutica, actividad que desarrollaría hasta el año 1996.

Posteriormente, tras el nuevo plan de estudios (1998) y a la vez cambio de ubicación de la Facultad, se incorpora de nuevo a la docencia en la recientemente creada Facultad de Farmacia en Burjassot, como Profesor asociado, durante los años 1999 a 2002, de la nueva asignatura trocal Legislación y Deontología Farmacéutica.

Desde el siguiente año 2003 hasta la actualidad continua ininterrumpidamente su labor docente de la misma disciplina como Profesor Asociado en la Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Cardenal Herrera CEU. Valencia.

En el año 2005 es nombrado Profesor Acreditado ANECA.

Por otra parte, desde el año 2002 hasta la actualidad participa como Profesor Invitado en el Master “Uso racional del medicamento”, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Departamento de Farmacología estando encargado de la docencia correspondiente al Módulo Legislación Farmacéutica.

La labor investigadora queda reflejada en la dirección de 3 Tesis Doctorales, 13 Capítulos de libro, 36 artículos publicados y 30 comunicaciones a Congresos Nacionales e Internacionales y Jornadas Científicas.

Temas como la Atención Farmacéutica; La cadena de frío; La propiedad de las Farmacias; Formulación Magistral; Venta por internet de medicamentos; Modelo de Apertura y Adjudicación de las nuevas Oficinas de Farmacia en la Comunitat Valenciana; La receta informática y/o electrónica de estupefacientes en el ámbito de la asistencia sanitaria pública de la Comunidad Valenciana; Alertas Farmacéuticas, entre otros temas de evidente interés no solo en la Farmacia Comunitaria, también en la Farmacia Hospitalaria, Distribución, etc, son abordados por el Dr. Julio Muelas con el rigor profesional que le caracteriza.

Su actividad profesional como funcionario de la Generalitat Valenciana comienza el 1 de abril de 1986, siendo designado funcionario de carrera del Cuerpo de Farmacéuticos de Administración Sanitaria de la Generalitat.

En el año 1989 es designado Jefe Sección Asistencia Farmacéutica en la Conselleria de Sanitat hasta el año 1999, pasando el año 2000 hasta la actualidad a desempeñar el cargo de Jefe de Servicio de Ordenación, Control y Vigilancia de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública.

PERTENECÍA A COMITÉS Y GRUPOS DE TRABAJO DE ÁMBITO INTERNACIONAL Y NACIONAL

Organismo: CONSEJO EUROPEO. INSTITUCIONES DE LA EU
Actividad desarrollada: REPRESENTANTE DE LA COMUNIDADES AUTÓNOMAS EN LOS GRUPOS DE TRABAJO DE SANIDAD, MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS DEL CONSEJO EUROPEO.

Categoría profesional: EXPERTO
Lugar: BRUSELAS

Duración (meses): desde el 1 de enero hasta el 30 de junio de 2020

Organismo: COMISIÓN EUROPEA. INSTITUCIONES DE LA EU
Actividad desarrollada: REPRESENTANTES DE LA COMUNIDADES AUTÓNOMAS EN EL GRUPO DE TRABAJO DE PRODUCTOS SANITARIOS VETERINARIOS

Categoría profesional: EXPERTO
Lugar: BRUSELAS

Duración (meses): desde el 1 de enero 1993 hasta el 31 de diciembre de 1994

Actividad desarrollada: INSPECCIÓN, CONTROL Y SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Categoría profesional: EXPERTO
Lugar: MADRID

Duración (meses): desde el 2005 hasta la fecha

Organismo: AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS)

Actividad desarrollada: COMITÉ TÉCNICO DE INSPECCIÓN DE MEDICAMENTOS (CTI)

Categoría profesional: PRESIDENTE
Lugar: MADRID

Duración (meses): 48 (de 2001 a 2004)

Organismo: AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS)

Actividad desarrollada: COMITÉ TÉCNICO DE INSPECCIÓN DE MEDICAMENTOS (CTI)

Categoría profesional: VICERESIDENTE
Lugar: MADRID

Duración (meses): 24 (de 2014 a la actualidad)

<i>Organismo:</i>	AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS)
<i>Actividad desarrollada:</i>	COMITÉ SEGURIDAD MEDICAMENTOS USO HUMANO
<i>Categoría profesional:</i>	VOCAL
<i>Lugar:</i>	MADRID
<i>Duración (meses):</i>	48 (de 2001 a 2004)
<i>Organismo:</i>	AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS)
<i>Actividad desarrollada:</i>	COMITÉ SEGURIDAD MEDICAMENTOS USO HUMANO
<i>Categoría profesional:</i>	VOCAL
<i>Lugar:</i>	MADRID
<i>Duración (meses):</i>	48 (de 2016 a 2021)
<i>Organismo:</i>	AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS)
<i>Actividad desarrollada:</i>	GRUPO TÉCNICO BUENAS PRÁCTICAS DE DISTRIBUCIÓN
<i>Categoría profesional:</i>	VOCAL
<i>Duración (meses):</i>	48 (2001 a 2005)
<i>Lugar:</i>	MADRID
<i>Organismo:</i>	AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS)
<i>Actividad desarrollada:</i>	GRUPO TÉCNICO ELABORACION DE MEDICAMENTOS
<i>Categoría profesional:</i>	COORDINADOR/VOCAL
<i>Duración (meses):</i>	243 (2001 a la actualidad)
<i>Lugar:</i>	MADRID
<i>Organismo:</i>	AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS)
<i>Actividad desarrollada:</i>	GRUPO TÉCNICO ESTUPEFACIENTES
<i>Categoría profesional:</i>	COORDINADOR/VOCAL
<i>Duración (meses):</i>	183 (2005 a la actualidad)
<i>Lugar:</i>	MADRID

Organismo: AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS)

Actividad desarrollada: GRUPO TÉCNICO MEDICAMENTOS ILEGALES Y FALSIFICADOS Y FALSIFICADOS

Categoría profesional: COORDINADOR/VOCAL

Duración (meses): 183 (2005 a la actualidad)

Lugar: MADRID

Organismo: AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS)

Actividad desarrollada: GRUPO TÉCNICO PRODUCTOS SANITARIOS

Categoría profesional: VOCAL

Duración (meses): 36 (2001 a 2003)

Lugar: MADRID

Organismo: AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS)

Actividad desarrollada: GRUPO TÉCNICO IMPLANTACIÓN DE SISTEMAS DE GARANTÍA DE CALIDAD EN SERVICIOS DE INSPECCIÓN

Categoría profesional: VOCAL

Duración (meses): 24 (2012 a 2014)

Lugar: MADRID

Organismo: AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS)

Actividad desarrollada: GRUPO TÉCNICO PLASMA RICO EN PLAQUETAS.

Categoría profesional: COORDINADOR

Duración (meses): 27 (2018 hasta la actualidad)

Lugar: MADRID

Los lazos de amistad con el nuevo Académico proceden desde hace treinta años, concretamente desde el año 1991 en el que se incorpora al entonces Departamento de Farmacia Galénica como docente de la asignatura Legislación Farmacéutica, Departamento en el que yo me encontraba como Profesor Titular. No obstante, sería a partir del nuevo plan de estudios del año 1998 cuando empezaríamos a compartir la docencia de la nueva asignatura troncal, cursada por todos los alumnos en su último curso de Licenciatura, después Grado: *“Legislación y Deontología Farmacéutica”*, Elaboraríamos en consecuencia los correspondientes nuevos Programas lectivos, en la Facultad de Farmacia, Universitat de Valencia. Tras tantos años y horas compartidas de vida académica, puedo afirmar que el Dr. Julio Muelas es un magnífico profesional, a la vez persona, sin duda un referente indiscutible dentro del amplio campo que comprende la Legislación Farmacéutica.

El Dr. Muelas ha escogido dentro de las diferentes posibilidades del ejercicio profesional que ofrece la Farmacia, el área que posiblemente la define por excelencia: esto es, la oficina de farmacia, hoy Farmacia Comunitaria, y dentro de esta, un aspecto concreto de evidente importancia como es el régimen jurídico de apertura de las mismas en los últimos 80 años.

En este sentido, cabe destacar, según datos del propio Consejo General, que más del 70% de los farmacéuticos colegiados desarrollan su actividad en Oficinas de Farmacia, que representa a la Farmacia Comunitaria Española, esto es, a la Farmacia de la atención primaria de salud, una Farmacia que ha sido reconocida por el Gobierno como Marca España. Una red de 56.000 farmacéuticos los que trabajan en las más de 22.000 farmacias de nuestro país, en las que cada día entran dos millones trescientas mil personas

El farmacéutico comunitario adquiere así, un evidente protagonismo en el presente de la profesión farmacéutica; su futuro, al igual que el futuro de cualquier colectivo se construye sobre su pasado, sobre su historia, Es de sobra conocido que quien olvida su historia está condenado a repetirla; la Farmacia goza de un extenso y apasionante pasado que debe ser recogido y conservado, aprender a corregir errores y contribuir a avanzar en la prosperidad de nuestra profesión.

El excelente discurso del Dr. Muelas hace referencia, a un aspecto que ocupa un destacado lugar en el campo de la hoy Farmacia Comunitaria como es el referido al Régimen jurídico de apertura de oficinas de farmacias: 80 años de un sistema planificado". Además de tan interesante consideración, el reciente pasado de la Farmacia recoge otros numerosos acontecimientos y tratados trascendentales, algunos de los cuales conviene recordar, aunque sea de forma concisa, por evidentes motivos de espacio y tiempo.

Así, entre las incorporaciones farmacoterapéuticas durante ese periodo pueden citarse:

Los avances conseguidos en la **lucha contra las infecciones bacterianas**. El año 1935 marcó el comienzo con la acción quimioterápica de un colorante sintético, la azosulfamida o prontosil rojo, que en el organismo se transformaba en sulfanilamida, que era la sustancia quimioterápica activa. Aparecen así las sulfamidas, primeros agentes quimioterápicos activos utilizados para combatir las infecciones bacterianas

El desarrollo de la **quimioterapia antibiótica** posibilitó el control de la primera causa de mortalidad, esto es, las infecciones. Las conocidas observaciones de Fleming en 1928 sobre el efecto inhibitor de un hongo, *penicillium notatum*, y a partir de él, la obtención de la penicilina utilizada durante la Segunda Guerra Mundial marcaría el comienzo de la antibioticoterapia. Su campo de acción se vio ampliado con la producción de las penicilinas semisintéticas.

Nuevos agentes **antibióticos** se sucedían sin interrupción. En 1942 Waksman aislaba la estreptomycin, de gran eficacia para combatir la tuberculosis; que más tarde se asoció el PAS y a la isoniacida, quedando así establecida la terapéutica tuberculostática fundamental.

La **lepra**, por su parte, comienza a ser combatida de manera específica y efectiva con la aparición de las sulfonas El cloramfenicol, aureomicina, tetraciclinas, rifamicina, gentamicina que supone el comienzo de los aminoglucósidos, se suceden a mediados del siglo XX.

El tratamiento de las **infecciones víricas** alcanzó su mayor es-

plendor con la vacunación antipoliomielítica (1954) y antisarampionosa (1963).

Terapéutica farmacológica de las neoplasias. Durante muchos años el tratamiento de las neoplasias se llevó a cabo mediante la cirugía y las radiaciones ionizantes. Comienza la utilización de los andrógenos en el tratamiento del cáncer de mama y de estrógenos en el de próstata. También tiene lugar la introducción las mostazas nitrogenadas, el metotrexato, y la 6-mercaptopurina. El 5-fluorouracilo (1957) se utiliza para el tratamiento de los cánceres de mama, de ovario y digestivos.

En las **enfermedades cardiovasculares** la heparina fue introducida en 1918 como medicación antitrombótica; en 1945 se utilizaron los heparinoides, el dicumarol, antivitaminas K y estreptocinasa.

En cuanto al tratamiento de la **hipertensión**, la rauwolfia serpentina que se utilizaba en la India, permitió el aislamiento en 1952 de la reserpina, su principal alcaloide con propiedades antihipertensivas.

Tratamientos neuropsiquiátricos. En 1938 se introduce la difenilhidantoína para el tratamiento del gran mal; también la pirimidona. El uso de la prometacina en las curas de sueño, la introducción de la clorpromacina, la utilización de la antes citada reserpina en también psiquiatría, los derivados de la butirofenona., etc, y entre los tranquilizantes menores, el meprobamato, el clordiacepóxido, etc.

Respecto a los **estimulantes**, la introducción de las anfetaminas (1933), y la síntesis de numerosos inhibidores de la MAO, causantes todos ellos de abundantes efectos secundarios, serían desplazados por nuevos antidepresivos, como la imipramina (1958).

Medicación antiinflamatoria. La introducción de la fenilbutazona y sus derivados, así como la indometacina, posibilitó la terapéutica antiinflamatoria actual. La síntesis de la cortisona (1944) y posteriormente de la hidrocortisona (1952) abrió un nuevo capítulo en la terapéutica antiinflamatoria.

Por otra parte, la **medicación antihistamínica** introducida en la clínica con la prometacina (1947) permitió controlar las reacciones alérgicas.

Avances conseguidos en la utilización de las **hormonas y vitaminas**. En 1952 se aisló la triyodotironina, logro que posibilitó el tratamiento de los síndromes hipotiroideos; se aisló la androsterona, y la testosterona. La terapéutica estrogénica moderna se inicia con los estrógenos no esteroideos sintéticos, y a partir de 1948 con el estradiol sintético. La progesterona fue identificada en 1934 y posteriormente sintetizada.

La insulina fue aislada y producida a nivel industrial en la primera mitad del siglo pasado, permitió contar con una terapéutica eficaz para la diabetes. No obstante, el uso de la insulina se redujo con la introducción de las sulfamidas hipoglucemiantes y más tarde las biguanidas, también durante ese periodo.

Finalmente, tras este breve recordatorio farmacoterapéutico, citar por su interés la producción industrial de vitaminas: la D, a la que siguen la C; la B; la A, etc.

Sin embargo, tan trascendentales aportaciones farmacoterapéuticas contrastan con las escasas publicaciones legislativas al respecto.

Las farmacopeas se redactan por comisiones de médicos y farmacéuticos en la mayoría de los países desde principios del siglo XIX. En ellas se describen las drogas, los productos químicos, los principios activos, los métodos de valoración de unos y otros y la manera de obtener las fórmulas oficiales, así como las normas de dispensación de los productos muy activos

En los años 40, inicio del periodo referido por el Dr. Muelas, estaba vigente en España la 8ª edición de la Farmacopea Oficial Española, concretamente desde el año 1929 que se edita, manteniéndose en vigor hasta el año 1954, con la publicación de los dos tomos de la 9ª edición de la Farmacopea Oficial Española.

En estas obras se recogen los preparados propios de la época: diversos aceites, ácidos, aguas, disoluciones alcohólicas, bálsamos sales carbonatadas, fosfatadas, salicilatos, sulfatos, óxidos, yoduros, esencias, extractos, jarabes, linimentos, pastillas, píldoras, inyectables, pociones, pomadas, polvos, raíces, sales, tinturas, sueros preparados estos que hoy han desaparecido en gran medida.

Durante estos años, la Organización Mundial de la Salud como organismo de las Naciones Unidas, interviene para que se redactase y publicase una Farmacopea Internacional, lo que tuvo lugar en 1951 y posteriormente 1955, con carácter de recomendación a todos los países, pero sin poder coercitivo. Más tarde, en el año 1967 la misma organización publicó las Especificaciones para el control de calidad de las preparaciones farmacéuticas. También los farmacéuticos integrados en el Mercado Común estudiaron las normas idóneas para la confección de medicamentos y editaron la Farmacopea Europea (1969) igualmente con carácter orientativo y no obligatorio.

Estos tratados fueron de consulta también en nuestro país, pese a que desde el año 1954 continuó en vigor la Novena Edición de la Farmacopea Oficial Española, ciertamente desfasada. Habría que esperar hasta el año 1997 para disponer de una nueva Farmacopea, concretamente la primera edición de la **Real Farmacopea Española**; ya se podía disponer de un texto actualizado.

Por otra parte, con la incorporación en el año 2003 de la **Primera Edición del Formulario Nacional**, se incrementa la bibliografía especializada en este sentido, aunque con ciertas deficiencias y carencias.

Consideración que, igualmente, merece especial atención es la referente a los diferentes planes de estudio establecidos para cursar la profesión farmacéutica durante estos últimos ochenta años. La variedad de conocimientos teóricos y prácticos que se adquieren en diferentes materias, le otorgan al farmacéutico una extensa formación y en consecuencia la diversidad de campos en donde puede llevar a cabo su actividad laboral.

En el año 1984 se publica el primer Decreto ley que refiere algunas de las diferentes posibilidades que ofrece el desarrollo de la actividad farmacéutica. Tras el desarrollo del *Real Decreto 2708/1982*, de 15 de octubre se regulan los Estudios de Especialización y la Obtención del título de Farmacéutico Especialista, para las Especializaciones incluidas en el Grupo primero, especializaciones que requieren básicamente formación hospitalaria, que son:

- Análisis Clínicos
- Bioquímica clínica

- Farmacia Hospitalaria
- Microbiología y Parasitología.

Años después, la Orden de 31 de octubre de 1977 por la que se desarrolla el Real Decreto 412/1977, de 21 de marzo, quedan reconocidas las especializaciones del Grupo segundo, que no requieren básicamente formación hospitalaria, que son:

- Radiofarmacia,
- Farmacia Industrial y Galénica
- Análisis y Control de Medicamentos y Drogas.

Y en el año 2004, el B.O.E. de fecha 13 de marzo, se publica el *Real Decreto 365/2004* por el que se crea el Título de Farmacéutico Especialista en Inmunología, de carácter oficial y con validez en todo el territorio español.

En este recorrido por los últimos ochenta años no podemos olvidar ciertas referencias trascendentales como las recogidos en la *LEY 17/1967 DE 8 DE ABRIL*, sobre actualización de normas vigentes en materia de estupefacientes (*BOE nº 86, de 11 de abril de 1967*), a través de la cual se consideran estupefacientes las sustancias naturales o sintéticas incluidas en las listas I y II de las anexas al Convenio Único de 1961 de las Naciones Unidas sobre estupefacientes y las demás que adquieran tal consideración en el ámbito nacional por el procedimiento que reglamentariamente se establezca.

Asimismo, el *REAL DECRETO 2829/1977, DE 6 DE OCTUBRE*, por el que se regulan las sustancias y preparados medicinales psicotrópicos, así como la fiscalización e inspección de su fabricación, distribución, prescripción, y dispensación (*BOE nº 24, de 16 de diciembre de 1977*), ratificándose así el Convenio de Viena de 1971.

Por otra parte, es digna de mención y tan solo por referir alguna de las numerosas citas en este sentido, la *ORDEN DE 13 DE MAYO DE 1985* por la que se actualiza la clasificación anatómica de medicamentos, (*BOE nº 121, de 21 d mayo de 1985*), quedando estructurada en cuatro niveles, que sufrió posteriores modificaciones en la *ORDEN DE 13 DE OCTUBRE DE 1989 (BOE nº 257, de 26 de octubre de 1989)* que

considera los cinco niveles vigentes en la actualidad. Ello nos posibilita la disponibilidad de la colección más completa de monografías de los distintos medicamentos disponibles en nuestro país.

Una constante manifiesta a lo largo del tiempo es que las Farmacia son establecimientos sanitarios privados, de interés público o sujetos a la planificación sanitaria, que ofrecen un servicio sanitario con una alta valoración por los ciudadanos, cubriendo a todo el país con un servicio garantizado

No obstante, este modelo conlleva una serie de deficiencias, como las económicas, el exceso de titulados, y desde las dos últimas décadas la carencia de un modelo legislativo uniforme para todo el estado español.

Por otra parte, la constante dependencia de los presupuestos públicos; la imagen que puede ofrecer la actividad de la oficina de farmacia con un exceso de burocracia y consiguiente dedicación a funciones administrativas, puede dar lugar a una percepción inexacta de su profesionalidad y de su rentabilidad que pueden ensombrear la percepción sobre la farmacia siendo necesario el constante recordatorio del servicio que presta.

El precio de los medicamentos en este periodo de tiempo considerado por el Dr. Julio Muelas ha sido tema de preocupación social. El gasto farmacéutico es una partida de gasto importante dentro de los presupuestos destinados a Sanidad. En nuestro país, supone alrededor del 14% de los presupuestos públicos generales. En el caso de las Comunidades Autónomas un 35% de sus presupuestos van destinados a Salud, y de este, algo más del 15% suele ir destinado al gasto en medicamentos.

Desde el inicio del periodo considerado por el Dr. Julio Muelas, esto es, desde el año 1941 hasta finales de siglo, 1999, se suceden hasta diez regulaciones del margen profesional de la Farmacia Comunitaria. El margen máximo, 30% para especialidades farmacéuticas, se alcanzó en la Modificación de 1948 que permaneció constante hasta el año 1964, con la aparición de un famoso Decreto, el popular *R-64*; por primera vez se consideran márgenes escalonados inferiores a aquel

30%. No obstante, aquel margen del 30% se recupera en el año 1982, a través del *Real Decreto* 36/82 que se mantiene hasta la década de los años 90, en la que comienzan nuevamente las progresivas reducciones de márgenes.

Ya en el presente Siglo, a partir del año 2000, se aprueba el *Real Decreto-Ley* 5/2000 según el cual se vuelven a establecer los márgenes en tramos según el precio del medicamento; también afectará al margen de la distribución.

Por otra parte, otro aspecto desfavorable serán los descuentos en función de la facturación de la Farmacia, aplicables a las recetas subvencionadas por el SNS.

Otro hecho importante en este sentido es el relativo a que desde el año 1997 comienzan a aprobarse medicamentos genéricos. Solo entre 1997 y 2002 se autorizaron más de 2600 medicamentos genéricos; a mediados del presente siglo suponían cerca del 35% en volumen de unidades y cerca del 20% de las ventas en euros.

También en estas dos últimas décadas se desarrolla el Sistema de Precios de Referencia a partir del *Decreto* 1035/1999 que obliga al farmacéutico a sustituir la especialidad prescrita si supera el precio fijado como precio de referencia por la especialidad genérica correspondiente.

Ya sobre incidir sobre las constantes órdenes y normativas legislativas que se suceden hasta la actualidad en perjuicio de los intereses económicos de la farmacia.

Quizás no esté demás añadir, por otra parte, que se trata del único servicio sanitario no retribuido en este país.

Tampoco podemos olvidar la trascendencia de la Constitución Española (1977) en el posterior desarrollo legislativo de la Farmacia.; con anterioridad a la misma, las normas en este sentido eran uniformes, las mismas para todo el territorio nacional; así, el Dr. Julio Muelas se refiere a dos Decretos año 1941, año 1954 promulgados previos a la misma; sin embargo, a partir del año 1977, la Legislación farmacéutica

experimenta un notable cambio.

El posterior desarrollo da luz al estado de las Autonomías; y más tarde a la publicación de la primera Ley del Medicamento, en diciembre de 1990. Esta última se aplica desde 1992 y abarca las diferentes leyes de ordenación farmacéutica que van aprobando las Comunidades Autónomas englobando, en este último periodo, la Ley Estatal de 1997 sobre regulación de servicios de oficinas de farmacia.

De esta manera, en la última década del pasado siglo, se van sucediendo las diferentes leyes farmacéuticas en el territorio español; en nuestro caso, en el año 1998, a través de la *Ley de Ordenación Farmacéutica de la Comunitat Valenciana*.

El posterior desarrollo legislativo autonómico y la diferente interpretación, queda reflejado, por citar un ejemplo, en la confusa legislación de algo que caracteriza a la oficina de Farmacia, esto es, la Formulación Magistral.

Se establecen diferentes Niveles de elaboración para preparados magistrales; a los que cada Farmacia deberá de acogerse.

Así, aparecen Comunidades Autónomas que no consideran dicha práctica, esto es, No elaboración, asumiendo de este modo el NIVEL 0 o el NIVEL 1, según la Autonomía, hasta otras Comunidades, caso de Castilla y León que establecen hasta 6 Niveles de preparación, concretamente:

- Formas farmacéuticas tópicas
- Formas farmacéuticas líquidas (orales y rectales)
- Formas farmacéuticas orales, rectales y vaginales sólidas
- Formas farmacéuticas estériles tópicas
- Formas farmacéuticas parenterales
- Formas farmacéuticas liofilizadas.

En definitiva, hemos sido testigos de la evolución de aquella Farmacia Galénica que, a pesar de su elaboración a escala industrial en la primera mitad del siglo XX, la formulación de los medicamentos se puede considerar como un simple *modus operandi*, un *hágase según arte*, *hsa.*; ya en la segunda mitad del mismo alcanzó un notable desarrollo dando paso a la actual Tecnología Farmacéutica y más recientemente

a la Nanotecnología y a la Biotecnología farmacéutica. Sin embargo, la Farmacia Galénica como tal nunca desaparecerá mientras exista la clásica formulación magistral, esto es, el medicamento individualizado según la demanda del paciente, concepto este que ha definido a la Farmacia, ahora actualizado y extendido al campo de la ingeniería genética, dando lugar a toda una revolución biotecnológica.

Durante este recorrido al que ha hecho referencia el Dr. Julio Muelas, el farmacéutico muestra que ha sabido a lo largo de los años evolucionar adaptándose a las necesidades de la población. Como consecuencia de este progreso, el consejo del farmacéutico, como asesor y profesional experto en el medicamento, toma progresivamente mayor importancia; especialmente en las últimas décadas surgiendo así el concepto de “Atención Farmacéutica”, presente y futuro de la profesión.

Actualmente la atención farmacéutica es una de las actividades digamos más gratificantes, pero no gratificadas que el farmacéutico puede llevar a cabo desde su ejercicio profesional en la farmacia comunitaria e incluye la valoración de las necesidades relacionadas con la medicación de un individuo concreto y la provisión no solo de los medicamentos solicitados, sino también de los servicios necesarios para garantizar una terapia lo más segura y eficaz posible.

Si bien hasta el momento esta actividad no se recoge de modo oficial como una especialización farmacéutica sí que es cierto que desde hace cerca de dos décadas los planes de estudio de Farmacia incorporan la estancia programada, prácticas tuteladas, en una oficina de farmacia o farmacia hospitalaria como una materia más que debe cursar de forma obligatoria el alumno antes de finalizar su licenciatura, ahora Grado.

El número de publicaciones científicas, congresos, tesis doctorales y eventos científicos centrados en la Farmacia Comunitaria ha crecido exponencialmente en los últimos años, tal vez todo ello justificaría la necesidad de considerar esta actividad como una nueva especialización farmacéutica.

Desde los Colegios Oficiales Profesionales, así como desde el propio Consejo General de Colegios de Farmacéuticos se ofrecen las herramientas necesarias para facilitar una eficaz atención farmacéutica como es la transformación digital del sector farmacéutico, que incluye la Tecnología e información sobre el medicamento.

En este sentido, la Dispensación Electrónica ya es una realidad en la práctica totalidad de las farmacias comunitarias. Por otra parte, la estrategia de transformación digital se estructura en torno a **Nodofarma**, una red de comunicaciones intercolegial, que actúa como plataforma de servicios tecnológicos. La edición anual del *Bot Plus*; el Centro de Información sobre Suministro de Medicamentos (CISMED) y la Investigación en farmacia asistencial son importantes aportaciones que el Consejo General, a través de los Colegios Oficiales de Farmacéuticos, pone a disposición de la Farmacia Comunitaria.

Como muestra, los programas llevados a cabo como el *Programa Adherencia MED*, programa de investigación para evaluar el Servicio de Adherencia terapéutica en pacientes con hipertensión arterial, asma o EPOC.; el *Programa conSIGUE*, programa de investigación para evaluar el Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico a pacientes mayores, crónicos y polimedicados en las farmacias comunitarias; el Programa Concilia Medicamentos: *Concilia 2*, que tiene como objetivo analizar las discrepancias entre los medicamentos prescritos a un paciente (antes y después de la hospitalización) y estimar el impacto de las intervenciones farmacéuticas.

Para finalizar este conciso recuerdo de estos últimos 80 años en la hoy Farmacia Comunitaria es oportuno recordar las actuales 24 propuestas de la farmacia en la estrategia de desescalado frente al COVID-19, presentado por el Consejo General de Colegios de Farmacéuticos en representación de los diferentes colectivos profesionales.

Mi enhorabuena Dr. Julio Muelas Tirado; es una gran satisfacción tanto a nivel institucional como personal proceder a su recepción en esta Institución. En mi recuerdo permanece mi actividad docente de la asignatura Legislación y Deontología Farmacéutica y mis desconocimientos y dudas al respecto de tan frecuentemente modificada disciplina. También yo, en definitiva como otro alumno, disponía en mi caso de dos tutores para resolver dudas y aclarar conceptos; uno era el Dr. Julio Muelas sobre la Legislación Estatal; la otra persona, la Letrada de este MICOV Valencia, Dña. Beatriz Nebot Marzal para la Legislación Autonómica, pasan los años y no lo olvido.

Muchas gracias



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

INTOXICACIONES POR PARACETAMOL: ACTUACIÓN DEL FARMACÉUTICO HOSPITALARIO

ILMO. SR. DR. D. JUAN SELVA OTAOLAURRUCHI

Leído en Valencia, 20 de mayo 2021

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	433
2. PREÁMBULO	435
3. INTOXICACIONES POR PARACETAMOL: ACTUACIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL	437
3.1. Generalidades.-	438
3.2. Propiedades farmacológicas.-	440
3.3. Propiedades farmacodinámicas.-	447
3.4. Incidencia y gravedad de la intoxicación por paracetamol	452
3.5. Manejo de la intoxicación por paracetamol en el Hospital General Univer- sitario de Alicante	455
3.6. Casos Clínicos	463
4. CONCLUSIONES	473
5. BIBLIOGRAFÍA	474
6. DISCURSO CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO EXCMO. SR. D. FERNANDO RIUS ALARCÓ	477

1.- INTRODUCCIÓN.

Excmo. Sr. Presidente de la Academia,

Excmos. e Ilmos. señoras y señores académicos, Ilmas. autoridades académicas y profesionales, señoras y señores

Agradezco a la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana y a quienes han depositado la confianza en mí, al acogerme como miembro de número de esta docta corporación, que tiene como fines , entre otros, la formación permanente de los profesionales de la Farmacia, el fomento de la investigación y estudio de las ciencias farmacéuticas, según reza en sus estatutos.

Para mí es un gran honor y una enorme satisfacción el poder formar parte de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana como académico de número, y que procuraré satisfacer con humildad, dedicación y colaboración con nuestros compañeros. Mi especial gratitud a los académicos que han tenido la amabilidad de ser mis ponentes, Dr. D. Fernando Rius Alarcó, Dr. D. Jose Luis Moreno Frigols y Dr. D. Javier Hernández Haba, que han avalado con su firma la presentación de mi candidatura a la elección como académico de número de esta institución, en la Sección "*Farmacia Hospitalaria y Radiofarmacia*".

Mi relación con el Excmo. Sr. D. Fernando Rius comenzó hace 38 años al dirigir mi proyecto de tesis doctoral referente al diseño y fabricación de una suspensión de Fenitoína y su ratificación farmacocinética, donde también intervino el Excmo. Sr. D. Jose Luis Moreno Frigols, en el aspecto físico-químico de la investigación, con ambos Ilustres farmacéuticos he mantenido y mantengo una excelente relación personal y profesional. También agradezco el apoyo recibido por parte de los Ilmos doctores Moreno y Hernández en mi ingreso en la academia.

No quisiera olvidar el nombrar al que fue mi Jefe de Servicio durante 25 años, del cual aprendí cosas importantes para mi carrera profesional siendo este reconocimiento para el profesor Don Joaquín Ronda Beltrán.

Por último agradecer a mis compañeros del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario de Alicante en el que llevo 43 años prestando servicios, su apoyo y reconocimiento.

2.- PREÁMBULO.

Desde mis inicios en la querida ciudad de Valencia, donde estudié el bachiller y preuniversitario en la Academia Castellano, descubrí mi interés por las Ciencias y especialmente aquellas áreas relacionadas con la Biología, Química y Física, lo que finalmente desembocó en el estudio de la carrera de Farmacia. De la misma forma, descubrí una actividad profesional en crecimiento que era la actuación farmacéutica en hospitales, de tal forma que antes de terminar la Licenciatura ya tenía interés en llevar a cabo esta forma de ejercicio profesional.

Así pues, nada más terminar la Licenciatura comencé a trabajar en el Servicio de Farmacia del Hospital Ciudad Universitaria La Paz. Han transcurrido 44 años desde aquello y he conocido un desarrollo, implantación y reconocimiento de la Farmacia Hospitalaria que hace sentirme orgulloso de lo conseguido y lo que queda por alcanzar en relación a la atención a los pacientes, así como la integración y colaboración con el equipo asistencial.

Me alegra enormemente que las nuevas generaciones de farmacéuticos residentes cada vez mejoren su preparación y ello hace que sean una realidad de buen hacer al alcanzar su actividad hospitalaria.

Quisiera por último desde aquí animar a todas las generaciones de nuevos licenciados en Farmacia y, especialmente, a los especialistas en Farmacia Hospitalaria, en la importancia que tiene la formación, el esfuerzo, el trabajo en equipo junto a comportamientos humanos derivados de la honradez, humildad y respeto que deben ser los mimbres que conformen el perfil de estos nuevos farmacéuticos.

3.- INTOXICACIONES POR PARACETAMOL: ACTUACIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL.

La intoxicación por paracetamol es frecuente en nuestro entorno. Los motivos suelen ser errores de medicación, ingestas accidentales o intentos autolíticos. Todo esto se sucede en un contexto social donde el consumo de paracetamol y su disponibilidad en las oficinas de farmacia son muy elevados, siendo el paracetamol el segundo fármaco más consumido en España.

El Servicio de Farmacia Hospitalaria forma parte del equipo multidisciplinar en el manejo del paciente intoxicado por paracetamol. Nuestra actuación comprende la determinación analítica de la concentración plasmática de paracetamol, la correcta interpretación del resultado mediante ayuda del nomograma de Rumack Matthew para calcular la probabilidad de toxicidad hepática y la realización un informe farmacocinético con la recomendación adecuada: inicio de tratamiento con el antídoto, continuar con la perfusión del antídoto y extracción de nuevo nivel control, entre otras. En este trabajo se presentan la situación actual del paracetamol en España, la incidencia de la intoxicación por paracetamol y el manejo de la misma desde el punto de vista farmacológico.

lógico del Servicio de Farmacia Hospitalaria. Así mismo, se expondrán los datos de pacientes atendidos por sospecha de intoxicación con paracetamol en el Hospital General Universitario de Alicante desde el año 2012, cuando se consolidó la Unidad de Trasplante Hepático del hospital, junto con la exposición de dos casos clínicos de intoxicaciones por paracetamol.

Así pues, trataremos a continuación de forma clara y sintética, cuáles son las características farmacológicas del paracetamol y cómo se tratan las intoxicaciones por sobredosis de este excelente fármaco, a través de una visión clínico-farmacéutica

3.1 GENERALIDADES

El **paracetamol**, también conocido como **acetaminofén** o **acetaminofeno**, es un fármaco con propiedades analgésicas y antipiréticas utilizado principalmente para tratar la fiebre, y el dolor leve y moderado.

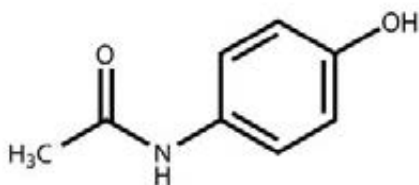


Figura 1. Estructura química del paracetamol.

El código ATC o Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC: acrónimo de *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*) clasifica al paracetamol con el código según su estructura de cinco niveles: Se obtiene así el código completo del principio activo: **N02BE01**

Sus antecedentes históricos se remontan al siglo XIX, cuando en 1873, **Harmon Morse** (químico estadounidense) descubrió el paracetamol tras una reacción química anecdótica mediante la reducción del *p*-nitrofenol en *ácido acético glacial*.

El primer uso clínico de paracetamol se data en 1893 y lo realiza **von Mehriq** que, sin embargo, concluye que no debiera ser utilizado por sus efectos secundarios (en concreto por causar metahemoglobinemia). En 1955 llegaría al mercado norteamericano bajo el nombre comercial **Tylenol** y, en 1956 ya se podían encontrar comprimidos de 500 mg en el Reino Unido bajo el nombre de **Panadol**. Al principio Panadol estuvo disponible únicamente con receta médica, para el alivio del dolor y la fiebre. En 1962 se comercializa en España, en 1966 primer caso de intoxicación en Escocia.

Ya en los años 70, en 1973 **Mitchell et al.** descubren el mecanismo de toxicidad, mediante la producción *N*-acetil-para-benzoquinonimina, esto lleva a descubrir el antídoto, la *n*-acetilcisteína (NAC). En 1974 se realizó el primer uso de NAC como antídoto de la intoxicación por paracetamol. Y en 1975 se publicó el **Nomograma Rumack-Matthew** (nomograma de toxicidad del paracetamol) para determinar el riesgo de hepatotoxicidad por paracetamol en relación al nivel plasmático y el tiempo transcurrido desde la ingesta.

3.2 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.2.1 Propiedades farmacodinámicas¹

El paracetamol es un analgésico que también posee propiedades antipiréticas.

Aumenta el umbral del dolor en el SNC

Se desconoce el mecanismo exacto de la acción del paracetamol, aunque se sabe que actúa a nivel del Sistema Nervioso Central y, en menor grado, bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico.

Se cree que el paracetamol aumenta el umbral del dolor inhibiendo la síntesis de prostaglandinas.

Bloquea la transmisión de las señales nociceptivas

El paracetamol estimula la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes que bloquean la transmisión de las señales nociceptivas a la médula espinal procedentes de tejidos periféricos.

Acción antitérmica

La acción antitérmica está relacionada con la inhibición de la **síntesis de PGE₁** en el hipotálamo, órgano coordinador fisiológico del proceso de termorregulación.

3.2.2 Pauta posológica¹

La pauta posológica varía en función de la edad y las distintas comorbilidades que pueda presentar el paciente.

En **adultos y adolescentes** mayores de 15 años, la dosis máxima por toma es de 1g de paracetamol de 3 a 4 veces al día. Las tomas deben espaciarse al menos 4 horas. Siendo la dosis máxima diaria de 4g de paracetamol.

En la **población pediátrica** (niños menores de 15 años) la dosis máxima por toma es de 15mg/kg de paracetamol de 3 a 4 veces al día. Las tomas deben espaciarse al menos 4 horas. Siendo la dosis máxima diaria de 60mg/kg de paracetamol. Se recomienda emplear otras presentaciones de paracetamol que se adapten a la dosificación requerida.

Pacientes con **insuficiencia renal grave**: aclaramiento de creatinina inferior a 10ml/min, se recomienda que el intervalo entre 2 tomas sea como mínimo de 8 horas.

Pacientes con **insuficiencia hepática**: el uso está contraindicado.

Pacientes de **edad avanzada**: con un aumento de la semivida de eliminación por lo que se recomienda reducir la dosis en un 25%.

Alcohólicos crónicos: no se debe administrar más de 2g/día de paracetamol.

3.2.2.1 Intoxicación³

La intoxicación por paracetamol puede suceder de dos maneras: mediante una ingesta única aguda o mediante la ingesta supratrapéutica repetida en el tiempo durante un periodo superior a 48 horas.

- La **ingestión aguda** se define como cualquier sobredosis intencional/deliberada de paracetamol, incluida la ingestión escalonada o múltiple de paracetamol durante más de 2 horas.

- La **ingestión supratrapéutica repetida** es el paciente que ingiere paracetamol con intención terapéutica. Estas dosis son una guía para pacientes asintomáticos con riesgo de lesión hepática aguda. Todos los pacientes sintomáticos deben evaluarse con una concentración de paracetamol y ALT (*alaninoaminotransferasa*, su aumento implica daño celular hepático), se considera dosis tóxica en la ingesta repetida supratrapéutica valores de $\geq 60 \text{ mg/kg} / 24 \text{ h}$ o $4 \text{ g}/24 \text{ h}$ de paracetamol.

	Adultos y niños >6 años	Niños <6 años
Ingesta aguda única	$\geq 10 \text{ g}$ or $\geq 200 \text{ mg/kg}$	$>200 \text{ mg/kg}$
Ingesta repetida supratrapéutica	$\geq 10 \text{ g}$ or $\geq 200 \text{ mg/kg}$ durante 24h o $\geq 12 \text{ g}$ or $\geq 300 \text{ mg/kg}$ durante 48h o $\geq$ dosis terapéutica diaria durante más de 48h + dolor abdominal, náuseas o vómitos, o pacientes con factores de riesgo	$> 100\text{-}150 \text{ mg/kg}/24 \text{ h}$ durante 2-4 días

Tabla 1. Clasificación de las dosis tóxicas de paracetamol en función de la edad y duración de la ingesta: ingesta aguda única o ingesta repetida supratrapéutica.

3.2.3 Fertilidad, embarazo y lactancia¹

Fertilidad: Los estudios de toxicidad crónica en animales demuestran que dosis elevadas de paracetamol producen atrofia testicular e inhibición de la espermatogénesis.

Embarazo: Datos epidemiológicos del uso oral de dosis terapéuticas de paracetamol, indican que no se producen efectos indeseables ni en la embarazada, en el feto, ni en el recién nacido.

Lactancia: Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10 a 15 mg/ml (de 66,2 a 99,3 m moles/l) al cabo de 1 ó 2 horas de la ingestión, por parte de la madre, de una dosis única de 650 mg, en la orina de los lactantes no se ha detectado paracetamol ni sus metabolitos. La vida media en la leche materna es de 1,35 a 3,5 horas. No se han producido comunicaciones de efectos adversos en niños.

3.2.4 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas¹

La influencia de paracetamol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

3.2.5 Propiedades farmacocinéticas

La **farmacocinética** es la rama de la farmacología que estudia los procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo. Trata de dilucidar qué sucede con un fármaco desde el momento en el que es administrado hasta su total eliminación del cuerpo².

El estudio detallado de los sucesivos pasos que atraviesa el fármaco en el organismo, se agrupan con el acrónimo LADME:

Proceso ADME del Paracetamol ¹	
ABSORCIÓN	
• Por vía oral la biodisponibilidad de paracetamol es de 75-85%. • La absorción del paracetamol es rápida y completa. La concentración plasmática máxima se alcanza en función de la forma farmacéutica con un tiempo de 0,5 a 2 horas.	
DISTRIBUCIÓN	
• El grado de unión a proteínas plasmáticas es de un 10%. • El tiempo que transcurre hasta lograr el efecto máximo es de 1 a 3 horas, y la duración de la acción es de 3 a 4 horas.	
METABOLISMO	
• El metabolismo del paracetamol experimenta un efecto de primer paso hepático, siguiendo una cinética lineal.	
EXCRECIÓN	
• Una vez metabolizado es excretado mayoritariamente por la orina, < 5% se excreta inalterado por la orina.	
<u>Variaciones fisiopatológicas:</u>	
• Insuficiencia renal: en caso de insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min) la eliminación del paracetamol y de sus metabolitos se ve retardada. • Pacientes de edad avanzada: la capacidad de conjugación no se modifica. Se ha observado un aumento de la semivida de eliminación del paracetamol.	

Tabla 2. Proceso ADME del paracetamol.

3.2.5.1 Metabolismo del paracetamol

Para comprender la toxicidad metabólica que se produce en la intoxicación por paracetamol, se desarrolla a continuación las reacciones bioquímicas implicadas en el metabolismo del mismo tanto a dosis terapéuticas como a dosis tóxicas:

Metabolismo. Dosis Terapéuticas⁴

El paracetamol se metaboliza fundamentalmente en el hígado (90-95%), siendo eliminado mayoritariamente en la orina como un conjugado con el ácido glucurónico, y en menor proporción con glutatión; menos del 5% se excreta en forma inalterada. En niños menores de 12 años el paracetamol se metaboliza principalmente por sulfatación.

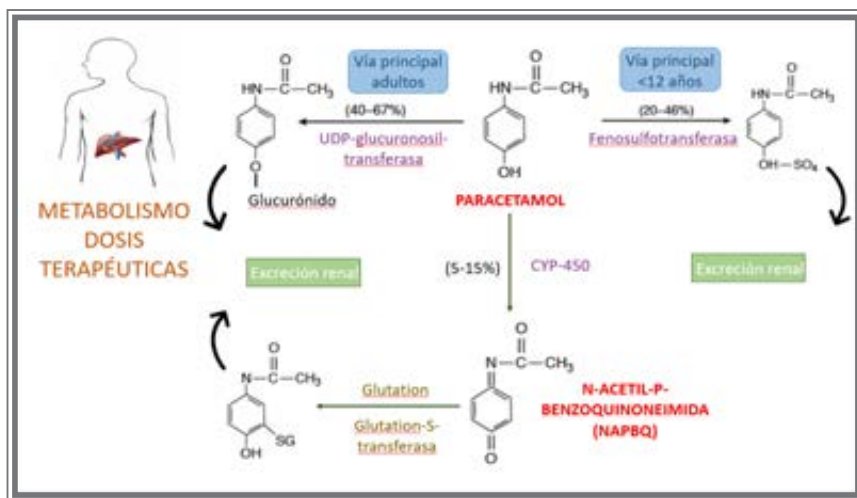


Figura 2. Ruta metabólica natural del paracetamol a dosis terapéuticas.

Metabolismo. Dosis Tóxicas⁴

Las dosis elevadas de paracetamol pueden saturar los mecanismos habituales de metabolización hepática, lo que hace que se utilicen vías metabólicas alternativas que dan lugar a metabolitos hepatotóxicos y posiblemente nefrotóxicos, por agotamiento de glutatión.

En esta toxicidad, destaca un metabolito arilante altamente reactivo, *N*-acetilbenzoquinoneimida (NAPBQ), que normalmente se inactiva por glutatión y es eliminado conjugado con cisteína y ácido mercaptúrico. Pero a dosis muy elevadas de paracetamol, la velocidad de formación de este metabolito excede a la síntesis de glutatión hepático, y se une covalentemente a aminoácidos de enzimas y otras proteínas hepáticas a las que inactiva produciendo necrosis hepática.

Destacar que los niños menores de 6 años parecen menos expuestos a la toxicidad por paracetamol debido a una sulfatación más eficiente y una mayor regeneración del glutatión reducido, produciendo así menos metabolitos tóxicos.

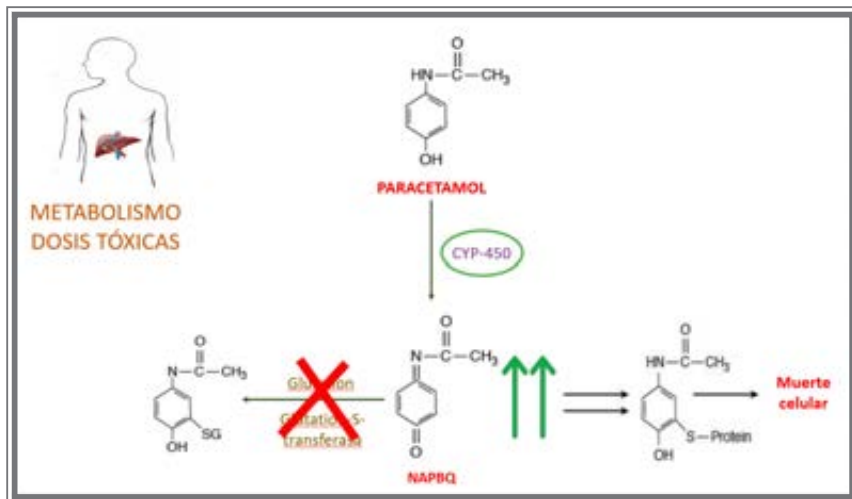


Figura 3. Ruta metabólica del paracetamol a dosis tóxicas. Aumenta uno de los metabolitos tóxicos, *N*-acetilbenzoquinoneimida (NAPBQ), que produce daño y muerte celular del hepatocito.

Función del antídoto acetilcisteína^{5,6}

El antídoto de la intoxicación por paracetamol es la *N-Acetilcisteína* (NAC) que en primer lugar actúa como precursor en la síntesis de glutatión y, por lo tanto, mantiene el glutatión celular a un nivel suficiente para inactivar NAPQI evitando la reacción del NAPQI con el hepatocito y el daño celular. En segundo lugar, se cree que actúa reduciendo grupos tioles oxidados de enzimas clave.

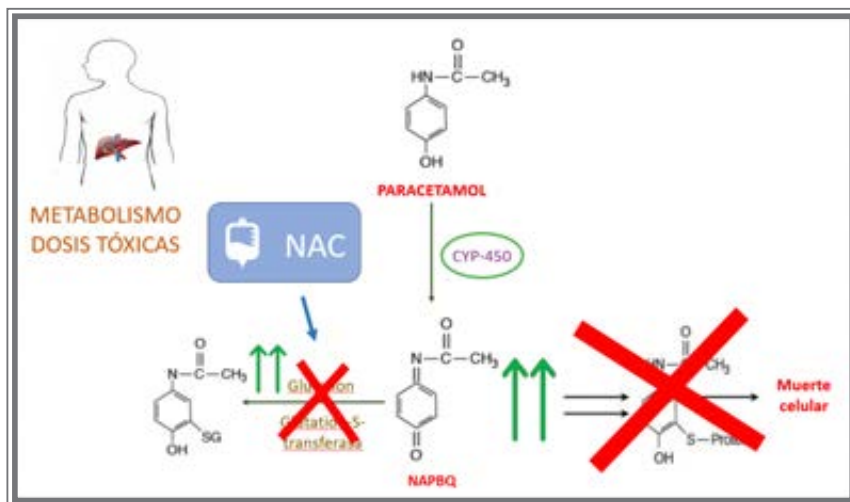


Figura 4. Ruta metabólica del paracetamol a dosis tóxicas junto con la administración del antídoto (NAC). La NAC tiene un importante papel en el mantenimiento de los niveles de glutatión, contribuye a la protección celular y representa un antídoto específico para la intoxicación por paracetamol.

3.3 SITUACIÓN ACTUAL DEL PARACETAMOL EN ESPAÑA

Para conocer el consumo y la disponibilidad del paracetamol en España, contamos con los informes emitidos de manera periódica por la *Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios* (AEMPS) y con el *Centro de Información de Medicamentos* (CIMA) de la AEMPS.

3.3.1 Consumo de paracetamol en España⁷

La AEMPS cuenta dentro de su observatorio de uso de medicamentos el informe de utilización de medicamentos analgésicos no opioides en España durante el período de 2010-2019



Imagen 1. Utilización de medicamentos analgésicos no opioides en España durante el periodo 2010-2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-analgescicos-no-opioides-en-espana-durante-el-periodo-2010-2018/>

Si analizamos por partes el informe de “*Utilización de medicamentos analgésicos no opioides en España durante el periodo 2010-2019*” podemos observar que ya están incluidos los datos de consumo del año 2020 (*Imagen 3*). Los consumos de estos medicamentos, expresados en dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes/día (DHD), se ven disminuidos en las épocas estivales y aumentados en las épocas invernales, como es de esperar debido a la correlación con las patologías típicas de los meses más fríos del año. Podemos observar como hay una gran tendencia exponencial de consumo (sobre todo

debido a las Pirazolonas) entre los periodos del cuarto trimestre del 2019 y primer trimestre del 2020 ocasionado por la pandemia mundial del COVID-19. También podemos observar como a partir del inicio de la pandemia COVID-19 el consumo no vuelve a descender todo lo esperado en años sin pandemia.

En la descripción del consumo global por subgrupos, la línea naranja representa el grupo *N02BE* (Anilidas) al que pertenece el paracetamol, y cuenta con un predominante consumo de 31,49 DHD frente al resto de subgrupos. Siendo el grupo *N02BB* (Pirazolonas) quien le sigue con un consumo de 6,04 DHD.



Imagen 2. Utilización de medicamentos analgésicos no opioides en España durante el periodo 2010-2019: Consumo fármacos analgésicos no opioides en Receta Oficial + Mutuas, DHD⁷.

Si profundizamos en el consumo de paracetamol (Imagen 4), observamos como es el único principio activo de su grupo *N02BE* (Anilidas) desde el año 2018.

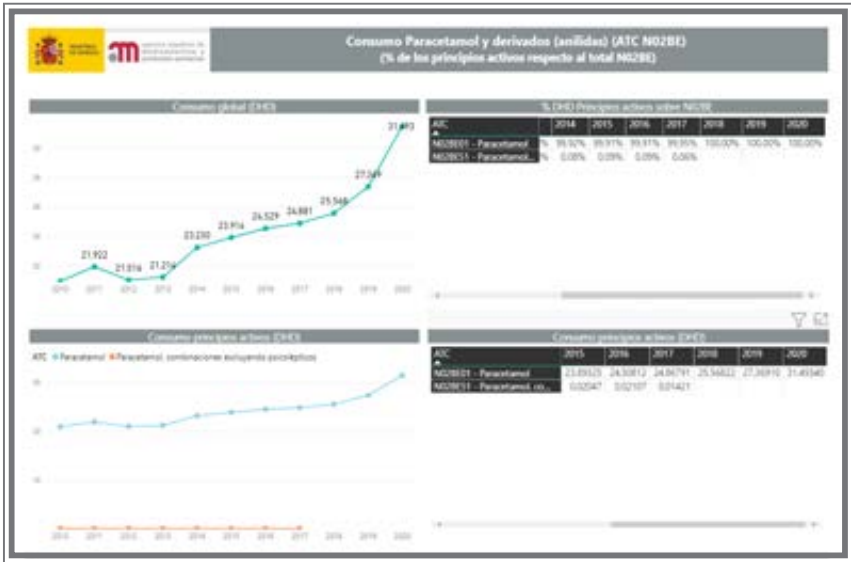


Imagen 3. Utilización de medicamentos analgésicos no opioides en España durante el periodo 2010-2019: Consumo Paracetamol y derivados (anilidas) (ATC N02BE) (% de los principios activos respecto al total N02BE)7.

En el informe de la AEMPS sobre la utilización de medicamentos analgésicos no opioides en España, hay un ranking evolutivo (Top 10) con los principios activos más consumidos entre los analgésicos no opioides (% de DHD) (Imagen 4) donde el paracetamol encabeza el ranking con un 83,87% del consumo, siguiéndole a la baja, el metamizol con un consumo del 16,10% (Gráfico 1).

Todos estos datos, demuestran como el paracetamol es el principal principio activo consumido dentro de los medicamentos analgésicos no opioides en España.



Gráfico 1. Ranking evolutivo (Top 10) con los principios activos más consumidos entre los analgésicos no opioides (% de DHD).

3.3.2 Formas farmacéuticas de paracetamol en España

Actualmente podemos encontrar el paracetamol en las siguientes formas farmacéuticas (FF): cápsulas duras, comprimidos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos efervescentes, comprimidos bucodispersables, granulado para solución oral, polvo efervescente, polvo para solución oral, solución oral, supositorios y solución para perfusión intravenosa. En total son más de 200 las presentaciones comerciales disponibles en el territorio español. Hasta abril del 2021 existen 242 presentaciones que contienen paracetamol, siendo 104 las que se pueden obtener sin receta médica⁸ y 138 las de receta médica obligatoria para su adquisición en oficinas de farmacia.

Nos encontramos ante un problema de seguridad, debido a que existen presentaciones comerciales pediátricas y adultas que se pueden adquirir sin receta y que contienen las mismas cantidades y concentraciones de paracetamol que las que precisan receta médica. Por

ejemplo, podemos encontrar sin receta médica presentaciones de paracetamol de 1g para solución oral en sobres, siempre que el envase contenga un máximo de 10 unidades.

3.4 INCIDENCIA Y GRAVEDAD DE LA INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL

El gran abanico de formas farmacéuticas y la gran disponibilidad de las mismas, propician errores de dosificación, facilita las ingestas autolíticas y las ingestas accidentales. Pero: ¿somos conscientes de la incidencia y gravedad de estos hechos?

Prensa

En los medios de comunicación, como la prensa escrita podemos encontrar gran cantidad de titulares relacionados con intoxicaciones por paracetamol en pacientes pediátricos (*Imagen 5*).

“Los médicos especialistas en pediatría alertan de intoxicaciones en bebés por errores de los padres en las dosis de paracetamol.”

“Las ingestas accidentales en pacientes pediátricos, durante la pandemia por COVID-19 se están viendo aumentadas con medicamentos como el paracetamol, el ibuprofeno, el acenocumarol o el propranolol, así como productos de limpieza y ambientadores.”



Imagen 5. Recortes de prensa de intoxicaciones medicamentosas en pacientes pediátricos por errores de dosificación o ingestas accidentales.



Imagen 6. Prensa internacional de intoxicaciones con paracetamol en pacientes pediátricos y adultos por errores de dosificación o ingestas accidentales.

También podemos encontrar artículos de prensa internacionales sobre los riesgos y casos de intoxicación con paracetamol (*Imagen 6*). E incluso, intoxicaciones con paracetamol por parte del personal sanitario (*Imagen 7*).

En pacientes adultos, la intoxicación por paracetamol suele ser de manera voluntaria. Cuando se habla de tóxicos o intentos autolíticos, el consumo de medicamentos se da en la mayoría de los casos.



Imagen 7. Prensa internacional de errores de medicación con paracetamol en el personal sanitario en Inglaterra dónde se investiga la sospecha de muerte por intoxicación por paracetamol de una paciente en el Hospital Merseyside.



Imagen 8. Prensa sobre el abuso del paracetamol y sus consecuencias negativas.

Destacar que, si bien los medicamentos que suelen tener más efectos dañinos son los que requieren prescripción médica, el paracetamol de venta libre es idéntico al de prescripción médica.

El paracetamol es el segundo fármaco más consumido en España, en los intentos autolíticos, siendo el primero el clonazepam.

También encontramos titulares de abuso de paracetamol, de abuso de alcohol con paracetamol e ibuprofeno, de los riesgos del consumo abusivo, etc (*Imagen 8*). En definitiva, el abuso y mal uso del paracetamol nos demuestra su capacidad hepatotóxica en múltiples escenarios tanto de errores de dosificación, como accidentes domésticos o intentos autolíticos.

Epidemiología^{9,10}

El paracetamol es la causa más prevalente de Insuficiencia Hepática Aguda (IHA) en el norte de Europa y América.

En el Reino Unido y resto de Europa es responsable del 40-70% de los casos de IHA mientras que en EEUU es responsable del 46% de los casos de IHA con un total de 500 muertes al año por esa causa.

En España, la IHA causada por hepatitis tóxica se corresponde al 30% del total, siendo el paracetamol el responsable del 30% de estas hepatitis tóxicas, según los últimos datos disponibles.

3.5 MANEJO DE LA INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL EN EL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE

En 2012, se consolida la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA), convirtiéndose en la unidad de referencia de la provincia de Alicante. Hasta el año 2019 se han atendido en el servicio de urgencias del HGUA 471 pacientes por sospecha de intoxicación por paracetamol, realizándose en el Servicio de Farmacia un total de 903 niveles plasmáticos de paracetamol. Del total de pacientes atendidos, 26 fueron hospitalizados en el HGUA por hepatitis aguda grave debida al paracetamol, de los cuales 2 pacientes precisaron de trasplante hepático y 6 fallecieron (*Figura 5*).

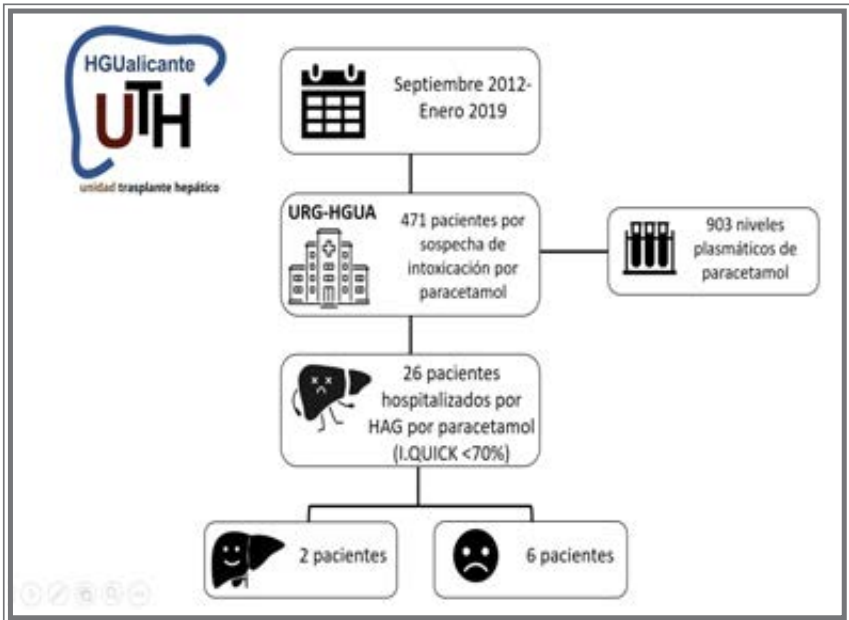


Figura 5. Datos de asistencia clínica a pacientes por sospecha de intoxicación por paracetamol en el HGUA desde septiembre del 2012 a enero de 2019.

3.5.1 Servicio de Farmacia Hospitalaria

La colaboración multidisciplinar en el manejo de la intoxicación por paracetamol es fundamental. Detallamos la participación del Servicio de Farmacia en el proceso de la intoxicación por paracetamol.

Primero es preciso conocer, la dosis ingerida de paracetamol y la hora de la ingesta, para así poder calcular el tiempo transcurrido. Podemos encontrarnos en dos situaciones:

- **Ingesta aguda:** Cuando nos encontramos ante una ingesta única, además del lavado de estómago y la administración de carbón activo (<2h tras la ingesta) por parte del Servicio de Urgencias, se inicia la perfusión con el antídoto NAC y la extracción de niveles plasmáticos de paracetamol.
- **Ingesta supratrapéutica repetida:** En el caso de la ingesta repetida supratrapéutica el protocolo de actuación a seguir es la administración del antídoto y la extracción de niveles plasmáticos de paracetamol. El algoritmo a seguir es: si el paracetamol <10mg/L y función hepática normal, se suspende la perfusión de NAC y en caso contrario se mantiene la administración del antídoto y se realiza una monitorización continua para valorar la eliminación del fármaco y riesgo de hepatotoxicidad.

3.5.1.1 Niveles plasmáticos de paracetamol

Determinación de niveles plasmáticos y elaboración de informe farmacocinético

La cuantificación e interpretación de los niveles plasmáticos de paracetamol mediante inmunofluorescencia, en la unidad de farmacocinética y toxicología clínica del servicio de farmacia, es la guía para la evaluación pronóstica y terapéutica y debe hacerse lo antes posible.

Se procede a su correcta interpretación mediante ayuda del nomograma de *Rumack Matthew*, calculando la probabilidad de toxicidad

hepática en función de la concentración y el tiempo de exposición, realizándose un informe farmacocinético recomendativo:

- Inicio de tratamiento con el antídoto-NAC,
- Continuar con la perfusión de NAC y/o
- Extracción de nuevo nivel control.

Nomograma de Rumack Matthew

El nomograma de *Rumack Matthew* es la herramienta de elección para predecir el riesgo de hepatotoxicidad en la intoxicación aguda por paracetamol¹¹.

Este nomograma relaciona: la concentración plasmática (Cp) de paracetamol en un determinado tiempo con la probabilidad de daño hepático.

- Cp de paracetamol.
- Tiempo transcurrido desde la ingesta de paracetamol.
- Probabilidad de daño hepático.

El nomograma es seccionado por la línea “150” que delimita el umbral de toxicidad (*Imagen 9*), de manera que cuando la Cp quede por debajo significará que no hay riesgo de hepatotoxicidad, mientras que si la Cp se sitúa por encima de la línea habrá alto riesgo de hepatotoxicidad.

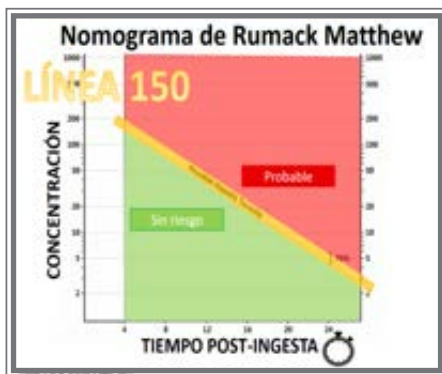


Imagen 9. Nomograma de Rumack Matthew.

Se deberá iniciar tratamiento, con *N-acetilcisteína*, en aquellos pacientes cuyas concentraciones séricas se encuentren por encima de la línea “150” del nomograma (150mg/L a las 4 horas y 37.5mg/L a las 12 horas).

El nomograma está validado a partir de las 4 horas tras la ingesta, esto es debido a que la absorción gastrointestinal de comprimidos se estima que se alcanza a las 4 horas y de las formulaciones líquidas a las 2 horas. También destacar que el nomograma solo está validado para las primeras 24 horas tras la ingesta aguda.

Existen también unos factores de riesgo como son el alcoholismo, los inductores del citocromo P-450 o los desórdenes metabólicos, que aumentan la toxicidad hepática, por lo tanto, en los pacientes con factores de riesgo la línea “150” sufre un descenso y se convierte en la línea “100”, con lo que concentraciones plasmáticas inferiores a la línea “150” estarán en riesgo de hepatotoxicidad.

Una vez determinado el nivel, calculado y evaluado el riesgo de hepatotoxicidad se procederá a la suspensión de la perfusión del antídoto en el caso de no existir riesgo o se continuará con la perfusión y extracción de nuevos niveles plasmáticos para la monitorización continua para valorar la eliminación del fármaco y riesgo de hepatotoxicidad.

En el caso de que ya hayan transcurrido más de 24 horas tras la ingesta, el nomograma de *Rumack Matthew*, no serviría. Entonces, el algoritmo que seguimos es: si el Paracetamol $<10\text{mg/L}$ y función hepática normal, se suspende la perfusión de NAC y en caso contrario se mantiene la administración del antídoto y se realiza una monitorización continua para valorar la eliminación del fármaco y riesgo de hepatotoxicidad.

Tiempo de semivida

Cuando no es aplicable el nomograma se puede emplear la semivida de eliminación como herramienta eficaz para predecir la hepatotoxicidad. Esto es posible debido a que se sabe que la eliminación del paracetamol sigue un modelo cinético de primer orden o lineal, esto es, que la K_e es constante a lo largo del tiempo, es decir, que la K_e es la misma a la primera hora, a la segunda, a la tercera y así sucesivamente, lo que viene siendo una cinética de eliminación de orden 1 o lineal (*Fórmula 1*).

$$Ct = Co \cdot e^{-kel \cdot t}$$

*Fórmula 1: Ecuación de la curva de eliminación: **Ct**: Concentración del fármaco en cualquier instante de tiempo, **Co**: Concentración inicial, **t**: instante del tiempo y **Kel**: Constante de eliminación.*

Debido a que resulta engorroso trabajar con dicha curva, si aplicamos a la ecuación exponencial de la curva logaritmos, podríamos obtener una recta:

$$\ln C = \ln Co - Kel \cdot t$$

y = b + m.x ► Esta sería la ecuación de una recta cualquiera y refleja la ecuación anterior donde:

b: representa a log C

m: representa a -Kel

x: representa al t

1.- Cálculo de Kel.

Teniendo dos concentraciones plasmáticas a dos tiempos distintos, sabemos que la pendiente de una recta es:

$$m = \frac{Y_2 - Y_1}{X_2 - X_1}$$

Por lo que la constante de eliminación será:

$$Kel = \frac{C_2 - C_1}{T_2 - T_1}$$

2.- Cálculo de la vida media:

$$\ln C = \ln C_0 - K_{el} \cdot t$$

$$K_{el} \cdot t = \ln C_0 - \ln C$$

$$K_{el} \cdot t = \ln \frac{C_0}{C}$$

$$a \ t = t_{1/2} \quad C = 0,5 \cdot C_0 \rightarrow \frac{C_0}{C} = 2$$

$$K_{el} \cdot t_{1/2} = \ln 2$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K_{el}}$$

Despejando “ K_{el} ” de la ecuación de primer orden, se puede obtener el tiempo de semivida ($t_{1/2}$) (Fórmula 2). Los valores normales se encuentran en torno a 2 horas, y una semivida >4 horas indica alta probabilidad de daño hepático.

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K_{el}}$$

Fórmula 2: Ecuación de cálculo de semivida.

Por lo tanto, será necesario disponer de al menos dos concentraciones plasmáticas con las que podemos calcular la vida media del fármaco.

Uso de la vida media:

- Mediante el cálculo de la vida media podemos estimar cuanto tiempo transcurrirá hasta que la concentración plasmática se

encuentre indetectable, y así poder solicitar un nivel de confirmación en el tiempo de muestreo correcto. Lo cual, es útil cuando no podemos aplicar el nomograma de *Rumack Matthew* (24h post-ingesta), o en caso de ingesta subaguda.

- Una vida media >4h indicaría una eliminación más lenta a lo normal.

3.5.1.2 Validación Farmacoterapéutica

La correcta administración del antídoto es crucial para obtener la respuesta óptima en el paciente y minimizar la toxicidad del paracetamol, por eso la validación farmacéutica es muy importante ya que la pauta posológica del antídoto es compleja.

El antídoto es un vial de 25ml que contiene 5.000mg de acetilcisteína (20%). La administración I.V del antídoto, NAC, está protocolizada y se realiza mediante una primera dosis de carga de 150mg/kg en 60 minutos (para un paciente de 70kg x 150mg= 10.500mg aproximadamente 2 viales), seguido de dos dosis de mantenimiento en perfusión continua: 50mg/kg en 500 mL de G5% durante 4 horas seguido de 100mg/kg en 1000mL de G5% durante 16 horas, con un tiempo total de casi 21 horas.

Una de las dudas que surge es: ¿Cuándo suspender NAC?

El criterio que actualmente se sigue consiste en cumplir TODOS los parámetros siguientes:

- Transaminasas en descenso
- INR <2,0
- Cp paracetamol <10mg/L (rango terapéutico 10-20µg/ml)
- Paciente clínicamente estable

Reacciones adversas (RA) del NAC

Destacar que las RA de la *N-acetilcisteína* se producen entre un 14% a 75% de los pacientes, y son:

- Efectos gastrointestinales tales como náuseas y vómitos.
- Reacciones cutáneas leves: erupciones, enrojecimiento/eritema y urticaria.
- Reacciones anafilácticas no alérgicas (NAARs) o reacciones no mediadas por IgE.

Estas reacciones están influenciadas por la velocidad de infusión de la NAC y son más comunes durante o inmediatamente después de la dosis de carga.

Revisión bibliográfica

Se han encontrado 2 artículos: el primero publicado en la *Journal Clinical Toxicology* por Wong A. et al.¹² y el segundo publicado por McNulty R. et al.¹³ en 2018 en la *Journal Clinical Toxicology* donde se observa que al reducir el número de bolsas de fluidoterapia a infundir, manteniendo la dosis total final administrada, se reducen las RA de hipersensibilidad y se mantiene el efecto terapéutico sin aumento de la incidencia de hepatotoxicidad ni de muertes.

Así pues, estamos en proceso de modificación del protocolo de dosificación del antídoto pasando de tres bolsas a dos bolsas, manteniendo la dosis total del antídoto.

3.6 CASOS CLÍNICOS

A continuación, se presentan dos casos clínicos dónde el paracetamol es el protagonista

CASO CLÍNICO 1:

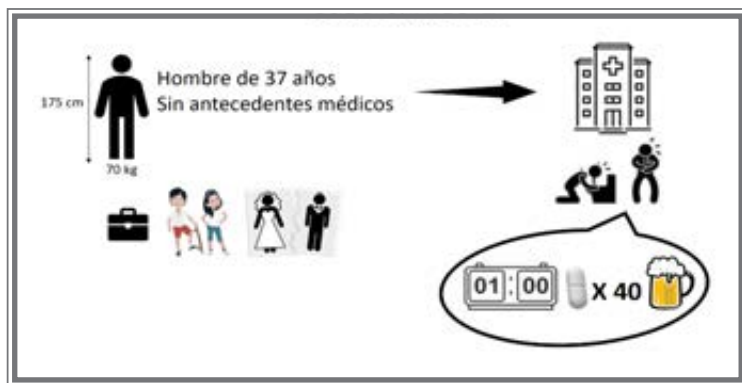


Imagen 10. Caso Clínico 1: hombre de 37 años sin antecedentes médicos de interés, activo laboralmente. Refiere haber discutido con su expareja y en consecuencia haber ingerido a la 01:00 AM 40 comprimidos de 1 gramo de paracetamol y cerveza.

Paciente adulto (*Imagen 10*) acude al Servicio de Urgencias del Hospital Vega Baja de Orihuela a las 18:00 h al presentar vómitos cuantiosos y dolor abdominal. En la anamnesis el paciente relata una ingesta de 40 gramos de paracetamol (hace aproximadamente 17 horas) y grandes cantidades de cerveza tras una pelea con su expareja la noche del día previo.

Se procede al ingreso por sospecha de intoxicación por paracetamol, donde se encuentra consciente y orientado sin focalidad neurológica.

Recordatorio: la dosis máxima por toma de paracetamol es de 1 gramo y la dosis máxima diaria es de 4 gramos. Se considera dosis tóxica a la ingesta aguda única a la toma de más de 10 gramos de paracetamol o 200mg/kg de peso. El paciente refiere haber ingerido 40 gramos de paracetamol equivalente a más de 500mg/kg.

En la primera analítica de sangre urgente se observa como hay una ligera hiponatremia y un aumento de la bilirrubina total y las transaminasas. La gasometría muestra una ligera acidosis y la coagulación muestra un descenso del índice de Quick y un aumento del INR.

En la intoxicación aguda por paracetamol se distinguen 4 etapas características que correlacionan la clínica y la analítica con el tiempo transcurrido tras la ingesta.

Etapas clínicas de toxicidad aguda por paracetamol.

Podemos distinguir 4 etapas en función de las horas post-ingesta (Imagen 11).

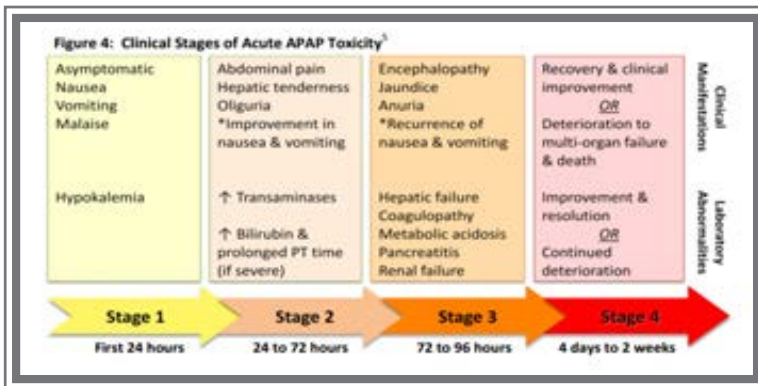


Imagen 11: Etapas clínicas de toxicidad aguda por paracetamol de DeAnnaW. Turner⁴¹.

El paciente se encontraría en la Etapa I, dado que la ingesta se había realizado hacía aproximadamente unas 17 horas.

Etapas I (0-24 h post-ingesta). El paciente presentaba náuseas y vómitos además de un incipiente aumento de la bilirrubina y las transaminasas, junto con una alteración de la coagulación.

En esta situación de sospecha de intoxicación por paracetamol es importante realizar un diagnóstico precoz, ya que los primeros síntomas de la sobredosis, es posible que no aparezcan hasta las 24 horas después de la ingestión.

Servicio de Farmacia

Se contacta con el Servicio de Farmacia para la solicitud de niveles plasmáticos de paracetamol.

Caso práctico:

Aplicamos el **nomograma de Rumack-Matthew** y tratamos la intoxicación por paracetamol, para ello es muy importante conocer:

Si es una ingesta única: el paciente refería haber tomado todos los comprimidos en un breve espacio de tiempo,

El tiempo transcurrido desde la ingesta: el paciente informó de la hora en que lo hizo: la 1:00 h A.M,

Haber transcurrido un mínimo de cuatro horas desde la misma: la extracción se realiza 17 horas post-ingesta, a las 18:00 h.

El nivel plasmático de paracetamol tras 17 horas post-ingesta fue de 97mg/L, situándose en el nomograma en la zona de probable riesgo hepático, por lo tanto estaría indicado administrar el antídoto (*Imagen 12*).

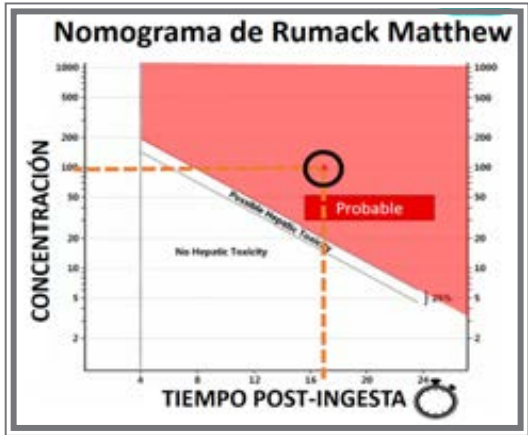


Imagen 12: Nomograma de Rumack Matthew del paciente tras 17 horas de la ingesta con un nivel plasmático de 97mg/L indica probable riesgo hepático.

Diagnóstico	Sospecha intoxicación por paracetamol.
Bioquímica	Na: 134mmol/L; K: 4,6mmol/L; Cr: 1,07 mg/dL; Bt: 2,2 mg/dL; GOT: ↑ 550 U/L; GPT: ↑ 347 U/L.
Estado actual	Vómitos cuantiosos y dolor abdominal.
Tratamiento actual	Paracetamol 40 g a la 01:00 h A.M.
Farmacocinética	Extracción del nivel control el xx/xx/xxxx a las 18:00 h (17 h post-ingesta)
Estado actual	A las 17 horas después de la ingestión, el nivel de paracetamol del paciente es mayor al umbral de tratamiento de 20mcg/mL (umbral de tratamiento de la intoxicación por paracetamol al tiempo dado). El umbral de toxicidad a esta hora se sitúa en 97mcg/mL, por lo que hay un alto riesgo significativo de toxicidad. La vida media de eliminación es (se requiere de una segunda extracción)
Plan	Se recomienda: Iniciar tratamiento con acetilcisteína: ADULTOS Y ADOLESCENTES (peso > 40kg): 300mg/kg durante un periodo de 21 horas. Se debe aplicar un umbral máximo de peso de 110kg en el cálculo de la dosis en los pacientes obesos. 1ª perfusión: 150mg/kg (0,75 ml/kg) diluidos en 200mL de G5% en perfusión IV durante 1h. 2ª perfusión: 50mg/kg (0,25ml/kg) diluidos en 500mL de G5% en perfusión IV durante 4h. 3ª perfusión: 100mg/kg (0,5 ml/kg) diluidos en 1000mL de G5% en perfusión IV durante 16h. Extracción de nuevo nivel control a las 10h Seguimiento evolución de la función hepática
Gráfica	(Imagen 13

El Servicio de Farmacia elabora el informe farmacocinético Individualizado dónde informa:

Se adjunta el plan terapéutico de iniciar con la perfusión de NAC y extraer nuevos niveles plasmáticos para monitorizar la eliminación sanguínea de paracetamol.

Existen unos predictores de riesgo para mejorar la detección temprana de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar lesión hepática¹⁵.

- *Ingesta de > 200mg/Kg → el paciente había ingerido 570mg/kg*
- *Niveles de paracetamol > 200mg/L a las 4h o 30mg/L a las 15h → el paciente 97 mg/L*
- *Niveles de transaminasas GOT o GPT > 1000 U/L → el paciente GOT: 550 U/L y GPT: 347 U/L*
- *Paracetanolemia* GPT si este producto es >10.000mg/L x U/L → el paciente GPT = 33.659*

Ya con el diagnóstico de INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL y la perfusión de NAC iniciada, se contacta con el HGUA y se decide el traslado del paciente.

A su llegada al HGUA a las 22:00 h, se extra de nuevo una analítica dónde se observa como los parámetros previamente alterados han empeorado (*Imagen 14*).

Debido al empeoramiento analítico del paciente, el nuevo control de niveles plasmáticos de paracetamol se adelanta a las 21 horas post-ingesta siendo el resultado de 40mg/L, estando de nuevo por encima de la línea "150" y en probable hepatotoxicidad (*Imagen 15*).

Caso clínico 1

BIOQUÍMICA		
	18:00	22:00
Sodio	↓ 134 mmol/L	↓ 134 mmol/L
Potasio	4,6 mmol/L	↓ 3,9 mmol/L
Creatinina	1,67 mg/dL	0,86 mg/dL
Bilirrubina total	↑ 2,2 mg/dL	↑ 3,32 mg/dL
GOT	↑ 330 U/L	↑ 622 U/L
GPT	↑ 347 U/L	↑ 362 U/L
COAGULACIÓN		
Índice de Quick	↓ 94,6 %	↓ 88 %
INR	↑ 1,3	↑ 1,63

Imagen 14: Caso clínico 1: Evolución analítica en las primeras horas del ingreso, se observa un claro empeoramiento de los parámetros analíticos, destacando el aumento de las transaminasas (GOT y GPT) y el descenso del IQ junto con el aumento del INR característicos de fallo hepático.

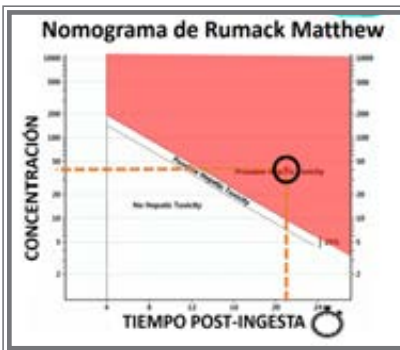


Imagen 15: Nomograma de Rumack-Matthew del paciente tras 21 horas de la ingesta con un nivel plasmático de 40 mg/L indica probable riesgo hepático.

En este momento disponemos de dos concentraciones plasmáticas con las que se puede calcular la vida media del fármaco en este paciente y estimar cuanto tiempo transcurrirá hasta que la concentración plasmática se encuentre indetectable, y así poder solicitar un nivel de confirmación eliminación en el tiempo de muestreo correcto.

En el caso del paciente la vida media es de **3,1 horas** por lo tanto el fármaco tardará en eliminarse por completo del organismo unas 16-22 horas (5-8 vidas medias). Cuando la semivida normal es aproximadamente de 2h.

Al segundo día del ingreso, ya 31 horas post-ingesta, se le realiza una nueva analítica donde se observa como las transaminasas siguen en ascenso y el IQ en descenso, todo debido a la hepatitis tóxica que sufre el paciente. También se le extrae unos nuevos niveles plasmáticos de paracetamol con el resultado de 7mg/L.

Al calcular de nuevo la vida media con la nueva concentración plasmática (recordar que el nomograma ya no sirve por haber transcurrido ya más de 24 horas desde la ingesta), se observa que la vida media ha aumentado ligeramente a **4 horas**, correlacionándose con el empeoramiento de los parámetros analíticos, por lo que recomendamos continuar con la perfusión del antídoto.

Al tercer día de ingreso y 55 horas post-ingesta se realiza un nuevo control analítico y niveles plasmáticos de paracetamol: las transaminasas aparecen en descenso, el IQ se empieza a recuperar y la concentración plasmática de paracetamol es indetectable. Además, también hay una mejoría clínica del paciente, por lo que se decide suspender la perfusión del antídoto.

Finalmente, al séptimo día del ingreso, con unas transaminasas cada vez más próximas a la normalidad y un IQ totalmente normalizado el paciente es dado de alta (*Imagen 16*).

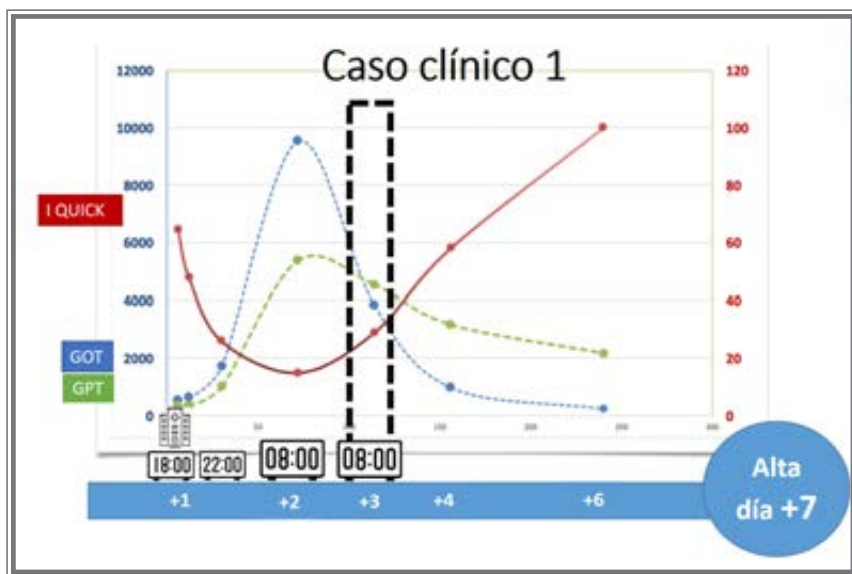


Imagen 16: Caso clínico 1: Evolución de las transaminasas y el IQ durante el ingreso por intoxicación por paracetamol.

CASO CLÍNICO 2:



Imagen 17. Caso Clínico 2: hombre de 24 años extranjero, de vacaciones en España. Hábitos tóxicos: 1 L cerveza/día y consumidor ocasional de anfetaminas.

Paciente adulto (*Imagen 17*) es trasladado desde el aeropuerto de Elche al Servicio de Urgencias del Hospital Universitario de Elche por cuadro confusional. En la anamnesis el paciente indica haber ingerido grandes cantidades de alcohol en los últimos 3-4 días acompañado de unos 34 comprimidos de Couldina con paracetamol (contiene 650mg de paracetamol), equivalentes a 22,1g de paracetamol correspondiendo a una dosis superior a la terapéutica durante más de 48 horas.

Se procede al ingreso del paciente con cuadro confusional y sospecha de intoxicación por alcohol.

En la analítica observamos la alteración electrolítica con un acusado aumento de la bilirrubina total (9,64mg/dL) y las transaminasas (GOT: 17.300 U/L y GPT: 12.185 U/L). La gasometría muestra una marcada acidosis metabólica (pH: 7,159; pCO₂: 33,7mmHg; pO₂: 71,6mmHg y bicarbonato: 12mEq/L) y la coagulación se encuentra anulada.

Respecto a las etapas clínicas de toxicidad aguda por paracetamol (*Imagen 11*), el paciente, ya se encuentra en el tercer día de la intoxicación, entre la Etapa II y III, mostrando una clínica y bioquímica de encefalopatía, ictericia, fallo hepático, coagulopatía, acidosis metabólica, pancreatitis y fallo renal.

Servicio de Farmacia

Caso práctico:

Se contacta desde el Hospital General U. de Elche con el Servicio de Farmacia del HGUA para la solicitud de niveles plasmáticos de paracetamol, obteniendo un resultado de **56 mg/L**.

El nomograma de *Rumack Matthew* no se puede utilizar, por no tratarse de una ingesta única aguda. Pero, a pesar de no poderse aplicar el nomograma nos apoyamos en la referencia del rango terapéutico del paracetamol que es **< 10mg/L**, y junto con la clínica del paciente, se decide iniciar el antídoto.

Ya con el diagnóstico de hepatitis aguda de probable origen tóxico: alcohol y paracetamol, y la perfusión de NAC iniciada, se contacta con el HGUA y se decide el traslado del paciente.

A su llegada al HGUA se extrae un nuevo nivel plasmático de paracetamol (a las 6 horas del primer nivel) y se utiliza la vida media como herramienta eficaz para predecir la hepatotoxicidad:

Primera Cp: 56mg/L → Segunda Cp: 43mg/L → $t_{1/2} = 15,8$ horas

La $t_{1/2}$ de paracetamol del paciente era de 15,8 horas, un resultado muy por encima de las 4 horas correlacionándose con el diagnóstico de hepatitis aguda por intoxicación con paracetamol.

En las siguientes horas, el paciente se encuentra en un estado crítico, con fracaso hepático fulminante y pasa a ser código 0 (el primer hígado que hubiera en España sería para él). Así, a las 55 horas del ingreso el paciente es sometido a trasplante hepático, que se realiza con éxito y en los días sucesivos se observa una normalización de los parámetros analíticos (*Imagen 18*).

El paciente fue dado de alta en el día 22 de ingreso.

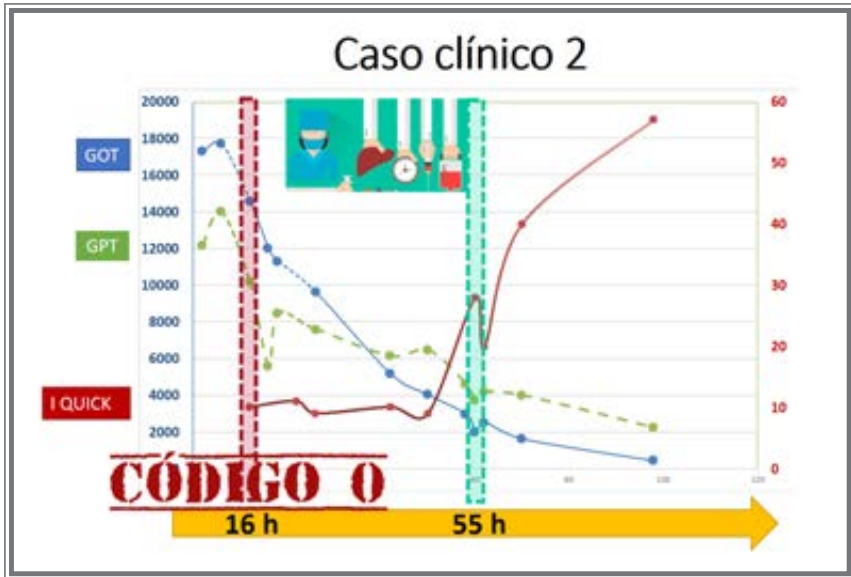


Imagen 18: Caso clínico 2: Evolución de las transaminasas y el IQ durante el ingreso por hepatitis aguda por intoxicación por paracetamol, que evoluciona en fallo hepático fulminante recibiendo un trasplante hepático a las 55 horas post-ingreso.

4.- CONCLUSIONES.

- La intoxicación por paracetamol es frecuente en nuestro entorno y es un área de intervención farmacéutica tanto hospitalaria como comunitaria.
- La monitorización de las concentraciones plasmáticas de paracetamol es una herramienta para la predicción del riesgo de daño hepático y la terapéutica a aplicar.
- La simplificación del protocolo de dosificación de la NAC se relaciona con menores errores de medicación y menor iatrogenia.
- La unificación de toda la intervención en el proceso (muestra plasmática, tratamiento, determinación analítica, cálculo farmacocinético, validación farmacéutica e informe de intervención terapéutica) se corresponde con una mayor eficiencia.

5.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Base de Datos de Información Sanitaria, BOT PLUS, Paracetamol. Consulta: abril 2021. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>
2. *Unidad de Farmacocinética Clínica. Formación continuada para farmacéuticos de hospital.* Manuel Alós Almiñana, Rafael Ferriols Lisart. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Curso_actualizacion2/LIB.2_CAP.1.pdf
3. Chiew AL, Reith D, Pomerleau A, Wong A, Isoardi KZ, Soderstrom J, Buckley NA. *Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand.* Med J Aust. 2020 Mar;212(4):175-183. doi: 10.5694/mja2.50428. Epub 2019 Dec 1. PMID: 31786822.
4. Bateman DN, Vale A. *Paracetamol (acetaminophen).* Medicine 2016;44(3):190-192.
5. Centro de Información Toxicológica de Veracruz. *Guía de diagnóstico y tratamiento de intoxicación por paracetamol* [Internet]. Veracruz; 2014. Consulta: enero 2021. Disponible en: <https://www.ssaver.gob.mx/citver/files/2014/03/Intoxicaci%C3%B3n-por-Paracetamol.pdf>
6. Almanza M, Flores E, Condori L, López S, Mendieta VDR. *Relación de efectos adversos y grado de eficacia del antídoto del paracetamol después de una sobre dosis, comprobado en conejos.* Ciencias de la Salud TI: ECORFAN; 2014. p. 239-256.
7. Utilización de medicamentos analgésicos no opioides en España durante el periodo 2010-2019. Consulta: abril 2021. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-analgésicos-no-opioides-en-espana-durante-el-periodo-2010-2018/>
8. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA. Consulta: abril 2021. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>
9. Lee WM. Acetaminophen (APAP) *hepatotoxicity-Isn't it time for APAP to go away?* J Hepatol. 2017 Dec;67(6):1324-1331. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.005. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28734939; PMCID: PMC5696016.
10. Escorsell À, Castellote J, Sánchez-Delgado J, Charco R, Crespo G, Fernández J. *Management of acute liver failure.* Clinical guideline from the Catalan Society of Digestology. Gastroenterol Hepatol. 2019 Jan;42(1):51-64. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2018.07.013. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30309739.

11. Rumack BH, Matthew H. *Acetaminophen poisoning and toxicity*. Pediatrics. 1975 Jun;55(6):871-6. PMID: 1134886.
12. Wong A., Gaudins A. *Clin Toxicol* (Phila) 2016;54(2):115–119
13. McNulty R, Lim JME, Chandru P, Gunja N. *Clin Toxicol* (Phila) 2018; 56: 618–621
14. DeAnnaW. Turner. *Duration of Intravenous N-acetylcysteine in Acetaminophen Poisoning How should we approach the "killer" painkiller?.*, Pharm.D.October25, 2013.
15. Wong and Gaudins. *Risk prediction of hepatotoxicity in paracetamol poisoning*. Clinical Toxicology; 2017.
16. Prescott et al. *Plasma-paracetamol half-life and hepatic necrosis in patients with paracetamol overdosage*. The Lancet; 1971.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

EXCMO. SR. D. FERNANDO RIUS ALARCÓ

Excmos. e Ilmos. Señoras y Señores Académicos

Excmas. e. Ilmas. Autoridades Académicas y Profesionales

Señoras y Señores

Mis primeras palabras serán para expresar mi gratitud a los Excmos. e Ilmos. Señores Académicos de la AFCV por permitirme llevar a cabo el preceptivo discurso de contestación al ingreso de un Académico Numerario, en este caso el Dr. D. Juan Selva Otaolaurruchi. Para esta Institución es motivo de alegría la recepción de nuevos académicos por cuanto puedan aportar sobre determinados aspectos de nuestra profesión, en este caso en el ámbito de la Farmacia Hospitalaria.

El Dr. Juan Selva ha escogido para su discurso de recepción en esta academia un tema actual y desgraciadamente frecuente como son los aspectos toxicológicos y farmacocinéticos derivados de las intoxicaciones por paracetamol que se pueden presentar en las urgencias de un centro hospitalario, con el objetivo de establecer un tratamiento para obtener la mejoría y, en ocasiones afortunadamente, la salvación de pacientes en estados de gravedad hepática.

El Dr. Juan Selva Otaolaurruchi nació en Valencia, cursando los estudios de la licenciatura de Farmacia en Valencia CEU San Pablo (1972 a 1975) completando el 4º y 5º curso en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, finalizando la Licenciatura en junio de 1977.

Su **vocación académica** le llevaría a la realización de la **Tesis Doctoral** en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia, titulada “Diseño y control farmacéutico de dos suspensiones orales de fenitoína”, año 1988, obteniendo la calificación de sobresaliente *Cum laude*.

Su formación incluye un **Máster Universitario en la Universidad Politécnica de Valencia**, año 1994, sobre Dirección y organización de hospitales y servicios de salud. Por otra parte, en el año 1980 cursó **una estancia en el Broockdale Medical Hospital Center, en Nueva York**, ampliando sus conocimientos sobre la farmacia hospitalaria; posteriormente, en el año 1990 accedió al Grado de **Diplomado en Gestión de Servicios Clínicos por la Consellería de Sanitat i Consum**.

Su **vinculación docente** la lleva a cabo como **Profesor asociado en Ciencias de la Salud**, Universidad Miguel Hernández, desde septiembre del año 2000 hasta mayo del 2021. Por otra parte, como organizador y profesor del **Master Propio Virtual** en Productos Sanitarios desde octubre de 2014 hasta mayo de 2021, Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada (CEVUG)

Su **actividad profesional** comienza en Julio del año 1977 cuando obtiene un contrato laboral en el Servicio de Farmacia del Hospital La Paz en Madrid. Un año después, en el año 1978, obtiene plaza como FIR en la primera promoción a nivel nacional, siendo su destino el Hospital 20 de noviembre de Alicante. **Especialista en Farmacia Hospitalaria** ha pasado por todo el escalafón jerárquico posible, ocupando el cargo de farmacéutico adjunto, jefe de sección, y desde el 2009 hasta la actualidad Jefe de Servicio en Farmacia Hospitalaria en el Hospital General Universitario de Alicante.

Su **labor investigadora** viene reflejada con más de ochenta publicaciones en revistas de prestigio nacional e internacional, así como la aportación de numerosas comunicaciones y posters en diferentes Congresos y reuniones científicas en el ámbito de la Farmacia Hospitalaria.

Autor de **dos libros técnicos referentes a suturas quirúrgicas y a gasa sanitaria**. Asimismo, autor de un capítulo sobre farmacología ocular, texto publicado por el Servicio de Oftalmología del Hospital General Universitario de Alicante.

Pertenece, desde su creación, año 2006, hasta la actualidad al **Grupo de Productos Sanitarios de la SEFH**, así como a diferentes **comités técnicos de adquisición centralizada** de Productos farmacéuticos de la Consellería de Sanitat Universal i Salut Pública de la Generalitat Valenciana

Participó en los años 80 en el Ministerio de Sanidad como experto en homologación de catéteres intravenosos solicitados por la UE; ha sido **miembro del CAEPRO (ensayos clínicos con productos sanitarios)** entre los años 2014-2017. **Presidente de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Departamento 19**, Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) desde el año 2009 hasta la fecha.

Vocal de hospitales de la Provincia de Alicante en la Junta de Gobierno del COFA desde el año 2006 al 2014. Finalmente, este breve

recorrido por su trayectoria profesional debe dejar constancia de su actividad asistencial completada durante 38 años en diferentes hospitales privados del grupo ASISA , VITHAS/ADESLAS, iniciando de este modo la apertura de diferentes servicios de farmacia en el medio privado, que posteriormente han sido ocupados por diferentes especialistas en Farmacia Hospitalaria.

Su brillante discurso me ha recordado su interés, dedicación y trabajo, que también era el mío, realizado sobre aspectos farmacocinéticos, a principios de los años 80; han pasado cerca de cuarenta años, eran entonces unos tiempos en que poco se trataba este aspecto tan trascendental de la farmacología en nuestra Universidad y prácticamente ningún trabajo sobre esta materia se había presentado en la misma. Era el comienzo del desarrollo de una disciplina, la farmacocinética, que en la década siguiente pasaría a ser una asignatura comprendida en el actual plan de estudios de la Licenciatura, hoy Grado en Farmacia: la Biofarmacia y Farmacocinética.

El paracetamol en los años 70-80 era en España un fármaco prácticamente inexistente; entonces la fenilbutazona, el ácido acetilsalicílico, las dipironas y diversos antiinflamatorio, especialmente el ibuprofeno, constituían los medicamentos con propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias utilizados, pese a los importantes efectos adversos conocidos a nivel digestivo; sin embargo, en EEUU, ya era y es en este sentido, el medicamento de mayor utilización, como también lo es actualmente en nuestro país.

Como recordatorio a las características generales, mencionar que el acetaminofeno dispone de presentaciones orales con una excelente y rápida absorción, además de presentar formas farmacéuticas intravenosas cuya consideración no es objeto del presente estudio.

Vía oral muestra una elevada biodisponibilidad del 80-85 % con una débil unión a proteínas plasmáticas; su efecto máximo aparece de 1 a 3 horas tras su administración y su acción permanece de 4 a 5 horas. Por otra parte, presenta un importante efecto de primer paso hepático con una cinética lineal inicial que desaparece para dosis superiores a 2 gramos.

La metabolización se realiza a nivel hepático en un 90-95%, eliminándose por orina conjugado fundamentalmente con el ácido glucurónico y en menor proporción con ácido sulfúrico y cisteína.

Su semivida de eliminación es de 1.5 a 3 horas, aumentando en casos de sobredosis y en pacientes que presentan insuficiencia hepática, lo que tiene lugar en algunos ancianos y población infantil; una pequeña proporción de paracetamol experimenta N-hidroxilación mediada por enzimas de la familias C y P (citocromo P450), para formar N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI), metabolito consideradamente reactivo y tóxico que en condiciones normales reacciona con grupos sulfhidrilo presentes en el glutatión, lo que determina se transforme en un metabolito inocuo; pero cuando existe depleción importante de las cantidades de glutatión, el NAPQI se une a macromoléculas celulares desencadenando disfunción enzimática y el consiguiente mecanismo de lesión hepatocelular por necrosis.

Raramente el paracetamol presenta intolerancias gástricas, nefropatía, alteraciones a nivel plaquetario, o producción de reacciones de hipersensibilidad; tampoco se han determinado efectos adversos cardiovasculares no interfiriendo con los tratamientos antihipertensivos siendo por tanto de interés en este grupo de pacientes. Sin embargo, por el mecanismo ya descrito, produce lesión hepática dosis-dependiente; también puede ocurrir en ocasiones una forma aguda de toxicidad tras su administración.

Las manifestaciones clínicas producidas en caso de intoxicación pueden reflejarse en 4 fases, así a partir de:

- 24 horas; anorexia, dolor abdominal, náuseas y vómitos
- 72 horas; disminución de los síntomas, pero aumento de transaminasas
- Tercer día, progresión de la lesión hepática
- Entre el cuarto día y las tres semanas posteriores, con necrosis hepática fulminante o recuperación espontánea en un 72% de los casos.

La administración del antídoto N-acetilcisteína por vía parenteral evita la lesión hepatocelular pero debe llevarse a cabo en las primeras 10 horas post-exposición. También la ingestión de carbono activado vía oral es una buena opción terapéutica complementaria en las primeras 2 horas post-ingesta.

Es la farmacocinética la que nos va a proporcionar mediante el conocimiento de la concentración plasmática de fármaco en función del tiempo y aplicando el nomograma de *Rumack-Matthew*, la alternativa terapéutica más eficiente en una intoxicación aguda por paracetamol; sin embargo, en casos de mayor prevalencia o incertidumbre en función del tiempo, la opción del cálculo de la semivida se muestra como eficiente y por tanto indicativa de la permanencia de tratamiento con N-acetilcisteína.

En EE.UU debido al alarmante número de casos con fallo hepático agudo por ingestas excesivas de este medicamento, la FDA instauró en 1998 medidas para limitar la adquisición de paracetamol a la población. Consideremos que la venta libre y fácil disponibilidad en diferentes comercios inducen a un mal uso de este fármaco, por ello se corrigió la información dada por el prospecto del paracetamol de venta libre alertando del riesgo de daño hepático sobre todo con la utilización concomitante de alcohol, además de los problemas derivados por exceder la dosis diaria recomendada.

También se llevan a cabo programas educativos para la población en general y en los últimos tiempos se está incidiendo por parte de la administración sanitaria norteamericana en el grave riesgo de utilizar paracetamol junto con medicamentos opiáceos (de gran consumo por otra parte) por el consiguiente fallo hepático.

Asimismo, en países como Irlanda o Inglaterra este tipo de intoxicaciones suponen una de las causas más comunes de sobredosis medicamentosas en los servicios de urgencias hospitalarias.

En España, existe un elevado número de casos de pacientes que acuden a los hospitales con intoxicaciones fortuitas por errores de medicación, o en ocasiones voluntarias por intentos de suicidio. Un tema de actualidad en este sentido es el importante consumo de dicho fármaco entre la población, lo que está condicionado por su facilidad de

obtención, ello plantea la cuestión referente a su adquisición, esto es, si se obtiene mediante prescripción médica o es de venta libre, y hasta donde puede y debe llegar la intervención farmacéutica.

En España hay registradas unas 140 presentaciones de paracetamol que necesitan receta médica para su adquisición y cerca de cien especialidades que no requieren de dicha prescripción (dosificadas hasta 650 mg en formas orales). Sin embargo, existen formulaciones de 1 gramo que, al presentarse con un nombre comercial, y en un número reducido de comprimidos, están exentas de la necesaria prescripción facultativa.

La realidad es que quien pretenda hacer un mal uso del medicamento puede lamentablemente conseguirlo fácilmente; basta ingerir varios comprimidos de 500 mg alcanzando un efecto indeseable de mayor o menor gravedad. Con la puesta en marcha del SEVEM (Sistema Español de Verificación del Medicamento) se ha reforzado el control e información sobre la dispensación de recetas ayudando por otra parte a limitar al acceso libre no solo de este sino también de otros medicamentos. Este sistema de control electrónico es fundamental por tanto para verificar la trazabilidad del paracetamol.

No debe olvidarse, en este sentido, la responsabilidad profesional de los farmacéuticos en todas sus modalidades profesionales a fin de, en general, favorecer una buena utilización, y un adecuado seguimiento de cualquier fármaco, especialmente de aquellos que, por su amplio uso y facilidad en su adquisición, puedan causar efectos adversos o tóxicos en la población.

Mención especial merece la actuación de los farmacéuticos hospitalarios en el área de la farmacotoxicología, más cuando estos efectos indeseables pueden estar agravados por otros factores como interacciones con otros medicamentos, alimentarias, etc...

Mi enhorabuena al Doctor Juan Selva Otaolaurruchi; es una alegría darle la bienvenida a esta AFCV, satisfacción por una parte a nivel institucional pues la AFCV se enriquece con su presencia. También satisfacción personal por cuanto con el nuevo académico me unen viejos lazos de amistad que se remontan al proyecto de la dirección de su Tesis Doctoral, cuando entonces comenzábamos a hablar sobre formulación y farmacocinética, era el año 1983 y nos reuníamos en el Departamento entonces de Farmacia Galénica, hoy de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia en la Universidad de Valencia; de esto han pasado cerca de cuarenta años y yo era Profesor Titular en el mismo. Durante el transcurrir de tan prolongado tiempo he podido comprobar y aprovechar su amplia formación profesional y disfrutar de sus cualidades humanas.

Muchas gracias



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

PRINCIPALES ENFERMEDADES PARASITARIAS HUMANAS EN ESPAÑA, CON ESPECIAL ÉNFASIS EN LA COMUNITAT VALENCIANA

ILMA. SRA. DRA. DÑA M. ADELA VALERO ALEIXANDRE

Leído en Valencia, 26 de mayo 2021

ÍNDICE

	Pag.
1.-Introducción	491
1.1.- Enfermedades emergentes y re-emergentes	491
1.2.- Parasitosis endémicas y parasitosis importadas	493
1.3.- Parasitosis e inmunosupresión	493
1.4.- Cambio climático, cambio global y enfermedades parasitarias	494
1.5.- Movimientos poblacionales	497
1.5.1.- Migración	497
1.5.2.- Otros colectivos relacionados con movimientos poblacionales	500
1.6.- Enfermedades de Declaración Obligatoria	502
2.-Infecciones parasitarias transmitidas por alimentos y agua	505
2.1.- Criptosporidiosis	505
2.2.- Giardiasis	510
2.3.- Criptosporidiosis, Giardiasis y la reutilización del agua	513
3.-Enfermedades transmitidas por vectores	515
3.1.- Vectores	515
3.2.- Enfermedades emergentes transmitidas por mosquitos	518
3.2.1.- <i>Aedes</i> y <i>Culex</i> refractarios al SARS-CoV-2	518
3.2.2.- Zika importado	518
3.2.3.- Chikungunya importado	519
3.2.4.- Dengue importado y casos autóctonos	520
3.2.5.- Fiebre amarilla importada	525
3.2.6.- Fiebre del Nilo occidental o Encefalitis del Oeste del Nilo o West Nile virus.	526
3.2.7.- Paludismo o Malaria	529
3.3.- Enfermedades transmitidas por garrapatas	541

3.3.1.-	Encefalitis transmitida por garrapatas	541
3.3.2.-	Fiebre exantemática mediterránea o Fiebre botonosa	541
3.3.3.-	Fiebre recurrente transmitida por garrapatas	544
3.3.4.-	Enfermedad de Lyme	546
4.-	Zoonosis	549
4.1.-	Leishmaniasis	549
4.2.-	Hidatidosis	563
4.3.-	Toxoplasmosis congénita	568
4.4.-	Triquinosis	571
5.-	Strongyloidiasis	576
6.-	Conclusiones	581
7.-	Referencias	583
DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO		597
Excmo. Dr. Rafael Sentandreu Ramón		

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

Ilustrísimas Señoras Académicas e Ilustrísimos Señores Académicos,

Excelentísimas Autoridades,

Señoras y Señores

Es un gran honor para mí el pronunciar el discurso de recepción como Académica de Número de esta Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana. En primer lugar, quisiera agradecer el voto de confianza que se me ofrece desde esta Institución al recibirme el día de hoy en la Sección “*Microbiología, Parasitología y Análisis Clínicos, Perfil Parasitología*”. Este agradecimiento va dirigido a todos sus integrantes, pero básicamente a aquellos académicos de número que han avalado mi candidatura de ingreso, al Excmo. Dr. Rafael Sentandreu Ramón, al Ilmo. Dr. Agustín Llopis González y al Ilmo Dr. Gerardo Stübing Martínez. Tres personas a las que siempre tuve en alta estima no solo como

ejemplo de excelentes profesionales comprometidos con la universidad como motor de cambio, sino también por su condición humana. Ellos son compañeros y amigos de toda mi vida como Profesora de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de València y mi relación se establece ya desde mi época de estudiante universitaria. El Dr. Sentandreu y el Dr. Llopis fueron profesores durante mis estudios de Licenciatura y el Dr. Stübing fue compañero de estudios. Quiero además agradecer al Dr. Stübing el haberme sugerido el tema del presente discurso. Tampoco quiero dejar pasar esta oportunidad para agradecer también su respaldo a los demás académicos de número.

Quisiera, así mismo, expresar de forma particular mi agradecimiento al Excmo. Dr. Rafael Sentandreu Ramón que contestará a mi discurso. Sin duda, es el Académico que mejor podría deliberar sobre el tema del que me voy a ocupar dada su formación y experiencia. El Dr. Sentandreu siempre fue un referente y para mi supone un honor el que haya aceptado intervenir en nombre de la corporación.

La Facultat de Farmàcia de la Universitat de València, en donde cursé los estudios universitarios, imprimió carácter. En aquellos años de formación universitaria, el profesorado logró inculcarme el deseo de aprender y transmitir lo aprendido y por ello quiero rendirle un justo homenaje. Quisiera mencionar especialmente a mi maestro, el Prof. Dr. Santiago Mas Coma, por reforzar mi vocación docente e investigadora, a la Prof. Dra. M. Dolores BARGUES por contagiarme su empuje y a mis compañeras y compañeros del Departamento y del Rectorado, personas con las que comparto mi vida profesional.

Finalmente, me emociona expresar mi más profundo agradecimiento a mis amigos y amigas y sobre todo a mi familia: a mis padres ya fallecidos que siempre me apoyaron, a mis hermanos y hermanas, a Rodrigo, Pilar, Darlane y Noah, a mi hija Laura, y fundamentalmente a mi marido Gregorio, Catedrático de la Facultad de Farmacia, por estar siempre a mi lado.

1.- Introducción

Como introducción cabe mencionar que en el actual Plan de Estudios del Grado de Farmacia de la Universitat de València, el objetivo de las enseñanzas incluye la formación de profesionales expertos en el medicamento y en su impacto en la salud, siendo de su competencia, como profesional sanitario, las actividades dirigidas a la producción, conservación y dispensación de los medicamentos, así como la colaboración en los procesos analíticos, fármaco-terapéuticos y de vigilancia de la salud pública. En este sentido, este discurso pone el foco en la salud pública y trata sobre las *“Principales enfermedades parasitarias humanas en España, con especial énfasis en la Comunitat Valenciana”*. Mi exposición es el resultado de una revisión bibliográfica, no sistemática, y sobre todo de la reflexión tras más de 37 años de docencia universitaria e investigación en el campo de las parasitosis.

1.1.- Enfermedades emergentes y re-emergentes

Con la producción y el uso a gran escala de antibióticos, antiparasitarios, insecticidas y vacunas, el siglo XX, se mostró como el siglo en el que la humanidad había ganado la batalla contra los patógenos. Las enfermedades infecciosas cobran no obstante gran importancia en el siglo XXI, en donde, además de existir un aumento a la resistencia a los antibióticos, antimaláricos e insecticidas, existe también un incremento de la aparición de enfermedades infecciosas emergentes y

re-emergentes, muchas de ellas zoonosis, tanto nuevas como antiguas, en su mayoría virales, a menudo transmitidas por la vida silvestre, que a veces causan epidemias reales (WWW, 2020).

Los **patógenos emergentes** son aquellos que han aparecido en una población humana por primera vez, o han ocurrido anteriormente, pero su incidencia está aumentando o va expandiéndose a áreas en donde no se han reportado previamente, generalmente durante los últimos 20 años (OMS, 1997). Los **patógenos reemergentes** son aquellos cuya incidencia está aumentando como resultado de cambios a largo plazo en su epidemiología subyacente (Woolhouse, 2002).

Se sabe que la mayoría (75%) de los patógenos humanos emergentes y reemergentes son zoonóticos, es decir, se transmiten naturalmente entre humanos y otros vertebrados. Los patógenos zoonóticos tienen casi el doble de probabilidades que los patógenos no zoonóticos de ser considerados emergentes. Los términos enfermedad emergente/re-emergente incluyen específicamente una de estas tres categorías:

- un agente infeccioso conocido que aparece en una nueva área geográfica;
- un agente infeccioso conocido (o un pariente cercano de él) que aparece en una especie hasta ahora insospechada;
- un agente infeccioso desconocido clasificado por primera vez.

La emergencia de enfermedades no es un tema exclusivo del siglo XXI. No hay más que recordar que la *Iliada* comienza relatando una epidemia que obligó a los caudillos aqueos que sitiaban Troya a plantearse la retirada, o en Europa recordar la peste negra en el siglo XIV, o la sífilis del XVI. En el pasado, la aparición de nuevas enfermedades infecciosas se vinculaba a menudo a los movimientos poblacionales y a la gradual mundialización. Los siglos XX y XXI no solo han propiciado esos factores, sino que han añadido otro conjunto de fenómenos que fomentan la emergencia y reemergencia de enfermedades.

1.2.- Parasitosis endémicas y parasitosis importadas

Se define como **parasitosis endémica** a la aparición constante de una enfermedad parasitaria en un área geográfica o grupo de población. Hay que hacer notar los dos elementos claves que definen una endemia: su permanencia a lo largo del tiempo y que afecta a una región o grupo de población claramente definidos.

Por otra parte, y como consecuencia del cambio global, los flujos migratorios han producido importantes cambios epidemiológicos en las distintas enfermedades infecciosas, que han desencadenado la emergencia, la reemergencia o la importación de algunas enfermedades. Se define como **parasitosis importada** aquella adquirida en un país en donde es más o menos frecuente y se manifiesta clínicamente en otro en donde no existe o es menos frecuente. Así, enfermedades parasitarias que antes eran consideradas tan solo en determinadas zonas geográficas (en regiones tropicales y subtropicales) se pueden encontrar en cualquier punto del planeta. En la actualidad, en España, los casos de parasitosis humanas diagnosticadas corresponden tanto a parasitosis endémicas como a parasitosis importadas.

1.3.- Enfermedades Parasitarias e inmunosupresión

*Don't stand in the doorway
Don't block up the hall
For he that gets hurt
Will be he who has stalled
The battle outside ragin'
Will soon shake your windows
And rattle your walls
For the times they are a-changin'*

For the times they are a changin'

-Bob Dylan, 1964

Durante las últimas 2 décadas, hemos sido testigos de una explosión de terapias biológicas y celulares desarrolladas para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y autoinmunes, así como para controlar el rechazo de trasplantes de órganos. Sin embargo, a medida que adquirimos experiencia con el uso de estas terapias, nos damos cuenta cada vez más de sus efectos colaterales sobre el riesgo de infección en los pacientes tratados. Estas infecciones están causadas por patógenos parasitarios, virales, bacterianos, micobacterianos y fúngicos con incidencia variable (*Dropulic & Lederman, 2016*).

1.4.- Cambio climático, cambio global y enfermedades parasitarias

“El acceso al agua potable es una necesidad humana fundamental y, por lo tanto, un derecho humano básico. El agua contaminada pone en peligro la salud física y social de todas las personas. Es una afrenta a la dignidad humana.”

-Kofi Annan, Exsecretario General de las Naciones Unidas

Cabe recordar que en Europa se asocia al cambio climático:

- un aumento de la temperatura y la frecuencia de sequías, con reducción tanto de la disponibilidad de agua en el sur de Europa y la cuenca mediterránea, como de las precipitaciones anuales más significativa en la zona este de Europa;
- y fuertes olas de calor y aumento de la frecuencia de incendios incontrolados.

El aumento de la escasez de agua, el crecimiento de la población, los cambios demográficos y la urbanización ya suponen desafíos para los sistemas de abastecimiento de agua. De aquí a 2025, la mitad de la población mundial vivirá en zonas con escasez de agua. La reutilización de las aguas residuales para recuperar agua se está convirtien-

do en una estrategia importante. Los países están utilizando cada vez más las aguas residuales para regar. En los países en desarrollo, esto representa el 7% de las tierras de regadío. No obstante, el agua contaminada puede transmitir enfermedades infecciosas. Se calcula que la contaminación del agua potable provoca en la actualidad más de 502.000 muertes por diarrea al año (OMS, 2021).

Informes de la *Organización Mundial de la Salud (OMS)* y el *Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC)* han advertido de la influencia del cambio climático en las enfermedades transmitidas por vectores, como garrapatas, mosquitos o flebótomos (Bezirtzoglou et al. 2011). Entre los factores que influyen en la transmisión de las enfermedades de transmisión vectorial se incluyen la capacidad de supervivencia y de reproducción del vector, la tasa de picadura y de desarrollo de microorganismos patógenos en su interior. Tanto los vectores como los microorganismos patógenos y los hospedadores sobreviven y se reproducen en condiciones climáticas óptimas definidas en base a variables climatológicas y ambientales. Las principales variables son la temperatura y la precipitación, aunque también son importantes la altitud sobre el nivel del mar, el viento y la duración de la luz diurna.

Las variaciones climáticas influyen sobre la distribución temporal y espacial tanto de los vectores como de los hospedadores y reservorios. Así, por ejemplo, el aumento de temperatura acelera la maduración de las larvas de mosquito y el desarrollo de la fase adulta. Otro efecto del aumento de la temperatura es que disminuye el tiempo que requiere el vector para ser infectante desde que adquiere el patógeno. De este modo, dentro de unos márgenes, el calentamiento global favorece la transmisibilidad de las enfermedades infecciosas transmitidas por artrópodos.

Un incremento de la pluviosidad puede aumentar los criaderos de artrópodos y favorecer la creación de ecosistemas óptimos para los roedores (hospedadores intermediarios), no así las inundaciones que los destruyen. Las sequías tienen un efecto similar, al disminuir los cauces y crear más espacios con aguas estancadas.

En Europa, el cambio climático está implicado en la presencia de garrapatas en altitudes y latitudes elevadas. Como ejemplo cabe men-

cionar la especie de garrapata *Ixodes ricinus*, vector de la borreliosis de Lyme y la Encefalitis transmitida por garrapatas. También se cree que el cambio climático ha sido un factor en la expansión de otros importantes vectores de enfermedades en Europa como *Aedes albopictus* (el mosquito tigre asiático) o especies de flebótomos. Además, la globalización y los viajes aéreos internacionales contribuyen a la dispersión de patógenos y vectores a nivel internacional (Randolph & Rogers 2010).

Es importante subrayar que la introducción de enfermedades exóticas y vectores de enfermedades en Europa se ve facilitada principalmente por la globalización (Semenza et al. 2016a). El comercio y los viajes en particular pueden aumentar los riesgos de importación. El transporte aéreo mundial y el comercio marítimo parecen facilitar la expansión de las especies invasoras de mosquitos (Tatem, Hay & Rogers 2006). Una consecuencia de la globalización es que, en un mundo altamente interconectado, factores aparentemente no relacionados, en ubicaciones dispares, pueden combinarse para contribuir a la generación de nuevos riesgos en las enfermedades infecciosas (Suk et al. 2014a).

A los factores climáticos, hay que sumar otros como la fauna, las capacidades de salud pública y la exposición humana a los vectores, los cambios del uso del suelo por la urbanización no planificada, el uso de la tierra y las prácticas agrícolas, la deforestación o los planes de irrigación que también modifican las relaciones entre patógenos, vectores, hospedadores y reservorios, aumentando la transmisibilidad de algunas enfermedades y disminuyendo la de otras (Observatorio de Salud y Cambio Climático, 2021).

La tasa de crecimiento urbano y urbanización son características importantes de los asentamientos humanos a finales del siglo XX y principios del XXI. Actualmente, el 55% de las personas en el mundo vive en ciudades. Según Naciones Unidas, se estima que esta proporción aumentará hasta un 13% de cara a 2050, por lo que el desarrollo sostenible dependerá cada vez más de que se gestione de forma apropiada el crecimiento urbano, especialmente en los países de ingresos medios y bajos que son los que liderarán el proceso (Naciones Unidas, 2021).

Dos fenómenos impulsan el crecimiento de la población en las áreas urbanas: el aumento natural debido a las altas tasas de fertilidad y la migración rural urbana (McMichael, 2000). Sin embargo, a menudo,

la carga del crecimiento de la población no se distribuye de manera uniforme entre los asentamientos urbanos, y los aumentos más rápidos se producen en las zonas de bajos ingresos. En los países en desarrollo o de bajos ingresos, las áreas periurbanas se caracterizan a menudo por viviendas de alta densidad y mala calidad, un bajo nivel de servicios sociales y de salud y un acceso limitado a servicios básicos como agua y saneamiento. Las condiciones ambientales sociales, a menudo insalubres, que prevalecen en estas áreas conducen a la aparición y rápida propagación de enfermedades infecciosas.

1.5.- Movimientos poblacionales

Las fronteras son porosas y los microbios las cruzan fácilmente.

-Wilson, 1995

1.5.1.- Migración

Según la RAE el término inmigrar, dicho de una persona, hace referencia en su primera acepción a “llegar a un país extranjero para radicarse en él”. Su segunda acepción incluye “Instalarse en un lugar distinto de donde vivía dentro del propio país, en busca de mejores medios de vida”. Según el informe de la *Organización Internacional para las Migraciones (OIM)* de 2018, en el año 2015, de los 7.300 millones de personas que constituían la población mundial, 244 millones eran migrantes internacionales (1 de cada 30 personas), lo que equivale al 3,3% de la población mundial (*OIM, 2018*). Cabe señalar que este porcentaje representa una ínfima minoría de la población mundial, lo que implica que la permanencia en el país de nacimiento sigue siendo la norma. La gran mayoría de las personas no cruzan una frontera cuando migran; es mucho más frecuente que migren dentro de su mismo país (según las estimaciones, en 2009 existían 740 millones de migrantes internos) (*OIM, 2018*).

Ahora bien, el número de migrantes internacionales ha aumentado a lo largo del tiempo —tanto en términos numéricos como proporcionales— y a un ritmo mucho mayor del indicado en algunas previsiones. Por ejemplo, una proyección de 2003 sostenía que para 2050 los migrantes internacionales representarían el 2,6% de la población mundial o alcanzarían los 230 millones (cifra que ya se ha sobrepasado en la actualidad) (*OIM, 2018*). Sin embargo, en relación con las previsiones demográficas mundiales, los demógrafos han señalado que la migración internacional ha sido la variable más inestable en el pasado y, por lo tanto, la más difícil de prever con suficiente precisión (*OIM, 2018*). Además de esta incertidumbre —que en parte se relaciona con sucesos significativos de carácter sanitario, económico y geopolítico (como la crisis financiera mundial de 2008, el conflicto en la República Árabe Siria o la actual pandemia de COVID-19)—, los factores subyacentes relacionados con el aumento de la conectividad probablemente contribuyan a mantener la tendencia. Habida cuenta de que en los últimos años la migración ha aumentado notablemente en algunas zonas del mundo, es probable que la próxima estimación del número total de migrantes internacionales que realice las Naciones Unidas apunte a un nuevo aumento en la migración internacional y en la proporción de migrantes respecto de la población mundial (*OIM, 2018*).

En 2015, Europa y Asia acogieron cada una a aproximadamente 75 millones de migrantes, el 62% de la población mundial de migrantes internacionales. Si se compara con el tamaño de la población de cada región, el porcentaje de migrantes en 2015 fue más alto en Oceanía, América del Norte y Europa, donde los migrantes internacionales representaron, respectivamente, el 21%, el 15% y el 10% de la población total. Sin embargo, el aumento de la población de migrantes residentes entre 2000 y 2015 ha sido más notable en Asia, donde superó el 50% (*OIM, 2018*).

En relación a España, en pocas décadas, ha pasado de ser un país generador de emigración a ser un receptor de flujo migratorio. Desde la llegada del nuevo milenio, la inmigración en España es un fenómeno de importancia demográfica, social y económica. Así, la llegada de inmigrantes a España aumentó significativamente desde finales del siglo XX. La pandemia por COVID-19 ha tenido un doble impacto sobre la Estadística de Migraciones y sobre las Cifras de Población. Las

restricciones de movilidad han producido una reducción de los flujos migratorios, tanto exteriores como dentro de nuestras fronteras. La mortalidad también se incrementó, por lo que el saldo vegetativo se redujo considerablemente. Según el INIE a fecha de 1 de julio de 2020, en España el aumento poblacional del semestre fue fruto de un saldo vegetativo negativo de 94.057 personas (167.559 nacimientos, frente a 261.616 defunciones), que se vio compensado con un saldo migratorio positivo de 113.856 personas (hubo 245.301 inmigraciones procedentes del extranjero y 131.445 emigraciones con destino al extranjero). Cabe resaltar que, en 2019, época pre-COVID, el crecimiento poblacional de España se debió también al crecimiento de la población de nacionalidad extranjera, ya que la de nacionalidad española se redujo (INIE, 2020). España se ha convertido en una de las puertas de entrada de inmigrantes al resto de Europa. Este fenómeno migratorio presenta una gran repercusión en nuestra sociedad. La población de inmigrantes en España es muy heterogénea y la mayoría es procedente de Iberoamérica y África, áreas endémicas de enfermedades tropicales. Entre las principales nacionalidades, los mayores incrementos se han dado en la población colombiana, venezolana y marroquí.

A nivel global, la migración ha contribuido tanto a la emergencia de ciertas enfermedades emergentes parasitarias como al aumento de enfermedades parasitarias prevalentes en los países receptores. No obstante, cabe resaltar que la mayoría de las parasitosis importadas no suelen presentar riesgo para la población del país receptor en cuanto a su transmisión.

La literatura existente hasta la fecha muestra que las parasitosis importadas más frecuentes en España son las parasitosis intestinales, la Malaria, la enfermedad de Chagas y las Filarias. La enfermedad de Chagas destaca como una enfermedad emergente importante en nuestro país, por la proporción de inmigrantes de América Latina afectados por esta enfermedad, y por los casos de transmisión vertical y Chagas transfusional o por trasplante de órganos descritos fuera del área endémica. La frecuencia y distribución de las principales enfermedades infecciosas importadas son un reflejo del perfil y región de origen de la población inmigrante (Vilajeliu Balagué et al., 2014).

1.5.2.- Otros colectivos relacionados con movimientos poblacionales

Además, cabe mencionar a los trabajadores estacionales, niños procedentes de adopciones internacionales, refugiados y viajeros internacionales. Nos centraremos en este último colectivo.

El número de llegadas de turistas registrado a nivel global se ha incrementado en los últimos años de la época pre-COVID-19. La última subida fue de un 5% entre 2017 y 2018. El turismo mundial creció en un 6% en 2018. Según la Organización Mundial del Turismo, durante 2018 hubo 1.400 millones de turistas internacionales en todo el mundo (*OMT, 2019*). Los países tropicales y subtropicales, donde existe un mayor riesgo de contraer una enfermedad infecciosa, se encuentran entre los destinos turísticos más visitados (*Romero-Alegría et al., 2018*). A pesar del terrorismo, desastres naturales, conflictos políticos y problemas con los que se enfrenta el sector turístico, éste continúa creciendo. Antes del inicio de la pandemia COVID-19, el país que más turistas internacionales acogía era Francia (89,4 millones), seguido de España (82,7 millones) y de Estados Unidos (79,6 millones). Un estudio basado en el diagnóstico realizado sobre 32.136 pacientes viajeros procedentes de distintos lugares de Europa (*EuroTravNet*), en el periodo comprendido entre 2008 y 2012, muestra como enfermedades importadas asociadas a los viajes, de una elevada morbilidad, a la Malaria y a la diarrea aguda, seguidas, con una morbilidad media, del Dengue, la Giardiasis y picaduras de insectos. Además, este análisis de 5 años muestra un claro incremento de las enfermedades transmitidas por vectores, con un pico significativo en el año 2010. Dentro de este último grupo de enfermedades se encuentra la Malaria por *Plasmodium falciparum* (*Schlagenhauf et al., 2015*). España es uno de los países del mundo que ha recibido en los últimos años a millones de turistas internacionales y varios millones de españoles viajan al extranjero cada año, de los que más de un millón por año lo hacen hacia zonas tropicales. La posición actual de España es el resultado de una evolución ascendente durante los últimos años. España en 2018 fue el país más competitivo del mundo en términos turísticos, según el Informe sobre Competitividad en Viajes y Turismo 2019 elaborado por el Foro Económico Mundial. El número de turistas internacionales que llegaron a España hasta julio de 2019 fue de 48,06 millones, que supuso un incremento positivo del 2,7% en comparación

con el mismo periodo del año anterior.

La posibilidad de llegar a cualquier punto del mundo en un corto periodo de tiempo (menos de 36h) facilita contactar con todo tipo de patógenos, infectarse o ser portador y no desarrollar sintomatología hasta la vuelta al lugar de origen. La rapidez de los propios viajes posibilita el desarrollo en nuestro país de enfermedades de corto período de incubación. Así, se estima que un 1% de estos viajeros buscan atención médica después del viaje. La información sobre estas enfermedades es esencial para desarrollar mecanismos de advertencia y establecer proyectos de acción precoces (*López-Vélez et al., 2008a,b*).

En relación a los viajes de los residentes en España, del total de viajes realizados entre abril y junio 2019, el 88,1% (53,8 millones de viajes) tuvieron como destino principal España, mientras que más de 7,2 millones de viajes se realizaron al extranjero. Según *López-Velez et al. (2008b)*, considerando a los españoles que viajan al extranjero cada año, unos 950.000 lo hacen hacia zonas tropicales: 506.000 a América Central-Caribe y Sur, 280.000 a África (30.000 al África subsahariana, con predilección por los países occidentales, donde el riesgo palúdico es muy alto) y 165.000 a Asia y Pacífico.

López-Velez et al. (2008b) calcula que por cada 100.000 viajeros a los trópicos:

- 50.000 tendrán algún problema de salud,
- 8.000 se encontrarán lo suficientemente enfermos como para consultar a un médico durante el viaje,
- 5.000 pasarán algún día del viaje encamados a causa de enfermedad,
- 1.100 sufrirán algún grado de incapacidad durante o después del viaje,
- 300 serán hospitalizados durante el viaje o al regreso,
- 50 serán evacuados o repatriados y
- uno fallecerá.

Estudios realizados en diferentes unidades de medicina tropical refieren que las infecciones representan la primera causa de morbilidad al regreso de un viaje al trópico.

Hay que señalar, además, que el grupo de los viajeros tiene su propia idiosincrasia. El hecho de que personas inmunocompetentes se expongan a ciertas infecciones, con las que nunca antes han tenido contacto, provoca cambios en las características de la enfermedad: la frecuencia de adquisición, el modo de presentación y la gravedad de la misma son distintas que si se producen en personas que llevan tiempo viviendo en una zona endémica, en inmigrantes o incluso en inmigrantes que viajan a su país de origen.

1.6.- Enfermedades de Declaración Obligatoria

Dada la extensión las enfermedades parasitarias endémicas e importadas presentes en nuestro país, nos ceñiremos exclusivamente a las enfermedades de mayor impacto sanitario. Desde que se aprobó el *Real Decreto 2210/1995*, de 28 de diciembre, los organismos internacionales en los que España está representada, OMS y Comisión Europea, han elaborado normativa para prevenir y controlar la propagación internacional de las enfermedades transmisibles.

En la 58ª Asamblea Mundial de la Salud, de 23 de mayo de 2005, se adoptó por consenso el Reglamento Sanitario Internacional 2005, que entró en vigor el 15 de junio de 2007 y que obliga a los Estados a tener capacidad para detectar, evaluar y notificar eventos que puedan constituir una emergencia de salud pública (artículo 5 y 6). Este Reglamento aporta unos criterios para decidir que eventos deben ser notificados a la OMS.

La *Decisión de Ejecución 2012/506/UE* de la Comisión, de 8 de agosto de 2012, por la que se establecen las definiciones de los casos para comunicar las enfermedades transmisibles a la red comunitaria, se adaptan a los cambios observados en el patrón epidemiológico de las enfermedades transmisibles a nivel internacional, tienen en cuenta los datos científicos más recientes y facilitan a la Comisión y a los Estados

miembros el desarrollo de estrategias de intervención en el campo de la vigilancia y la respuesta a estas enfermedades. En España, la *Orden SSI/445/2015* especifica un listado de 60 enfermedades transmisibles de declaración obligatoria (EDO), de las que 18 incluyen o bien parasitosis o bien enfermedades transmitidas por vectores y, además, una enfermedad endémica de ámbito regional (*Tabla 1*).

EDO

1. Botulismo	productoras de toxina Shiga o Vero
2. Brucelosis	31. Infección gonocócica
3. Campilobacteriosis	32. Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana/Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH/SIDA)
4. Carbunco	33. Legionelosis
5. Cólera	34. Leishmaniasis*
6. Criptosporidiosis*	35. Lepra
7. Dengue*	36. Leptospirosis
8. Difteria	37. Linfogranuloma venéreo
9. Encefalitis transmitida por garrapatas*	38. Listeriosis
10. Encefalopatías espongiiformes transmisibles humanas (incluye vECJ)	39. Paludismo*
11. Enfermedad invasora por <i>Haemophilus influenzae</i>	40. Parotiditis
12. Enfermedad meningocócica	41. Peste*
13. Enfermedad neumocócica invasora	42. Poliomieltis/parálisis flácida aguda en menores de 15 años
14. Enfermedad por virus Chikungunya*	43. Rabia
15. Fiebre amarilla*	44. Rubeola
16. Fiebre del Nilo occidental*	45. Rubeola congénita
17. Fiebre exantemática mediterránea*	46. Salmonelosis
18. Fiebre Q	47. Sarampión
19. Fiebre recurrente transmitida por garrapatas*	48. SARS (Síndrome Respiratorio Agudo Grave)
20. Fiebre tifoidea/Fiebre paratifoidea	49. Shigellosis
21. Fiebres hemorrágicas víricas (Ébola, Marburg y Lassa entre otras)	50. Sífilis
22. Giardiasis*	51. Sífilis congénita
23. Gripe/Gripe humana por un nuevo subtipo de virus	52. Tétanos/Tétanos neonatal
24. Hepatitis A	53. Tos ferina
25. Hepatitis B	54. Toxoplasmosis congénita*
26. Hepatitis C	55. Triquinosis*
27. Herpes zóster	56. Tuberculosis
28. Hidatidosis*	57. Tularemia
29. Infección por <i>Chlamydia trachomatis</i> (excluye el linfogranuloma venéreo)	58. Varicela
30. Infección por cepas de <i>Escherichia coli</i>	59. Viruela
	60. Yersiniosis*
	1. Enfermedad de Lyme**

*Parasitosis o enfermedades transmitidas por vectores.

**Enfermedad endémicas de ámbito regional.

Tabla 1.- Enfermedades transmisibles de declaración obligatoria (EDO).

La Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) permite la recogida y el análisis de la información epidemiológica con el fin de poder detectar problemas, valorar los cambios en el tiempo y en el espacio, contribuir a la aplicación de medidas de control individual y colectivo de aquellos problemas que supongan un riesgo para la salud pública de incidencia e interés nacional o internacional y difunde la información a sus niveles operativos competentes. Así, la RENAVE es la encargada de la recogida de datos relativos a las EDO. Con la información obtenida mediante notificación individualizada elabora un informe sobre las enfermedades transmisibles declaradas en España.

Pasaremos a tratar a las parasitosis y a las infecciones de transmisión vectorial de declaración obligatoria (EDO) en España, agrupadas atendiendo a:

- 1) Infecciones parasitarias transmitidas por alimentos y agua;
- 2) enfermedades emergentes transmitidas por vectores
- 3) zoonosis.

y además trataremos a la *Strongyloidiasis*. Para ello, se incluye una breve descripción de la enfermedad para pasar posteriormente a detallar la situación epidemiológica en España, con especial énfasis en la Comunitat Valenciana, utilizando tanto datos proporcionados por el último informe publicado por el *Centro Nacional de Epidemiología (2020)* y que corresponde a los años 2017-2018, como datos publicados en distintas revistas de la especialidad.

2.- Infecciones parasitarias transmitidas por alimentos y agua

Comprenden especies de protozoos de ciclos monoxenos o directos. El mecanismo de transmisión es fecal-oral, siendo frecuentemente transmitidas por la ingestión de la forma infestante a través de alimentos, agua o manos con contaminación fecal. La transmisión puede ser de persona a persona o de un animal a una persona (o viceversa).

2.1.- Criptosporidiosis

La Criptosporidiosis es una protozoosis gastrointestinal de distribución mundial causada por especies del género *Cryptosporidium* (Apicomplexa: Eimerina: Cryptosporidiidae). En 2016 ocupó el quinto lugar en la lista de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación/Organización Mundial de la Salud de parásitos transmitidos por los alimentos de importancia mundial, considerándose un parásito emergente. El género *Cryptosporidium* incluye varias especies de parásitos intracelulares obligados que afectan a células epiteliales, preferentemente del tracto digestivo. Su estadio de resistencia y propagación son los ooquistes de muy reducido tamaño, de 3-8µm de diámetro. La transmisión de la enfermedad es por la ingestión de ooquistes, que salen por las heces del hospedador al medio externo. Los ooquistes de *Cryptosporidium* pueden sobrevivir durante meses en suelo húmedo o agua en condiciones ambientales adversas (por ejemplo, calor, frío, sequías).

El género *Cryptosporidium* ha sido objeto de importantes revisiones en los últimos años, tanto a nivel taxonómico, con la identificación de nuevas especies y sus principales reservorios, como por la contribución de esta información al conocimiento de la epidemiología de la infección en humanos (Navarro-i-Martínez et al., 2011).

Se reconocen como especies más frecuentes en humanos *C. parvum* y *C. hominis*, si bien se han descrito infecciones por otras especies o genotipos minoritarios. La intensidad de las manifestaciones clínicas, la patogenicidad, el grado de excreción de ooquistes y la incidencia varía entre las distintas especies que afectan a humanos. Por tanto, para conocer el riesgo para la salud pública de la *Criptosporidiosis* es importante la correcta identificación de especies y genotipos, tanto en muestras humanas, como de otros animales o ambientales, siendo imprescindible el uso de técnicas de PCR (Navarro-i-Martínez et al., 2011).

Los criptosporidios afectan a una gran variedad de animales (por ejemplo, ganado vacuno, ovinos, roedores, gatos y perros, pero también aves, peces y reptiles). Las poblaciones de ratas prosperan donde hay actividad humana (Battersby, 2002). Se ha encontrado que *Rattus norvegicus*, comúnmente llamada rata de alcantarilla, en granjas de Inglaterra presenta *C. parvum* con una prevalencia del 63% (Webster & MacDonald, 1995).

En humanos, el cuadro clínico se caracteriza por una diarrea acuosa que puede acompañarse de calambres abdominales, febrícula, náuseas, vómitos y pérdida de peso, aunque las infecciones asintomáticas son comunes. Las personas sanas pueden, después de un período de incubación de una semana de promedio, tener una diarrea que se resuelve espontáneamente en un par de semanas. Por el contrario, los pacientes con un sistema inmunológico deteriorado pueden desarrollar una diarrea acuosa abundante, potencialmente mortal, que es muy difícil de tratar con los medicamentos disponibles actualmente (ECDC, 2018). No hay vacunas protectoras disponibles para uso humano. Las infecciones intestinales en las primeras etapas de la vida pueden alterar el desarrollo de la respuesta inmune intestinal y el establecimiento de la microbiota intestinal. Este proceso puede tener consecuencias a largo plazo sobre la salud intestinal. Los estudios epidemiológicos han informado que después de la resolución de la infección por *C. parvum*, los pacientes todavía sufren de dolor abdominal. En un modelo experimen-

tal murino, los ratones infectados con *C. parvum* a una edad temprana fueron más susceptibles a la infección por *Salmonella* en la edad adulta, destacando así el papel perjudicial de la Criptosporidiosis temprana en la salud intestinal a largo plazo y la susceptibilidad a enfermedades entéricas. Además, existe evidencia acumulada de que la infección por *C. parvum* podría estar asociada con el desarrollo de neoplasias digestivas. En un modelo de ratón adulto con inmunodeficiencia, tratado con dexametasona, la Criptosporidiosis se asocia con la presencia de adenocarcinoma digestivo (Widmer et al., 2020).

Criptosporidiosis en individuos inmunocomprometidos

La Criptosporidiosis es una causa importante de enfermedad gastrointestinal grave en pacientes inmunodeprimidos. La gravedad y duración de la enfermedad varían con el estado inmunológico del hospedador. Si bien, como se ha comentado anteriormente, la infección es autolimitada en hospedadores inmunocompetentes, puede ser responsable de una enfermedad grave/diseminada en inmunodeprimidos. Se ha informado en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), y como una causa de diarrea severa y persistente en pacientes con trasplante de órganos sólidos (Lanternier et al., 2017).

Contaminación de alimentos y ambiental

La contaminación de la fuente de agua para los suministros de agua potable y la potabilización insuficiente del agua pueden ser responsables de los brotes de Criptosporidiosis. Se han reportado brotes en hospitales, guarderías, dentro de los hogares, entre bañistas (especialmente a participantes en deportes acuáticos en lagos y piscinas) y en municipios con suministros públicos de agua contaminados con ooquistes. Los sistemas de distribución de agua son particularmente vulnerables a la contaminación con *Cryptosporidium*, que puede sobrevivir a la mayoría de los procedimientos de desinfección, como la cloración (ECDC, 2018). Además, el pequeño tamaño de los ooquistes les permite salvar los sistemas de filtrado usuales. En la Comunitat Valenciana, un estudio en coles y lechugas regadas con agua contaminada con heces mostró ooquistes de *Cryptosporidium* en el 33,3% de las muestras

de col china, el 75% de muestras de lechuga Lollo rosso y el 77,8% de muestras de lechuga romana (*Amoros et al., 2010*), indicando el riesgo que presenta la contaminación por agua durante el cultivo. Una revisión del potencial de los mariscos bivalvos marinos para transmitir especies de *Cryptosporidium* a los seres humanos, muestra la importancia de reconocer este potencial por parte de quienes investigan las rutas de infección. La mayoría de los estudios se han realizado en las principales zonas productoras de mejillón de Europa, lo que refleja la preocupación sobre el potencial de este alimento para causar enfermedades y brotes (*EFSA BIOHAZ Panel, 2018*).

Los estudios a partir de muestras de campo realizados en España indicaron que el proceso de depuración de mariscos es ineficaz para la eliminación de ooquistes (*Gómez-Couso et al., 2003a, 2006; Gómez-Bautista et al., 2000*), y los procesos de depuración pueden en realidad extender la contaminación (*Gómez-Couso et al., 2003b*). Las muestras positivas para genotipado indicaron que los ooquistes eran a menudo *C. parvum* y estaban vinculados a fuentes agrícolas. Se detectaron ooquistes viables en el 53% de muestras de mejillones, ostras, almejas y berberechos de Galicia, noroeste de España y otros países de la UE (*Gómez-Couso et al., 2003a*). La posibilidad de transmisión a humanos a través del consumo estos alimentos parecen evidente, al constatarse que los ooquistes que albergan son viables y que no son inactivados al utilizar los habituales métodos de cocción al vapor (*EFSA BIOHAZ Panel, 2018*).

El riesgo de infección por *Cryptosporidium* también se ve influido por factores climáticos como lluvias intensas e inundaciones, que aumentan especialmente el riesgo para los niños en las zonas urbanas.

Situación epidemiológica

Lejos de ser una infección inusual, la Criptosporidiosis es relativamente común, con tasas de seroprevalencia que alcanzan el 25-35% en EE.UU. o el 20% en el Reino Unido. Además, aproximadamente un 6,1% de los casos de diarrea en pacientes inmunocompetentes de países de baja renta podrían ser debidos a *Cryptosporidium* spp. (*Navarro-i-Martínez et al., 2011*). En 2016, 25 Estados miembros de la UE/

EEE notificaron Criptosporidiosis (ECDC, 2018). En España, todavía son necesarios más estudios sobre la identificación de las especies y genotipos circulantes (Navarro-i-Martínez et al., 2011).

En el caso concreto de la Comunitat Valenciana, se declaran 453 casos de Criptosporidiosis en el periodo comprendido entre 2015 y 2018 en el Sistema Básico de Vigilancia Comunitat Valenciana Casos y Tasas (2019).

En 2017, cuatro CCAA notificaron 7 brotes por *Cryptosporidium*. La Comunidad Valenciana notificó 3 brotes (8 casos), Navarra notificó 2 brotes (5 casos) y las CCAA de Castilla y León y La Rioja notificaron 1 brote cada una (3 casos en cada brote). No se produjo ningún fallecimiento en ellos. En 2018, se notificaron 5 brotes. Castilla y León notificó 2 brotes (19 casos) y Andalucía, Madrid y Comunidad Valenciana un brote cada una (de 12, 2 y 2 casos respectivamente). No se produjo ninguna defunción. Cabe destacar que el número de casos de Criptosporidiosis notificados en España en 2018 se incrementó en un 175% con respecto a los notificados en 2017 (Centro Nacional de Epidemiología, 2020)

En años anteriores, se han notificado al Centro Nacional de Epidemiología 15 alertas de brotes de *Cryptosporidium* en turistas extranjeros que visitaron España con un total de 95 casos (34 confirmados y 61 sospechosos). Dichas alertas no fueron confirmadas como brotes por las Comunidades Autónomas (1 en Canarias, 1 en la Comunidad Valenciana, 2 en Cataluña y 11 en Baleares). Las 15 alertas fueron declaradas por el Centro Escocés para la Infección y Salud Medioambiental (Centro Nacional de Epidemiología, 2020).

El primer caso de contaminación ambiental se describió en 1994 con la detección de ooquistes de *Cryptosporidium* en aguas de consumo y plantas de potabilizadoras de Salamanca. Desde entonces se han realizado varios estudios para detectar los reservorios ambientales y los posibles medios de propagación del parásito a humanos y animales. Entre ellos se han analizado: aguas de ríos y otras zonas de captación de aguas para consumo, lodos de diques, lodos y aguas procedentes de plantas de tratamiento de aguas residuales y potabilizadoras, utilizadas para riego y consumo humano respectivamente, mostrando frecuencias de contaminación entre el 15,4 y el 100%. Además, un re-

ciento estudio ha estimado que aproximadamente el 90% de las muestras positivas para *Cryptosporidium* spp. presentaban ooquistes viables (Navarro-i-Martínez *et al.*, 2011).

La Criptosporidiosis animal se ha estudiado en España, sobre todo en animales de interés comercial y en algunos animales salvajes. Entre los animales para consumo humano, se han realizado estudios en bovinos, ovinos, porcinos, pollos, avestruces, ñandúes, peces y búfalo asiático. También se han estudiado animales de interés en peletería como el visón, animales de zoológicos (primates, carnívoros y herbívoros), animales de compañía (perros y reptiles) y fauna silvestre (jabalíes, zorros, nutrias, búhos, palomas). Concretamente, un estudio coproparasitológico en poblaciones caninas de la provincia de Castellón detectó la presencia de *Cryptosporidium* spp. en el 6,8% de las muestras (Sanchez-Thevenet *et al.*, 2019).

2.2.- Giardiasis

La Giardiasis es la parasitosis más comúnmente notificada entre las enfermedades parasitarias transmitidas por alimentos y agua de declaración obligatoria de la UE. La vigilancia de la Giardiasis cubre a toda la población en la mayoría de los países de la UE/(EEE). Está causada por el protozoo *Giardia duodenalis* (sin. *G. lamblia*, *G. intestinalis*)(Diplomonadida), cuya tipificación molecular incluye ocho conjuntos genéticos (designados A – H), de los que solo dos de ellos (los tipos A y B) infectan a los seres humanos. *G. duodenalis* también infecta a otros hospedadores mamíferos y, por tanto, tiene potencial zoonótico. La Giardiasis se localiza todo el mundo, con una prevalencia que oscila entre el 20% y el 30% en países en vía en desarrollo y entre el 3% y el 7% en los países industrializados. Desafortunadamente, no hay vacunas protectoras disponibles para uso humano y las opciones de terapia con medicamentos tienen diferentes grados de eficacia. La Giardiasis se transmite de persona a persona por transferencia de quistes procedentes de heces de una persona infectada. La infección humana se produce con mayor frecuencia a través de la ingestión de agua o alimentos contaminados

con quistes (incluida la exposición al agua recreativa), siendo también posible la transmisión de persona a persona, a través de transmisión sexual o malas prácticas de higiene. La distribución de la enfermedad es mundial, aunque la prevalencia es mayor en áreas con condiciones higiénicas deficientes y en guarderías.

Los parásitos tienen ciclos de vida complejos, a menudo con largos períodos de incubación y manifestaciones asintomáticas o subclínicas, lo que dificulta el diagnóstico basado únicamente en los síntomas clínicos. Todas las muestras de heces humanas enviadas para pruebas de diagnóstico, independientemente del historial de viaje, deben analizarse en busca de quistes de *Giardia* para permitir la notificación precisa de los casos adquiridos localmente. Los laboratorios deben tener métodos adecuados para confirmar los casos sospechosos. Si bien la caracterización en parasitología no está tan desarrollada como en bacteriología o virología, varios estudios han documentado el valor de las técnicas moleculares.

La infección producida por *G. duodenalis* puede ser asintomática, producir una diarrea aguda autolimitada o producir un síndrome crónico de diarrea, malabsorción y pérdida de peso. Aunque las infecciones por *Giardia* generalmente se resuelven en unas pocas semanas, las infecciones también pueden durar varios meses. Un rasgo característico de la Giardiasis es la duración prolongada de la diarrea. Los síntomas pueden presentarse como diarrea, calambres, náuseas y malabsorción intestinal, aunque las infecciones asintomáticas parecen ser muy frecuentes. Varios informes han observado una asociación entre las infecciones por *Giardia* y alergias alimentarias. Además, la exposición a *Giardia* puede conducir a una mayor prevalencia de intolerancia alimentaria. La Giardiasis rara vez causa con una diarrea grave que ponga en peligro la vida, pero es un factor importante que contribuye a la desnutrición y al retraso del crecimiento en los niños del mundo en vías de desarrollo. También parece ser un factor de riesgo significativo para los síndromes post-infecciosos de intestino irritable y fatiga crónica (Fink & Singer, 2017).

Giardiasis en individuos inmunocomprometidos

La Giardiasis es responsable de menos del 1% de las infecciones parasitarias post-trasplante. Algunos centros de trasplante en países altamente endémicos recomiendan la detección y el tratamiento de la Giardiasis antes del trasplante. La prevención incluye una buena higiene y evitar el contacto con agua y alimentos contaminados (*Wołynec et al., 2018*).

Situación epidemiológica

En muchos países, puede existir la idea errónea de que las infecciones están asociadas en gran medida a los viajes al extranjero. En la mayoría de los Estados miembros de la UE, sin embargo, los casos se adquieren principalmente en el propio país. Así, en el caso concreto de la Comunitat Valenciana, un estudio de campo realizado en productos para ensaladas que con frecuencia se consumen crudos, como lechugas y col china, observó *Giardia* en 52.6% de las muestras (*Amorós et al., 2020*). En relación a los reservorios, un estudio coproparasitológico en poblaciones caninas de la provincia de Castellón detectó la presencia de *G. duodenalis* en el 35,4% de las muestras (*Sanchez-Thevenet et al., 2019*).

En España, en 2017 y 2018, 15 CCAA y las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla notificaron en humanos 2.991 casos y 3.566 casos, respectivamente. Además, se notificaron 51 y 49 casos importados. En el caso concreto de la Comunitat Valenciana, se declaran 1787 casos de Giardiasis entre 2015 y 2018 en el Sistema Básico de Vigilancia Comunitat Valenciana Casos y Tasas (2019). El número de casos de Giardiasis notificados en España en 2018 se incrementó en un 43% con respecto al año anterior. La mayoría de los casos se producen en niños, con brotes en el ámbito escolar por lo que es fundamental la educación sanitaria (*Centro Nacional de Epidemiología, 2020*).

2.3.- Criptosporidiosis, Giardiasis y la reutilización del agua

El análisis de los patógenos considerados emergentes en aguas muestra que patógenos zoonóticos tienen casi el doble de probabilidades de ser considerados emergentes o reemergentes que los no patógenos. Las especies de *Cryptosporidium* y *Giardia* se incluyen en los patógenos emergentes relacionados con el agua. Esta observación tiene implicaciones para la ganadería intensiva, que con frecuencia puede resultar en la descarga de patógenos en el agua a partir de desechos animales concentrados y operaciones de alimentación animal.

Los recursos hídricos de la Unión Europea se encuentran bajo una presión cada vez mayor, lo cual da lugar a problemas de escasez de agua y a un deterioro de su calidad. En particular, el cambio climático, las pautas meteorológicas impredecibles y las sequías están contribuyendo significativamente a la presión sobre la disponibilidad de agua dulce, derivadas del desarrollo urbano y la agricultura (*Reglamento UE 2020/74*). El riego agrícola representa el 36% del agua total anual usada en Europa, alcanzando hasta el 80% en algunas partes del Región mediterránea (*Agencia Europea de Medio Ambiente, 2012*). En España, el 79% del área total de regadío se abastece con agua superficial y solo el 21% con agua subterránea (*Rusiñol et al., 2020*). La capacidad de la Unión Europea para responder a las presiones crecientes sobre los recursos hídricos podría mejorar mediante una mayor reutilización de las aguas depuradas (*Reglamento UE 2020/74*). No obstante, el agua regenerada se puede utilizar para riego, siempre que el riesgo asociado con la contaminación por patógenos pueda ser minimizado (*Rusiñol et al., 2020*). De hecho, la OMS (*2021b*) advierte que el proceso para la reutilización de aguas residuales requiere de una alta tecnificación y cualificación por parte de los promotores, que se deben enfrentar a retos tan importantes como la reducción de los elementos patógenos entre 9 y 10 órdenes de magnitud y a la eliminación de contaminantes emergentes (fármacos, disruptores hormonales, etc.). En relación a la Criptosporidiosis y la Giardiasis, los tratamientos de aguas residuales permiten un aumento importante en el margen de seguridad del consumidor, ya que en los efluentes tratados se describe una alta reducción del recuento de ooquistes/quistes, en comparación los recuentos de ooquistes/quistes en las aguas residuales. Sin embargo, deficiencias

en el rendimiento del proceso pueden reducir la eficiencia de la planta de tratamiento y ocasionalmente se pueden detectar en el agua reutilizada altos recuentos de ooquistes/quistes (recuentos atípicos). Estos resultados enfatizan la importancia de incluir ambos patógenos, *Cryptosporidium* y *Giardia*, en la regulación estándar para la recuperación de aguas residuales (Gibson *et al.*, 1998; Domenech *et al.*, 2018). Además, *Cryptosporidium* y *Giardia* pueden estar presentes en el lodo generado por las plantas depuradoras de aguas residuales, incluso después de su tratamiento, con las correspondientes consecuencias negativas para la salud pública, ya que el lodo tratado procedente de estas plantas depuradoras se usa comúnmente en la agricultura como fertilizante y aporte para los suelos (Amorós *et al.*, 2016).

Finalmente, cabe destacar que las CCAA que más reutilizan el agua son Murcia, Comunidad Valenciana, Islas Baleares, Islas Canarias y Andalucía (Ministerio para la transición ecológica y el reto demográfico. Secretaría de medio Ambiente, 2020), siendo necesario poner el foco de atención en *Cryptosporidium* y *Giardia*.

3.- Enfermedades transmitidas por vectores

3.1.- Vectores

El ciclo biológico de las especies parásitas incluye fases juveniles y adultas (en metazoos) o fases asexuadas y sexuadas (en protozoos). Según cual sea la forma del parásito que vaya a desarrollarse, los hospedadores pueden clasificarse como:

1) **hospedadores definitivos**: cuando alberga un parásito que alcanza las fases adultas o sexuadas del parásito y

2) **hospedadores intermediarios**, cuando albergan las fases larvarias o asexuadas del parásito. Dentro de los hospedadores intermediarios, se distingue, además, distintos tipos (activos, pasivos, transitorios, vicariantes, paraténicos o de transporte). Los hospedadores intermediarios activos son los que llevan las formas infestantes para al hospedador definitivo y van a su búsqueda. También reciben el nombre de vectores, transmisores o vehiculadores. Según la OMS (2021a), los vectores son animales que transmiten patógenos, de una persona (o animal) infectada a otra y ocasionan enfermedades graves en el ser humano. Los artrópodos son muy importantes como vectores de agentes causantes de enfermedades a humanos y animales.

Los vectores pueden transmitir las enfermedades por distintos caminos. Así, la transmisión puede ser:

1) **Mecánica**, es decir, el artrópodo lleva al organismo infeccioso procedente de una persona u objeto a otra persona, sin actuar como

un hospedador para el desarrollo o multiplicación del micro-organismo patógeno.

2) **Biológica**, y en este caso el organismo infeccioso evoluciona y/o se multiplica en el hospedador artrópodo y se transmite al hospedador vertebrado solamente de esta forma (vectores mecánicos, multiplicativos, cíclicos-evolutivos y cíclicos-multiplicativos).

Muchos de estos artrópodos son insectos hematófagos, que ingieren microorganismos que producen enfermedades durante la ingestión de sangre de un hospedador infectado (humano o animal) y luego lo transmiten a un nuevo hospedador, después de que el patógeno se ha replicado. A menudo, una vez que un vector se vuelve infeccioso, es capaz de transmitir el patógeno por el resto de su vida durante cada ingesta de sangre subsiguiente.

Como agentes infecciosos pueden actuar parásitos, bacterias o virus (*WHO, 2021*). En concreto, la *Tabla 2* incluye una lista no exhaustiva de grupos de vectores presentes en la Comunitat Valenciana, transmisores de patógenos en humanos (endémicos o potenciales). También se incluye las correspondientes potenciales enfermedades transmitidas en cada grupo de vectores y el tipo de patógeno que causa la enfermedad en humanos.

Vector		Enfermedad transmitida	Patógeno
Mosquitos	<i>Aedes</i>	Chikungunya Dengue Encefalitis japonesa Fiebre amarilla Fiebre del valle del Rift Filariasis linfática Zika	Virus Virus Virus Virus Virus Parásito Virus
	<i>Anopheles</i>	Filariasis linfática Malaria	Parásito Parásito
	<i>Culex</i>	Encefalitis japonesa Filariasis linfática Fiebre Nilo Occidental Fiebre del Valle del Rift	Virus Parásito Virus Virus
Mosca Negra	<i>Simulium</i>	Onchocerciasis	Parásito
Pulgas		Peste (transmitida de ratas a humanos)	Bacteria
Piojos	<i>Pediculus</i>	Tifus	Bacteria
Phlebotomidos	<i>Phlebotomus</i>	Leishmaniasis* Fiebre del flebótomo o fiebre papataci	Parásito Virus
Garrapatas	<i>Dermacentor</i>	Fiebre Crimea-Congo Tularemia	Virus Bacteria
	<i>Ixodes</i>	Encefalitis transmitida por garrapatas Anaplasmosis humana granulocítica Enfermedad de Lyme Fiebre exantemática mediterránea o Fiebre botonosa	Virus Bacteria Bacteria Bacteria
	<i>Hyalomma</i>	Fiebre Crimea-Congo	Virus
	<i>Rhipicephalus</i>	Fiebre recurrente (borreliosis) Fiebre Q Fiebre exantemática mediterránea o Fiebre botonosa	Bacteria Bacteria Bacteria
	<i>Ornithodoros</i>	Fiebre recurrente transmitida por garrapatas	Bacteria

* parasitosis autóctona en la Comunitat Valenciana.

Tabla 2.- Lista no exhaustiva de grupos de vectores presentes en la Comunitat Valenciana, transmisores de patógenos en humanos (endémicos o potenciales). También se incluye las correspondientes enfermedades (endémicas o potenciales) transmitidas en cada grupo de vectores y el tipo de patógeno que causa cada enfermedad en humanos.

3.2.- Enfermedades emergentes transmitidas por mosquitos

3.2.1.- *Aedes* y *Culex* refractarios al SARS-CoV-2

Estudios recientes han analizado experimentalmente la susceptibilidad de tres especies de mosquitos, *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* y *Culex quinquefasciatus* al SARS-CoV-2, mostrando que son refractarias, siendo poco probable que contribuyan a mantenimiento y transmisión viral de este coronavirus en la naturaleza (Huang *et al.*, 2020).

3.2.2.- Zika importado

Desde su identificación en Uganda en 1947, el virus Zika (*Flavivirus*, *Flaviviridae*) ha estado, hasta hace relativamente poco, confinado solo a África y Asia. El virus finalmente llegó a las Américas a fines de 2014, lo que resultó en una declaración de Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional por parte de la Organización Mundial de la Salud. Hasta la fecha, 86 países han reportado evidencia de infección por el virus del Zika transmitida por mosquitos. Se transmite por la picadura de mosquitos infectados del género *Aedes*, especialmente *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*. Brasil se enfrenta actualmente con la mayor carga de infecciones por el virus del Zika. Una gran proporción de las infecciones virales del Zika, son asintomáticas. Sin embargo, este virus está asociado con consecuencias de salud de moderadas a graves en una pequeña proporción de casos, y los recién nacidos, los niños pequeños y/o los grupos de mayor edad corren un mayor riesgo. Los síntomas de la infección viral del Zika incluyen erupción cutánea, fiebre, artralgia y conjuntivitis. Más importante aún, desde su aparición inicial en las Américas, el virus del Zika se ha confirmado como una causa de anomalías congénitas (en bebés nacidos de mujeres infectadas con el virus del Zika durante el embarazo) y como desencadenante del síndrome de Guillain-Barré (Jones *et al.*, 2020).

Situación epidemiológica

En 2016, debido al brote de Zika en América, se prestó especial atención en la Comunitat Valenciana a esta enfermedad y sus posibles vías de contagio, ya que llegaban casos importados de personas que habían viajado a zonas con contagio activo de la enfermedad. Los casos de Zika disminuyeron en los años siguientes hasta llegar a cero en 2019. En la Comunitat Valenciana, se declaran 4 casos de Zika importado en el periodo comprendido entre 2015 y 2018 en el *Sistema Básico de Vigilancia Comunitat Valenciana Casos y Tasas (2019)*. Recordemos la presencia del vector, *Ae. Albopictus* en España, con alta difusión en la Comunitat Valenciana.

3.2.3.- Chikungunya importado

El virus Chikungunya (*Alphavirus*, *Togoviridae*) se aisló por primera vez en Tanzania en 1952. A principios de la década de 2000, se identificaron casos y brotes de virus de Chikungunya en países de África, Asia y Europa. En 2013, surgió en las Américas, en Saint-Martin y, durante el primer año, se notificaron más de un millón de casos nuevos, que se extendieron a 45 países de la región de América Latina y el Caribe (*Jones et al., 2020*). Una gran proporción de las infecciones virales del Chikungunya son asintomáticas. Sin embargo, este virus está asociado con consecuencias de salud de moderadas a graves en una pequeña proporción de casos, y los recién nacidos, los niños pequeños y/o los grupos de mayor edad corren un mayor riesgo. Los síntomas de la infección viral por Chikungunya incluyen erupción cutánea, fiebre y artralgia que pueden persistir durante un período prolongado (*Jones et al., 2020*).

Situación epidemiológica

Esta enfermedad se ha detectado en distintos países del mundo. Algunos brotes extensos se registraron en 2005 y 2006 en las islas Reunión, Mauricio, Mayotte y numerosos estados de la India. Desde finales de 2013 se está registrando su presencia en el continente americano y ha supuesto la transmisión autóctona de la enfermedad en áreas donde nunca antes se había registrado. En Europa, en 2007 se notificó por primera vez la transmisión de este virus. Anualmente, se han

registrado casos importados en numerosos países europeos, incluido España. En nuestro entorno ha aumentado la percepción de riesgo de transmisión de este virus debido al aumento de los viajeros internacionales, de la migración y los viajes de los migrantes a su lugar de origen a zonas endémicas y la importación del virus a áreas donde existen vectores locales competentes. En España, hasta la fecha solo se han detectado casos importados, si bien, tal y como hemos mencionado anteriormente, contamos un vector competente para la transmisión, *Ae. albopictus*, establecido en determinadas zonas del país, entre las que se encuentra la Comunitat Valenciana. En España, la vigilancia de esta enfermedad se inicia en 2014. En 2017 y 2018 se declararon 80 casos de fiebre Chikungunya (53 casos y 27 casos respectivamente). De ellos, 79 fueron confirmados. El número de casos notificados ha ido disminuyendo respecto a los años previos. En el caso concreto de la Comunitat Valenciana, se declararon 44 casos de fiebre Chikungunya importada en el periodo comprendido entre 2015 y 2018 en el *Sistema Básico de Vigilancia Comunitat Valenciana Casos y Tasas (2019)*.

Destaca la región de las américas como procedencia más frecuente de los casos, aunque estos se han repartido por numerosos países, y predominan los de América Latina. La proporción de casos de África supera en 2017 y 2018 a los de Asia.

La presencia de casos en lugares y períodos de actividad del vector sostiene la probabilidad de que se puedan producir casos por transmisión autóctona en un futuro, aunque el número de casos notificados en 2017 y 2018 ha sido bastante reducido. Las medidas preventivas difieren según el riesgo de transmisión en función de la presencia o ausencia del vector, y van dirigidas a su control, a la prevención de picaduras y a la detección precoz de casos en período virémico (*Centro Nacional de Epidemiología, 2020*).

3.2.4.- Dengue importado y casos autóctonos

La fiebre del Dengue, causada por cuatro serotipos diferentes del virus del Dengue (*Flavivirus*, *Flaviviridae*), es una enfermedad arboviral muy común con gran impacto en los seres humanos y se estima que 22.000 personas al año mueren por Dengue grave. El Dengue es hipe-

rendémico en las Américas, con epidemias cíclicas que ocurren cada tres a cinco años (*Jones et al., 2020*). Existen cuatro serotipos (Dengue 1 a 4). El principal reservorio es el ser humano. Se transmite fundamentalmente a través de la picadura de mosquitos del género *Aedes*, actuando como vector preferente *Ae. aegypti* y en menor grado *Ae. albopictus*. Otras vías menos frecuentes de transmisión pueden ser por transfusión sanguínea, trasplante, pinchazo, vía sexual y transmisión vertical. Entre un 40% y un 80% de las infecciones cursan de forma asintomática. Los recién nacidos, los niños pequeños y/o los grupos de mayor edad corren un mayor riesgo.

Los síntomas de la infección viral del Dengue incluyen erupción cutánea, fiebre, artralgia y náuseas. Algunos de los síntomas más graves de la infección viral del Dengue pueden incluir hemorragia mortal (*Jones et al., 2020*). Cuando se producen síntomas, el curso clínico es leve y auto limitado en la mayoría de los casos, pero una pequeña proporción (<5%) pueden progresar hacia enfermedad grave. Entre los casos graves, la letalidad puede llegar hasta el 30-40%, si no son diagnosticados y tratados de forma adecuada durante el periodo crítico.

La recuperación suele producirse dentro de los diez días posteriores al comienzo de los síntomas, aunque puede persistir una fatiga y depresión de forma prolongada. En los casos graves, la letalidad puede llegar hasta el 30-40% si no son diagnosticados y tratados adecuadamente. No existe tratamiento específico, ni vacuna efectiva. Todas las personas que no se han infectado previamente son susceptibles. Una vez expuesto al virus, la infección por un serotipo confiere inmunidad permanente contra el mismo (inmunidad homóloga) y sólo por unos meses contra los otros serotipos (inmunidad heteróloga) (*OPS, 2010; Rudolph et al., 2014*).

Situación epidemiológica

La enfermedad es endémica en América, Asia, este del Mediterráneo, Pacífico occidental y África. Más de 2.500 millones de personas —más del 40% de la población mundial— están en riesgo de contraer el Dengue. La OMS calcula que cada año se producen entre 50 y 100 millones de infecciones por el virus del Dengue en el mundo. En el pasado hubo Dengue en Europa. La primera epidemia documentada serológicamente (de manera retrospectiva) fue en Grecia durante

los años 1927-1928, con más de 1 millón de infectados y de los que muchas personas fallecieron de Dengue hemorrágico. Después de la segunda guerra mundial, el Dengue fue erradicado en Europa, junto con el vector *Ae. aegypti*, probablemente como consecuencia de las campañas de erradicación de la Malaria con DDT. Desde 2010 se han sucedido casos esporádicos y pequeños brotes autóctonos en Europa relacionados con el mosquito tigre, *Ae. albopictus* en Croacia, Francia y España. También tuvo lugar un brote muy extenso en Madeira entre 2012 y 2013 debido a *Ae. aegypti*.

En España, desde el siglo XVII se han descrito epidemias que bien podrían haber sido de Dengue, incluyendo la desatada en Cádiz y Sevilla desde 1784 hasta 1788 (*López-Velez & Molina-Moreno, 2005*). A mediados del mes de junio de 1801 la reina de España sufrió un cuadro de presunto Dengue hemorrágico, y durante el siglo XIX se produjeron epidemias en Canarias, Cádiz y otros puntos del Mediterráneo asociadas a casos importados por mar (*López-Velez & Molina-Moreno, 2005*). La mayoría de los casos notificados en España son importados. El 60% de los casos regresa a regiones de España con presencia del vector competente *Ae. albopictus* (*Lucientes & Molina, 2017*).

El mosquito *Ae. albopictus* es un vector competente para los cuatro serotipos del virus del Dengue, pero se considera un vector menos competente que el vector tropical y subtropical primario *Ae. aegypti* (*ECDPC, 2019*). Los experimentos de laboratorio con *Ae. albopictus* de Shanghai con la cepa DENV-2 sugieren que la transmisión es poco probable por debajo de 18 °C (*ECDPC, 2019*). En el sur de Europa, en áreas con poblaciones establecidas de *Ae. albopictus* las condiciones ambientales durante el verano y principios del otoño pueden favorecer la abundancia de vectores a un nivel suficiente para la transmisión autóctona de DENV (*ECDPC, 2019*).

Desde que se aprobaron en 2013 los nuevos protocolos de la RENAVE, se han notificado casos de Dengue como EDO en 16 CCAA y Melilla (todas las regiones excepto Asturias y Ceuta). El estudio de *Redondo-Bravo et al. (2019)* describe 588 hospitalizaciones por Dengue importadas en España entre 1997 y 2016, detectando un aumento significativo durante el período de estudio. Los autores justifican este aumento en base a: (i) el aumento de la población inmigrante (excepto de América Latina en la última década); (ii) el número sustancial de via-

jeros que regresa a España cada año desde los trópicos y subtrópicos y (iii) el incremento del número de casos de regiones endémicas en los últimos años. Concretamente, en 2017 y 2018 se han notificado 135 y 200 casos, respectivamente, el 63,6% de ellos confirmados. En 2016 se recogieron 261 casos de las mismas regiones. La información anterior a 2015 es escasa.

En 2018 se identifican los primeros casos de Dengue autóctono en España, relacionados con áreas donde *Ae. albopictus* se encuentra establecido y durante su período de máxima actividad (*Centro Nacional de Epidemiología, 2020*). Concretamente, el 3 de octubre de 2018 se confirmó la infección por el virus del Dengue en tres familiares (inicio de los síntomas entre el 18 y el 27 de agosto) sin antecedentes de viaje fuera de España. Habían estado juntos en las Comunidades Autónomas (CA) de Murcia y Andalucía. A finales de octubre se confirmó en la CA de Murcia un segundo conglomerado de dos casos de Dengue (inicio de síntomas el 27 y 30 de septiembre). La secuencia genética fue idéntica a la del primer grupo, y el vínculo epidemiológico fue una visita de un caso del primer grupo a una granja de frutas cercana a la pequeña aldea de residencia del segundo grupo. La investigación entomológica encontró actividad de *Ae. albopictus* en esta área, aunque todos los mosquitos fueron PCR-negativos para DENV. Este es el primer brote autóctono de Dengue identificado en España (*Monge et al., 2020*). Además, en 2018 y 2019 se detectaron sendos casos aislados en Cataluña. Cabe citar la detección del virus del Dengue en ejemplares de *Ae. albopictus* locales de Cataluña (*Aranda et al., 2015*).

Destaca la capacidad del mosquito tigre para iniciar y mantener ciclos de transmisión de Dengue. Así, la capacidad de transmisión empieza a los siete días desde la ingestión del virus tras la ingesta de sangre en humano con viremia, manteniéndose las hembras infectantes durante el resto de su vida. Es posible la transmisión transovárica o vertical del virus. puesto que, tras la eclosión de los aproximadamente 350 huevos, que suele depositar cada hembra, puede resultar su progenie ya infectada (*Rogers & Packer, 1993*).

Las CCAA en las que estaba establecido el vector *Ae. albopictus* (Andalucía, Aragón, Baleares, Cataluña, Murcia, País Vasco y Comunidad Valenciana) notificaron 209 casos (62,4%), de los que 166 llegaron durante los meses de actividad del vector (mayo a noviembre). No

hubo notificaciones de casos de Asturias, Extremadura, Murcia, Ceuta ni Melilla. En el caso concreto de la Comunitat Valenciana, se declaran 47 casos de Dengue importado en el periodo comprendido entre 2015 y 2018 en el *Sistema Básico de Vigilancia Comunitat Valenciana Casos y Tasas (2019)*. En 2019 se notificaron 27 casos importados en la Comunidad Valenciana.

La presencia de un porcentaje elevado de casos humanos en lugares y períodos de actividad del vector, aumentan la probabilidad de que se sigan produciendo casos por transmisión autóctona por esta vía. De acuerdo al protocolo de vigilancia epidemiológica de la RENAVE, cuando los servicios asistenciales detectan un caso de Dengue importado en zonas con presencia de vector lo deben notificar inmediatamente a los servicios de Salud Pública para que se apliquen las medidas oportunas respecto al control vectorial y la protección individual. Desde las CCAA se notifican semanalmente y de forma individualizada los casos importados al Centro Nacional de Epidemiología (CNE). La sospecha de casos autóctonos es de notificación urgente a los servicios de salud pública de la comunidad autónoma.

Las medidas preventivas difieren según el riesgo de transmisión en función de la presencia o ausencia del vector, y van dirigidas a su control, a la prevención de picaduras y a la detección precoz de casos en período virémico. También, cabe destaca la reciente descripción de la transmisión de Dengue vía sexual en España (*Liew, 2020*).

3.2.4.2.- Dengue y cambio climático

En Europa el mosquito *Ae. albopictus* se ha expandido a muchos países incrementando la posibilidad de la transmisión del Dengue, así como de otras enfermedades de las que es potencial vector. Las temperaturas elevadas del verano español, las actividades al aire libre y los núcleos urbanos donde sus habitantes mantienen las ventanas abiertas, hacen que se den las condiciones ideales para la transmisión de la enfermedad en nuestro territorio (Observatorio de salud y cambio climático, 2021). No puede descartarse de que se produzcan casos autóctonos, en los próximos años, derivados de nuevas introducciones a partir de casos importados. Los patógenos pueden dispersarse en localidades no endémicas a través de viajes, comercio o migración. El número de casos de Dengue importados a Europa está altamente co-

rrelacionado con el número de viajeros que llegan de zonas endémicas. Como se ha comentado anteriormente, se han producido brotes locales (autóctonos) de Dengue y Chikungunya en el sur de Europa cuando los viajeros infectados transmiten el patógeno al mosquito vector *Ae. albopictus*, que a su vez causa casos secundarios de infección humana. Aunque estos brotes siguen siendo raros y el riesgo actual de brotes sostenidos es bajo, a medida que la temperatura ambiental incrementa, se necesita vigilancia para evitar brotes sostenidos o el establecimiento de endemicidad en el futuro (Rocklöv & Dubrow, 2020).

3.2.5.- Fiebre amarilla importada

El virus de la Fiebre amarilla es un arbovirus del género *Flavivirus* transmitido por mosquitos, concretamente especies de los géneros *Aedes* y *Haemagogus*. Las diferentes especies de mosquitos viven en distintos hábitats. Algunos se crían cerca de las viviendas (domésticos), otros en el bosque (salvajes), y algunos en ambos hábitats (semidomésticos). El vector principal es *Ae. aegypti*, que transmite el virus de un hospedador a otro, principalmente entre los monos, pero también del mono al humano y de una persona a otra. La Fiebre amarilla es una enfermedad típica de la selva tropical, donde el virus sobrevive entre los monos. Si el mosquito vector está presente, la enfermedad se propaga rápidamente y mata gran parte de la población carente de inmunidad. La Fiebre amarilla constituye un caso de enfermedad reemergente y, pese a la existencia de una vacuna eficaz, en muchas zonas de riesgo no se vacuna de manera sistemática. Según la Organización Mundial de la Salud hay 44 países endémicos en África y América Latina con un total de 900 millones de habitantes en riesgo.

La infección puede ser asintomática o producir el cuadro clásico con aparición súbita de fiebre, dorsalgia, mialgias y cefalea de 3-4 días de duración, con posterior remisión y en un 15% evolución en las siguientes 24 horas a una segunda fase grave de fiebre elevada con afectación orgánica (hepática, renal) y manifestaciones hemorrágicas.

Situación epidemiológica

La Fiebre amarilla se distribuye en el oeste, centro y este de África y en América central y del sur, desde Panamá hasta el norte de Argentina. Nunca se ha detectado en Asia. En Europa fue erradicada en el siglo XX, junto con su vector *Ae. aegypti*. En España, tras la II Guerra Mundial esta enfermedad fue erradicada (Observatorio salud y cambio climático, 2021). Podría haber casos importados en viajeros.

Para la prevención de la enfermedad, existe una vacuna muy eficaz y segura, recomendada en viajeros a zonas endémicas (una dosis protege de por vida), junto con las medidas de protección frente a picadura de mosquitos.

3.2.6.- Fiebre del Nilo occidental o Encefalitis del Oeste del Nilo o West Nile virus

La Fiebre del Nilo occidental está causada por un virus (Flaviviridae: *Flavivirus*). El principal reservorio son aves silvestres o domésticas y se transmite por mosquitos. Algunos mamíferos, como los caballos y humanos pueden ser hospedadores accidentales. Los seres humanos se infectan principalmente a través de picaduras de mosquitos del género *Culex*, pero la infección también puede ocurrir a través de transfusión o trasplante de órganos, vía transplacentaria y por exposición accidental (fluidos, tejidos, laboratorio). La mayoría de las infecciones humanas son asintomáticas (80%). Entre los casos sintomáticos, la mayoría son leves y presentan síntomas similares a la gripe. Menos del 1% presentan cuadros graves con signos de encefalitis, meningoencefalitis o meningitis, más frecuentes en mayores de 50 años y en inmunodeprimidos. No existe tratamiento específico ni vacuna. Las principales medidas preventivas tienen como objetivo reducir la exposición a picaduras de mosquitos.

En la actualidad el Virus del Nilo occidental (VNO) es el arbovirus más extendido en el mundo, y en las últimas décadas ha cobra-

do mayor importancia debido a su sorprendente capacidad de invadir nuevas zonas geográficas causando en numerosas ocasiones brotes epidémicos de gran virulencia. Este virus ha sido aislado en muchos países europeos tanto en mosquitos como en roedores, aves migratorias, garrapatas, caballos y humanos. Dado que el 80% de los casos en humanos son asintomáticos, la tasa de infección es desconocida y sólo se declara cuando existen brotes epidémicos con casos de gravedad.

Situación epidemiológica

El VNO se encuentra en todos los continentes excepto en la Antártida. En las regiones templadas y subtropicales, la mayoría de las infecciones se presentan en verano o principios de otoño. Desde los años noventa, la incidencia más extensa de enfermedad neuroinvasiva por el VNO se han registrado en América del Norte, Europa y Oriente Medio, causando un problema de salud pública. En 1999 se detectó en Nueva York 59 casos hospitalizados con clínica de encefalitis. Los primeros casos en Europa se detectaron en los años 50, en humanos y caballos. Desde 2010, se observa una expansión geográfica con una marcada estacionalidad (julio-noviembre). Los países europeos con mayor incidencia son Grecia, Italia, Rumanía y Hungría. El linaje 1 está distribuido ampliamente en todos los continentes y es el que circulaba en Europa, hasta que en 2008 se identificó el linaje tipo 2 del virus en humanos en Austria y Hungría (previamente sólo se había aislado en África subsahariana y Madagascar), causando gran incidencia en aves, caballos y humanos. En 2010, en Grecia, 197 personas desarrollaron enfermedad neuroinvasiva debido al linaje 2 del VNO, causando 35 muertes. Esta mayor virulencia del linaje 2 del VNO en Grecia se asoció además con una mutación genética (sustitución de *H249P*). En la actualidad el linaje 2 es responsable de la mayoría de casos en humanos en Europa.

Además, en Europa se considera que la Fiebre del Nilo occidental es una enfermedad emergente. En España en 2010 ocurrió un brote en équidos y humanos y desde entonces se han notificado focos equinos de forma mantenida en determinadas regiones del suroeste de España (Andalucía, Castilla La Mancha, Ciudad Real, Extremadura, Castilla y León, Ávila) y de forma puntual en Cataluña. Además, se han producido casos esporádicos en humanos relacionados con los focos de Andalucía (*Centro Nacional de Epidemiología, 2020*). Cabe destacar el brote de agosto del 2020 con 56 casos humanos notificados en la provincia

de Sevilla y 12 en Cádiz. Además, se confirmó 1 caso en Badajoz. También se han detectado brotes en équidos en las provincias de Sevilla, Cádiz, Huelva, Badajoz y Tarragona (*Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, 2020*). En noviembre de 2020, el Ministerio de agricultura notificó el primer caso de VNO en un caballo en Castellón, Comunidad Valenciana.

El riesgo en conjunto, teniendo en cuenta la probabilidad de transmisión y el impacto de la enfermedad, es moderado en las zonas donde en esta temporada o en las previas se han detectado focos equinos, aves o mosquitos infectados y/o casos humanos, en especial en el oeste de Andalucía en los entornos de las marismas del Guadalquivir y la comarca de la Janda en Cádiz, Extremadura y los humedales del Delta del Ebro. Este riesgo se mantiene durante la temporada de actividad del vector, desde abril a noviembre, siendo mayor al final del verano y principios del otoño. En el resto del territorio español y entre los meses de diciembre y marzo, el riesgo es muy bajo (*Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, 2020*). Para la prevención de la enfermedad y sus complicaciones, las principales medidas son las encaminadas a la vigilancia y control del vector, y evitar la picadura, especialmente en zonas identificadas de riesgo, además de la sospecha y detección precoz de los casos para su correcto manejo.

Virus del Nilo occidental y cambio climático

La cuenca del Mediterráneo y el sur de la Península Ibérica en particular, que acogen a las aves migratorias procedentes de África, constituyen áreas de alto riesgo para la transmisión del VNO. Un aumento de la temperatura probablemente aumentaría la transmisión en nuestro territorio causando casos humanos en áreas de riesgo como las cercanías de humedales donde conviven las aves migratorias con grandes poblaciones de mosquitos.

En España estudios de sero-prevalencia han puesto de manifiesto la ocurrencia de brotes pasados en los años 1960-80 en Valencia, Galicia, Coto de Doñana y Delta del Ebro (*Lozano & Filipe, 1998*).

3.2.7.- Paludismo o Malaria

El Paludismo o Malaria es una enfermedad causada por especies de protozoos del género *Plasmodium* (Apicomplexa: Haemosporida: Plasmodiidae), transmitida por la picadura de un mosquito infectado del género *Anopheles* (Insecta: Diptera: Culicidae). Las especies infectivas para el ser humano son: *P. vivax* (Asia, Latinoamérica y algunas zonas de África), *P. ovale* (África, especialmente Occidental, e islas del Pacífico Occidental), *P. malariae* (distribución mundial), *P. knowlesi* (Sudeste Asiático, recientemente descrito) y *P. falciparum* (áreas tropicales y subtropicales). Entre estas especies, *P. falciparum* y *P. vivax* son las más frecuentes, siendo *P. falciparum* la especie más peligrosa, ya que tiene las tasas de complicaciones y mortalidad más elevadas. Esta forma mortal del Paludismo constituye un grave problema de salud pública en buena parte de los países de África subsahariana.

El Paludismo mata a un niño cada 2 minutos. La OMS estima que en 2018 hubo 228 millones de casos de Paludismo en todo el mundo (intervalo de confianza entre 206 y 258 millones) y que unas 405.000 personas murieron a causa de la enfermedad, la mayoría de ellas niños menores de 5 años en África subsahariana. Estas cifras contrastan con el hecho de que el Paludismo es prevenible y curable. Aproximadamente la mitad de la población mundial corre el riesgo de contraer el Paludismo, sobre todo los residentes en países de bajos ingresos. Son especialmente vulnerables quienes viajan de zonas libres de Paludismo a zonas donde la enfermedad es frecuente.

Ciclo biológico

El principal reservorio es el ser humano, que adquiere la infección tras ser picado por la hembra del mosquito *Anopheles*, que inocula los esporozoitos, los cuales acceden por el torrente sanguíneo al hígado. El período asintomático dura aproximadamente unos 6 días, pero en algunas especies, como *P. ovale* o *P. vivax*, la fase hepática puede permanecer en estado latente (hipnozoito) y reactivarse años después. Posteriormente, en el estadio sanguíneo, cabe diferenciar formas asexuales del parásito (procedentes de esquizogonias endoeritrocíticas) y formas sexuales (procedentes de gamogonias), los gametocitos, que no son patógenas, pero sí transmisibles al mosquito, que se convierte en infeccioso 1-2 semanas más tarde.

Clínica

Desde la picadura del mosquito, el período de incubación es muy variable según la especie de parásito responsable; *P. falciparum* varía de 6-30 días y *P. vivax* oscila entre 8 días a 12 meses. Si no se trata rápidamente con medicamentos eficaces, el Paludismo puede ser grave, y a menudo mortal.

Los signos y síntomas de la Malaria son inespecíficos. Los más frecuentes son fiebre, cefalea y artromialgias, también pueden manifestarse diarrea, vómitos, dolor abdominal y tos. La expresión clínica variará dependiendo de la vulnerabilidad de la población a la enfermedad y a su capacidad de responder a ella. Con frecuencia se encuentran en la consulta dos tipos de pacientes bien diferenciados según provengan o no de zonas endémicas. Las personas que están en contacto continuado con el parásito desarrollan inmunidad adquirida, aunque pueden tener una clínica leve o incluso ser asintomáticas, por lo que la ausencia de fiebre no descarta la enfermedad. El estado de semiinmunidad que presentan los inmigrantes de zonas endémicas se suele perder a los 2 años de abandonar el país. En la exploración clínica, el dato más relevante es la esplenomegalia, presente en 16-33% de los pacientes. La Malaria es una enfermedad potencialmente mortal, y cualquier paciente puede presentar signos y síntomas de gravedad en un momento determinado. Un 10% de la Malaria importada cumple criterios de gravedad. Los niños y las mujeres embarazadas tienen mayor probabilidad de padecer Paludismo grave.

Malaria en individuos inmunocomprometidos

Afortunadamente el turismo de trasplantes es un problema marginal. Uno de los factores de riesgo de estos procedimientos ilegales es la infección derivada del donante. Un estudio turco de 115 receptores de trasplantes (procedimiento comercial) en India, Irak e Irán informó de 10 casos de Malaria (Wolyniec *et al.*, 2018).

Tratamiento

El tratamiento temprano del Paludismo reduce su duración, previene las complicaciones y evita la mayoría de las muertes. Debido a sus considerables repercusiones sanitarias en los países de bajos ingresos, el tratamiento del Paludismo es parte esencial del desarrollo sa-

nitario mundial. El objetivo del tratamiento consiste en curar al paciente, más que en reducir el número de parásitos.

El mejor tratamiento disponible, especialmente para el Paludismo por *P. falciparum*, consiste en combinaciones de artemisinina con otros fármacos (los llamados tratamientos combinados basados en la artemisinina). Sin embargo, el potencial creciente de resistencia del parásito a estos fármacos está socavando los esfuerzos por controlar el Paludismo. No hay alternativas eficaces a las artemisininas que ya estén en el mercado ni que se encuentren en las fases finales del proceso de desarrollo de medicamentos.

Prevención

La prevención de las picaduras de mosquito entre el atardecer y el alba constituye la primera línea de defensa contra el Paludismo. Entre las medidas destinadas a prevenir las picaduras figuran los mosquiteros tratados con insecticidas de larga duración para dormir y el uso de ropa de protección y repelentes contra los insectos. Dependiendo del riesgo de contraer la enfermedad que exista en la zona visitada, los viajeros internacionales deberán tomar además medicación preventiva (quimioprofilaxis) antes, durante y después del viaje.

Algunos grupos de viajeros, tales como los niños pequeños, las embarazadas y las personas cuyo sistema inmunitario está debilitado, corren un riesgo especial de padecer la enfermedad grave si se infectan. En las embarazadas, el Paludismo aumenta el riesgo de defunción materna, aborto espontáneo, mortinatos, así como de muerte en el periodo neonatal.

Las embarazadas deberían evitar viajar a zonas donde se dé la transmisión del Paludismo y, en cuanto a los lactantes y los niños pequeños, se recomienda a los padres que no los lleven a zonas donde exista riesgo de contraer el Paludismo por *P. falciparum*. En caso de que exista la obligación de viajar, conviene adoptar medidas preventivas eficaces contra el Paludismo, aunque se trate de zonas donde la causa predominante es *P. vivax*.

Antes de viajar a países o regiones con Paludismo endémico, los viajeros deberían acudir al centro nacional de control de enfermedades que les corresponda u otras instituciones que ofrezcan asesoramiento

a viajeros para obtener información relativa a las medidas de prevención que deberán adoptar.

La quimioprofilaxis no previene de la infección, pero disminuye las probabilidades de enfermar de Malaria y evita las formas graves, por lo que se debe ofrecer a pacientes que viajen a zonas de alto riesgo. Los *VFR (visiting friends and relatives)*, población inmigrante que regresa un tiempo a su país de nacimiento a visitar a familiares o amigos, tienen mayor riesgo de padecer enfermedades relacionadas con el viaje en comparación con el resto de viajeros, ya que suelen tener una escasa percepción del riesgo debido a la familiaridad del entorno que visitan.

El tratamiento de emergencia, indicado a los pacientes que visiten zonas con bajo riesgo de Malaria, se debe iniciar cuando presenten fiebre pasados 6 días de estancia en el país y no tengan acceso en menos de 24 horas a un centro sanitario; cabe destacar que deben acudir al hospital independientemente del comienzo de la medicación de emergencia.

El manejo de la quimioprofilaxis es accesible en las consultas de Atención Primaria, donde se debe ofertar tanto quimioprofilaxis como tratamiento de emergencia a los pacientes con viajes próximos.

Respecto al tratamiento, la OMS recomienda:

- un tratamiento rápido de todos los episodios de la enfermedad (a ser posible, en las 24 siguientes al inicio de los síntomas);
- en las embarazadas de zonas muy endémicas, dosis profilácticas de sulfadoxina-pirimetamina para eliminar periódicamente los parásitos que pueda haber en la placenta.

Resistencia a los fármacos

La resistencia a fármacos antipalúdicos utilizados habitualmente se ha propagado con rapidez. Para evitar que ocurra lo mismo con las artemisininas, éstas deben utilizarse junto con otros antipalúdicos, y hay que evitar la monoterapia con artemisininas (el uso de una artemisinina en vez de los medicamentos combinados más eficaces). La

monoterapia es menos eficaz y aumenta la probabilidad de que los parásitos evolucionen y se vuelvan resistentes al fármaco. La protección frente a la propagación de cepas de parásitos resistentes a otras partes del mundo requiere una monitorización intensiva de la potencia de los fármacos.

La OMS recomienda una monitorización continua y está prestando asistencia a los países en su labor de fortalecimiento de la observación de los efectos de los fármacos.

Resistencia a los insecticidas

En muchas zonas se están reforzando las medidas de control de los mosquitos, pero hay obstáculos importantes, tales como:

- el aumento de la resistencia de los mosquitos a insecticidas clave como el DDT y los piretroides, sobre todo en África;
- la inexistencia de insecticidas eficaces alternativos y
- los cambios locales de comportamiento de los mosquitos vectores del Paludismo, que pueden deberse a las medidas de control (puesto que los insectos se desplazan hacia zonas más acogedoras).

No hay insecticidas alternativos que sean igual de eficaces y eficientes que el DDT y los piretroides, y el desarrollo de nuevos plaguicidas es una empresa cara y a largo plazo. Son imprescindibles prácticas de control de los vectores que hagan un uso juicioso de los insecticidas.

La detección de la resistencia a los insecticidas debe ser parte integral de las medidas nacionales de control, con el fin de garantizar que se están utilizando los métodos más eficaces de control de los vectores.

Impacto económico

Más allá de las víctimas humanas, el Paludismo causa estragos económicos en las zonas donde es frecuente, reduciendo el producto interior bruto (PIB) en hasta un 1,3% en países con altos niveles de transmisión. A largo plazo, la suma de estas pérdidas anuales ha creado diferencias considerables entre los PIB de los países con y sin Paludismo (sobre todo en África).

Los costes sanitarios del Paludismo incluyen gastos tanto personales como públicos en prevención y tratamiento. En algunos países con gran carga de Paludismo, la enfermedad es responsable de:

- hasta un 40% del gasto sanitario público;
- de un 30% a 50% de los ingresos en hospitales y
- hasta un 60% de las consultas ambulatorias.

El Paludismo afecta de forma desproporcionada a los pobres que no pueden pagar el tratamiento o tienen un acceso reducido a la atención sanitaria, y atrapa a las familias y a las comunidades en una espiral de pobreza.

Eliminación

Datos recientes revelan que la aplicación a gran escala de las estrategias recomendadas por la OMS podría reducir rápidamente el Paludismo, sobre todo en zonas donde la transmisión es elevada, como sucede en África. La OMS y los Estados Miembros han hecho importantes progresos en la eliminación del Paludismo. Por ejemplo, recientemente Maldivas y Sri Lanka fueron certificados por haber eliminado el Paludismo. El éxito de los países se debe a un intenso compromiso nacional y a la coordinación de sus esfuerzos con los asociados.

Malaria y COVID-19

En 2020, la pandemia de Covid ha supuesto un desafío adicional para la prestación de servicios de salud esenciales en todo el mundo. Con todo, según el informe de la OMS (2020), la mayoría de las campañas de prevención del Paludismo han podido seguir adelante durante el año 2020 sin grandes retrasos. Aunque no está asegurado poder mantener esta situación y se teme que las interrupciones del suministro de ayuda provoquen una considerable pérdida de vidas: el informe prevé que una reducción del 10 % en el acceso a los tratamientos antipalúdicos en el África subsahariana podría provocar 19.000 muertes adicionales; reducciones del 25 % y del 50 % podrían provocar 46.000 y 100.000 muertes adicionales, respectivamente.

Malaria en Europa

En Europa se han descrito 19 especies de *Anopheles*. En el pasado, la Malaria estaba presente en toda Europa, llegando a zonas del norte, como Inglaterra, Escocia, Dinamarca, sur de Noruega, sur de Suecia, Finlandia y provincias Bálticas de Rusia. En estas latitudes los inviernos llegan a -20°C , y la transmisión dependía de lo cálido que fueran los veranos (limitándose a la isoterma de 15°C en julio) (López-Velez & Molina, 2005).

A partir de mediados del siglo XIX la Malaria desaparece del norte de Europa y disminuye en el centro (como ejemplo: los últimos brotes en París ocurrieron durante 1865, durante la construcción de los grandes bulevares), para desaparecer después de la I Guerra Mundial. En el sur de Europa permaneció, a causa de la pobreza y falta de desarrollo, hasta pasada la II Guerra Mundial, cuando se instauró un programa eficaz de control vectorial (con el advenimiento revolucionario del DDT).

En 1961 la erradicación se había producido en la mayoría de los países europeos (López-Velez & Molina-Moreno, 2005). En los años 90 se produjeron brotes en nuevos estados del sur de la antigua Unión Soviética, con transmisión local a partir de casos importados por las tropas desde Afganistán. En la actualidad, sólo se transmite (exclusivamente *P.vivax*) de manera estacional y en focos muy concretos de Armenia, Azerbaiyán, Federación Rusa, Turkmenistán, Uzbekistán y en la zona asiática de Turquía (López-Velez & Molina-Moreno, 2005). Ocasionalmente, se describe algún caso autóctono en Europa, sin transmisión secundaria (López-Velez & Molina-Moreno, 2005).

Malaria en España

Anopheles atroparvus es el principal vector en España, capaz de transmitir exclusivamente cepas de *P. vivax* (Sainz-Elise et al., 2010; Vicente et al., 2011). *Anopheles labranchiae*, el otro vector implicado en la transmisión del Paludismo, desapareció del sureste de la península en los años 70 (López-Velez & Molina-Moreno, 2005). La Malaria *vivax*, y en menor grado la Malaria *falciparum* y Malaria *malariae*, eran endémicas en España hasta hace relativamente poco tiempo (López-Velez & Molina-Moreno, 2005). Los primeros estudios detallados del Paludismo en España son de principios del siglo XX. En estos estudios, Pittaluga

(1920) clasificó como zonas de mayor incidencia en España:

- Cáceres, Badajoz, Huelva, Sevilla, Córdoba, Ciudad Real, Murcia y la desembocadura del río Llobregat (Barcelona).
- Las colonias: Protectorado de Marruecos y la Guinea Española.
- Los arrozales de Valencia y Cataluña.
- Minas de Río tinto en Huelva.
- Granada, Málaga y Almería por desbordamientos de ríos.
- Obras de saneamiento, infraestructura y ferroviarias.

Concretamente, los principales focos de transmisión en la Comunidad Valenciana se localizaron en el sur de la provincia de Alicante. En la provincia de Castellón, la endemia se limitó a mil hectáreas de arrozales y a las vegas del Río Mijares y sus afluentes, y en la provincia de Valencia, a las cuencas del Río Palancia y del Río Júcar, junto con arrozales próximos a la Albufera. Los “temidos” arrozales (apodados así por su relación con el Paludismo) siempre se intentaban cultivar en zonas alejadas de los núcleos poblacionales (*Bueno Marí & Jiménez Peydró, 2010; Font, 2008*). Como la producción del arroz no dejó de crecer hasta el siglo XIX, no es de extrañar que las personas más afectadas por el Paludismo eran los jornaleros del arroz. Tras la Guerra Civil, España sufrió un severo recrudecimiento de la Malaria (*Bueno Marí & Jiménez Peydró, 2008*). En 1959 el gobierno de España y la OMS firman un convenio para la erradicación. El último caso de Paludismo autóctono en España se registró en mayo de 1961 y en 1964 nuestro país logró el certificado oficial de erradicación de la enfermedad.

Situación epidemiológica

El Paludismo es la enfermedad de transmisión vectorial importada con el mayor número de casos en España, notificándose anualmente entre 400-600 casos. La práctica totalidad de diagnósticos son en personas que han viajado a zonas de riesgo, los llamados “casos importados”.

Así, en España, desde 2014 todas las CCAA notifican de forma individualizada, y el número de casos por año supera a los de la notificación agregada y se mantiene por encima de los 700. Investigadores del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) han alertado del importante incremento de los casos de Malaria importada en España donde entre los años 2002 y 2015 se registraron más de 7.000 infecciones. El estudio apunta, entre las causas de este incremento, a la incorrecta o nula adherencia al tratamiento e insiste en la importancia de seguir correctamente las pautas profilácticas. Concretamente, en los años 2017 y 2018 se notificaron de forma individualizada en nuestro país, respectivamente, 829 y 853 casos. De estos 1682 casos, el 99,5% fueron confirmados. Hubo un caso en 2017 y dos en 2018 por transmisión autóctona no vectorial (personal de laboratorio y transmisión iatrogénica), no relacionados entre sí. De los casos importados en los que el lugar de contagio era conocido, en el 95,7%, este tuvo lugar en África. Los países que aportaron mayor número de casos fueron Guinea Ecuatorial (402), Mali (250), Nigeria (225) y Senegal (154). Las CCAA con mayor número de notificaciones han sido Cataluña (544), Madrid (314) y Andalucía (203). Los casos se han notificado durante todo el año, pero el 65,6% se han concentrado entre julio y noviembre (*Centro Nacional de Epidemiología, 2019*).

De los casos en que se identificó la especie, *P. falciparum* se aisló como agente único en el 81,7%, estando asociado a *P. malariae* en el 0,6%. *P. falciparum* fue también el responsable del total del fallecimiento de seis personas. Se mantiene la visita a la familia como el principal motivo de viaje a zonas endémicas (50,4%) de los casos, seguido por los inmigrantes (21,4%), el turismo (15,1%) y el trabajo (8,8%) (*Centro Nacional de Epidemiología, 2019*).

En el caso concreto de la Comunitat Valenciana, se declaran 1376 casos de Paludismo importado en el periodo comprendido entre 1991 y 2013 en el *Sistema Básico de Vigilancia Comunitat Valenciana Casos y Tasas (2014) (Figura 1)*, mostrando también el mismo aumento sostenido que se detecta a nivel nacional. Un estudio de los casos (edad inferior a 15 años) de Malaria confirmados y tratados en la *Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas del Hospital La Fe* (Valencia) entre los años 1993 y 2015 muestra 54 casos de paludismo infantil, el 51,8% en varones. El 46,2% eran menores de 5 años. La mayoría de los

casos tenían una procedencia de Guinea Ecuatorial (68,5%) y solo en el 5,6% de los diagnósticos se constató la recepción de profilaxis antipalúdica. La especie *P. falciparum* fue el agente causal del 81,4% de los episodios. Siete casos (13%) presentaron Malaria complicada. El tratamiento farmacológico más empleado fue la quinina, sola o en combinación con otros fármacos: Atovuacuna-proguanil fue empleado a partir del año 2010 y estuvo indicada en el 20,3% de los pacientes. Desde el año 2013 se inició la utilización de: artesunato, piperarquina y dihidroartemisinina. No hubo mortalidad ni efectos adversos relevantes, con una respuesta clínica favorable en el 100% de los casos (*Ramírez Cuentas et al., 2020*)

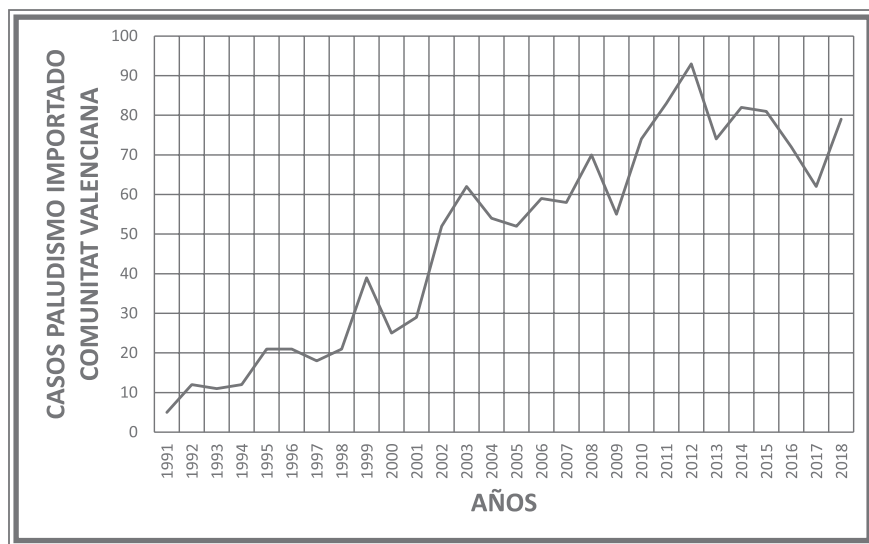


Fig. 1.- Evolución del número de casos de Paludismo en la Comunitat Valenciana (1991-2018) declaradas en el Sistema Básico de Vigilancia Comunitat Valenciana Casos y Tasas, 2019.

Casos autóctonos en España

Es importante tener en cuenta la posibilidad de que, ocasionalmente, pueden producirse casos de transmisión local. En este sentido, en los últimos años los pocos casos autóctonos que han ocurrido. no

se han relacionado con la transmisión local por vector sino con la atención sanitaria y de laboratorio. Hay que comprobar todos los antecedentes de riesgo ante una sospecha de Paludismo para evitar retrasos en el diagnóstico y las posibles consecuencias para la vida del paciente, especialmente en la infección causada por *P. falciparum*. Hasta la fecha, España ha registrado sobre una veintena de casos en las tres últimas décadas, incluyendo casos “introducidos” (en los que un mosquito transmite la enfermedad tras picar a un caso importado) y uno de la llamada “Malaria de aeropuerto”. Estos casos se producen cuando un mosquito infectado llega en avión desde un país endémico y transmite la enfermedad a una persona en España. Finalmente cabe añadir casos de Paludismo congénito, transfusional, post-trasplante, parenteral por compartir agujas, y por contagio por laboratorio y nosocomial (*Fernández Martínez et al., 2018*), en el que cabe encuadrar el último caso de Malaria en Zaragoza “sin antecedentes de viaje a una zona endémica” en diciembre de 2019.

Medidas preventivas en España

Las medidas preventivas van dirigidas a las poblaciones susceptibles. Se debe insistir en la quimioprofilaxis adecuada y completa en viajeros a zonas endémicas con especial atención a quienes visitan su país de origen, sin olvidar a los viajeros por turismo, trabajo u otros motivos. Es también fundamental el diagnóstico y manejo adecuado de casos, las medidas para prevenir picaduras de mosquitos y las de control frente al vector.

Malaria y cambio climático

En España, existen poblaciones de vectores potenciales (*Anopheles atroparvus*) pero con un potencial malariogénico muy bajo y la situación puede definirse como anofelismo sin Paludismo. La detección temprana de casos de Paludismo introducidos es fundamental para impedir la aparición de brotes o el asentamiento de la enfermedad (*Observatorio de Salud y cambio climático, 2021*).

En muchas regiones de Europa se dan las condiciones climá-

ticas idóneas para la supervivencia del mosquito vector y también en España. Las proyecciones recientes de propagación asociada al cambio climático estiman como improbable la reemergencia del Paludismo en Europa. Mientras las condiciones climáticas son favorables para la transmisión local, el incremento de la densidad vectorial o el desarrollo del parásito, otros factores como la calidad de la vivienda, las condiciones socioeconómicas, el acceso al tratamiento y la solidez del sistema sanitario, reducen las posibilidades de la reemergencia de la Malaria en el continente.

3.3.- Enfermedades transmitidas por garrapatas

3.3.1.- Encefalitis transmitida por garrapatas

La Encefalitis transmitida por garrapatas es una enfermedad aguda del sistema nervioso central (SNC), causada por un arbovirus del género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae*. Se han descrito 3 subtipos del virus de la Encefalitis transmitida por garrapatas: A) El virus del oeste y centro Europa que incluye el virus Kumlinge de Finlandia. B) El subtipo siberiano, incluido el descrito en el oeste de Finlandia. C) El subtipo del lejano oriente.

Situación epidemiológica

España permanece libre de la enfermedad, aunque existe el vector principal que son las garrapatas Ixoides.

3.3.2.- Fiebre exantemática mediterránea o Fiebre botonosa

Se trata de una rickettsiosis humana causada en España por *Rickettsia conorii* o especies muy similares (cocobacilo Gram negativo intracelular obligado). Es transmitida por una garrapata infectada. En España, se ha detectado la presencia de dos garrapatas competentes para la transmisión de la enfermedad: *Rhipicephalus sanguineus* e *Ixodes ricinus*. El hospedador habitual es el perro, aunque pueden ser otros mamíferos.

En la zona de la picadura se puede producir una lesión ulcerosa con centro necrótico y aureola eritematosa, denominada “mancha negra”. A partir de la puerta de entrada, la infección produce una vasculitis, cuadro febril con síntomas pseudo-gripales, linfadenopatías y

exantema. Generalmente es leve, aunque puede haber formas graves según factores de riesgo. Es endémica en zonas de África, Asia, Oriente Medio (región del Mar Negro y Caspio) y en el sur de Europa, en países ribereños del Mediterráneo.

Existe tratamiento específico con antibióticos. La prevención incluye medidas para reducir la población de garrapatas (insecticidas y desparasitación en perros), evitar su picadura y eliminación o extracción adecuada y precoz en su caso. Se trata de una enfermedad generalmente benigna: en ocasiones el único signo clínico evidente es la fiebre. Esto, junto con el hecho de que siga habiendo regiones sin datos, hace pensar que probablemente siga estando sub-notificada. Las medidas de prevención van encaminadas a evitar la exposición a la picadura de las garrapatas en humanos y evitar la parasitación de los perros.

Situación epidemiológica

Es la rickettsiosis más frecuente en Europa. En España, en 2017 y 2018 se declararon, respectivamente, 256 y 301 casos de fiebre exantemática mediterránea. De los casos, 473 (84,9%) fueron confirmados y hubo 18 casos importados. Ha habido un aumento en 2017 y 2018 respecto a 2016, en que se declararon 115 casos. Este aumento ha sido mayor en mujeres. Han notificado casos 14 CCAA y Ceuta, con el mayor número de ellos en la Comunitat Valenciana (42 y 59 casos en 2017 y 2018, respectivamente), Andalucía (31 y 52), Castilla La Mancha (27 y 51) y Cantabria (26 y 41). Asturias, Baleares, Canarias y Melilla no notificaron casos. Agregando los casos de 2017 y 2018, se han notificado a lo largo de todo el año, aunque la mayoría (78,1%) se han registrado en los meses de abril a octubre, coincidiendo con el período de mayor actividad del vector. En 2018 se notificó un brote de Fiebre exantemática mediterránea, que afectó a 2 personas de un mismo núcleo familiar que tenían animales.

La enfermedad afecta a ambos sexos, pero el mayor aumento de casos observado en mujeres hizo que la razón hombre-mujer disminuyera en 2018 respecto a los años previos (1,2 en 2017 y 1,13 en 2016). Los grupos de edad más afectados fueron en 2017 los hombres de 55 a 64 años y en 2018 las mujeres de 25 a 34. Sólo se dispuso de información sobre hospitalización en el 47,7% y de defunción en el 31,1%. De ellos precisaron hospitalización el 24,1% y no hubo ningún fallecido.

(Centro Nacional de Epidemiología, 2020). En el caso concreto de la Comunitat Valenciana, se declaran 453 casos de Fiebre exantemática en el periodo comprendido entre 1991 y 2018 en el *Sistema Básico de Vigilancia Comunitat Valenciana Casos y Tasas (2019)* (Figura 2), mostrando un aumento sostenido.

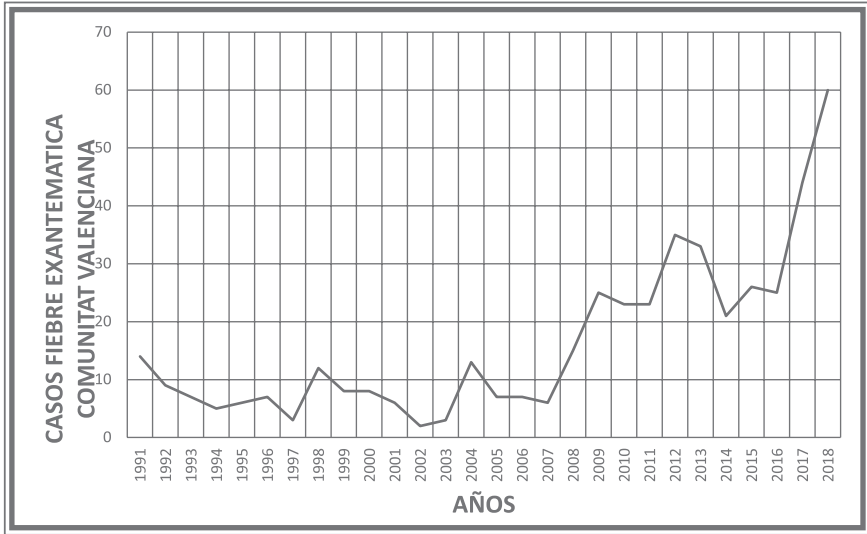


Fig. 2.- Evolución del número de casos de Fiebre exantemática en la Comunitat Valenciana (1991-2018) declaradas en el *Sistema Básico de Vigilancia Comunitat Valenciana Casos y Tasas, 2019*.

3.3.2.2.- Fiebre botonosa y cambio climático

En el caso de la Fiebre botonosa mediterránea, el aumento de temperaturas podría disminuir las poblaciones de su especie transmisora en España, *Ixodes ricinus*, mientras aumentan en latitudes más al Norte de Europa. Es probable que como consecuencia del cambio climático se modifique la distribución geográfica de las garrapatas. Para el caso de *R. sanguineus* se prevé su localización preferente en zonas más frías de la cornisa cantábrica. *I. ricinus* es sensible a las condiciones climáticas y su hábitat se ve favorecido por una humedad relativa en torno al 80% y en áreas con lluvias entre moderadas e intensas con vegetación abundante.

3.3.3.- Fiebre recurrente transmitida por garrapatas

Es la forma endémica de la enfermedad bacteriana causada por diferentes especies de espiroquetas del género *Borrelia*. Existe otra forma epidémica que se transmite por piojos (Fiebre recurrente transmitida por piojos).

La Fiebre recurrente transmitida por garrapatas (FRTG) es una enfermedad zoonótica. La enfermedad se caracteriza por episodios febriles de 3 a 5 días, con aparente resolución y posterior recurrencia. El intervalo entre episodios puede durar 4-14 días. Debuta con escalofríos de aparición súbita y fiebre elevada acompañados de taquicardia, cefalea, vómitos, artro-mialgias y delirios. El número de recaídas es variable y los episodios suelen ser cada vez más cortos y leves. Evoluciona de forma espontánea hacia la curación, por lo que frecuentemente pasa desapercibida sin llegar a diagnosticarse. Puede producir complicaciones (oftalmitis, afectación del SNC, asma, eritema multiforme).

Es endémica en América, África, Asia y en países mediterráneos de Europa, sobre todo en la península Ibérica, donde es debida a *B. hispanica*. Se transmite al humano por la picadura de la garrapata blanda *Ornithodoros erraticus* (Rebaudet & Parola, 2006) que viven cerca de su hospedador, frecuentemente pequeños mamíferos (roedores silvestres).

Existe tratamiento específico con antibióticos. La prevención incluye medidas para reducir la población de garrapatas y de sus hospedadores (roedores), evitar su picadura y eliminación o extracción adecuada y precoz de garrapatas en su caso.

Situación epidemiológica

En el periodo de 2017-2018 se declararon en España 4 casos importados (2 en 2017 y 2 en 2018) y 23 autóctonos. De estos últimos, 13 fueron hombres y 10 mujeres. La edad mediana fue de 43 años, RIC: 33- 61, rango de 3 a 71 años y el inicio de síntomas fue entre abril y noviembre. Es endémica en diversas zonas de España, como Anda-

lucía, Castilla-León y Extremadura. Presenta una incidencia menor a 0,2/100.000 habitantes/año (*Escudero-Nieto & Guerrero-Espejo, 2005*).

En el caso concreto de la Comunitat Valenciana, se declararon 47 casos de Fiebre recurrente por garrapatas en el periodo comprendido entre 1991 y 2018 en el *Sistema Básico de Vigilancia Comunitat Valenciana, Casos y Tasas (2019)* (*Figura 3*). Es potencialmente grave, especialmente en determinados grupos: niños, embarazadas, ancianos e inmunodeprimidos. Se considera que está infra-notificada debido a la baja sospecha y dificultad en su diagnóstico. Entre las medidas de prevención de casos caben destacar las encaminadas a evitar la exposición a la picadura de garrapatas; la sospecha y el diagnóstico precoz de los casos contribuyen a su manejo adecuado y a evitar complicaciones. A pesar de ser emergente, es una enfermedad infra-diagnosticada debido al bajo índice de sospecha y a la dificultad de su diagnóstico.

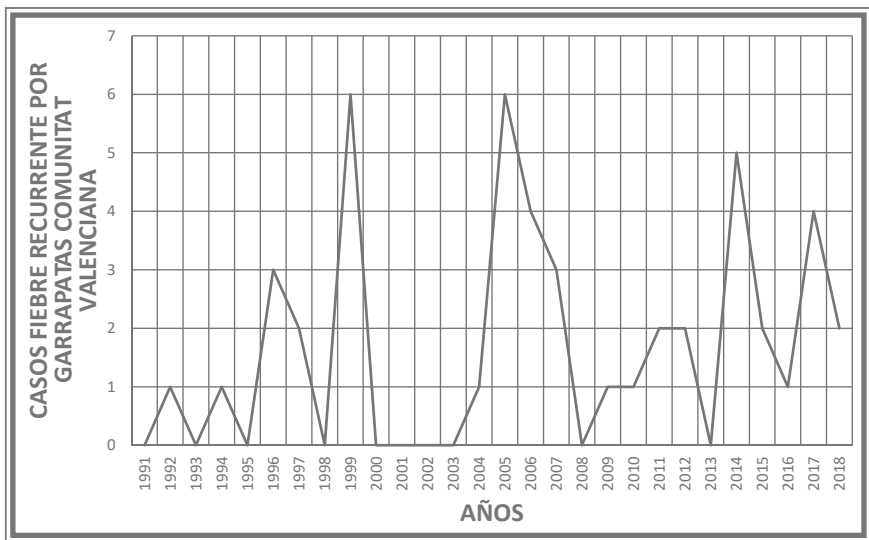


Fig. 3.- Evolución del número de casos de Fiebre recurrente por garrapatas en la Comunitat Valenciana (1991-2018) declaradas en el Sistema Básico de Vigilancia Comunitat Valenciana Casos y Tasas, 2019.

3.3.4.- Enfermedad de Lyme

Es una infección bacteriana transmitida por garrapatas causada por algunos miembros del grupo de espiroquetas *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Es la infección transmitida por garrapatas más prevalente en las zonas templadas de Europa, Norte América y Asia, y su distribución geográfica es cada vez mayor. El complejo *B. burgdorferi* comprende al menos 19 genotipos en todo el mundo, de los que solo cinco son significativamente patógenos para los seres humanos. Un síntoma común causado por el genotipo patógeno es el eritema migratorio (ECDC, 2010).

En España se han descrito dos patrones de afección articular: **a)** cuadros de artralgias pasados unos meses tras la infección, que pueden seguirse de **b)** episodios de artritis intermitente o migratoria que pueden cronificar, si no se instaura una correcta antibioterapia (Valls Pascual et al., 2008). Los genotipos europeos están asociados con complicaciones cutáneas y neurológicas (ECDC, 2010). En las áreas endémicas de Eurasia, los genotipos de *B. burgdorferi* circulan entre las garrapatas duras del complejo *Ixodes ricinus* y hospedadores vertebrados, incluidas muchas especies de pequeños mamíferos y aves que se alimentan del suelo, que son los principales hospedadores de alimentación de larvas y ninfas (ECDC, 2010). Las garrapatas adultas generalmente se alimentan de animales más grandes como ciervos, ovejas y otros ungulados de gran tamaño, que no son reservorios competentes para la borrelia, pero ayudan a mantener la capacidad reproductiva de las garrapatas.

Los microhábitats más adecuados para el desarrollo y supervivencia de las garrapatas tienen >85% de humedad relativa. Los hábitats óptimos están representados por bosques caducifolios o mixtos, pero *I. ricinus* también se pueden encontrar en brezales, prados abiertos y en entornos suburbanos y urbanos, incluidos parques y jardines urbanos (ECDC, 2010). La transmisión de *B. burgdorferi* a los seres humanos se produce a través de la picadura de una garrapata infectada, principalmente una ninfa o un adulto. Las picaduras de garrapatas larvales

no representan un riesgo significativo, ya que es raro que las larvas transmitan la infección. Es poco probable que las garrapatas infectadas transmitan los organismos en las primeras horas de la alimentación, pero el riesgo aumenta constantemente al aumentar la duración de la ingestión de sangre, por lo que la eliminación temprana de las garrapatas adheridas en las primeras horas es muy útil para reducir el riesgo de transmisión (ECDC, 2010).

Todas las personas expuestas al riesgo de picaduras de garrapatas corren el riesgo de infectarse (ECDC, 2010). Actualmente no se dispone de una vacuna autorizada, por lo que los principales métodos para prevenir la infección son evitar las picaduras de garrapatas y eliminar las garrapatas adheridas a tiempo. Las estrategias más eficaces para evitar las picaduras de garrapatas incluyen el uso de ropa protectora (pantalones largos y camisas de manga larga) y el uso de repelentes en la piel y la ropa. La piel debe revisarse periódicamente para detectar garrapatas adheridas y estas deben eliminarse con pinzas o pinzas de punta fina, agarrando la garrapata lo más cerca posible de la piel, tirando suavemente hacia arriba y tratando de no romper las partes del hipostoma. El riesgo de infección por borreliosis no aumenta si se dejan atrás las partes bucales de las garrapatas. Posteriormente se debe aplicar un desinfectante cutáneo para prevenir una infección piógena localizada (ECDC, 2010).

Situación Epidemiológica

En 2017 y 2018 no se registraron en España fallecimientos por enfermedad de Lyme (*Centro Nacional de Epidemiología, 2020*). Aunque la enfermedad de Lyme es poco frecuente en la Comunitat Valenciana, es posible encontrar casos incluso sin antecedentes de viaje a zona endémica y/o picadura de garrapata. Es importante tenerla en cuenta, en vista del aumento de pacientes procedentes de áreas endémicas para la enfermedad. La presentación de la enfermedad no siempre coincide con la descripción clásica. Probablemente exista cierto número de casos sin diagnosticar, dado que es una enfermedad poco frecuente en nuestro medio y, por tanto, no incluida en los diagnósticos diferenciales (*Valls Pascual et al., 2008*).

La enfermedad de Lyme y el cambio climático

La “garrapata común del perro” *Rhipicephalus sanguineus*, es el vector implicado en la transmisión de *B. burgdorferi* s.l. Con la información disponible hasta ahora, se puede decir que la presencia de este vector está más influida por la construcción periurbana y rural en términos de usos de suelo que por la temperatura. La incidencia de la enfermedad de Lyme se ha incrementado en algunas regiones de Europa. No es posible obtener una asociación clara entre el clima y la incidencia de la borreliosis de Lyme, debido al amplio desconocimiento del efecto del clima sobre las actividades humanas que afectan a los modos de exposición del ser humano a los vectores. En cambio, la información disponible sobre las tasas de prevalencia de *B. burgdorferi* s.l. en la garrapata vector, indica que la mayor prevalencia se asocia con climas más templados y con menos variabilidad estacional. En el caso de España el cambio climático proyectado probablemente haga desaparecer esta garrapata, quedando únicamente poblaciones aisladas en las zonas más frías de la cornisa cantábrica (Observatorio Salud y cambio climático, 2021).

4.- Zoonosis

La interfaz entre los seres humanos, los animales (domésticos y silvestres) y los entornos que compartimos también puede ser una fuente de enfermedades que afectan la salud pública y el bienestar social y económico de la población mundial. Estas enfermedades, transmisibles de los animales a los humanos (o viceversa) a través del contacto directo o mediante vectores, los alimentos, el agua y el medio ambiente se denominan comúnmente “zoonosis” (*WHO, 2021*).

4.1.- Leishmaniasis

Las Leishmaniasis son un grupo de enfermedades causadas por especies de protozoos parásitos pertenecientes al género *Leishmania* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae). Estos parásitos se transmiten a los humanos por las picaduras de flebotominos (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) de los géneros *Phlebotomus* (Viejo Mundo) y *Lutzomyia* (Nuevo Mundo), pequeños insectos de solo 2-3 mm de largo.

Ciclo biológico

La enfermedad se transmite por la picadura de flebotomos hembra infectados, que tienen que ingerir sangre para producir huevos. El flebotomino hembra ingiere al parásito mientras se alimenta de san-

gre, y luego transmite las etapas infecciosas (generalmente aceptadas como promastigotes metacíclicos) durante una ingesta de sangre posterior. Los promastigotes inoculados por el vector son fagocitados por macrófagos y células relacionadas en el hospedador mamífero, en las que se transforman en amastigotes y a menudo provocan una úlcera cutánea y una lesión en la puerta de entrada, el lugar de la picadura.

La mayoría de las personas infectadas por el parásito no desarrollan ningún síntoma en su vida, de forma que el término Leishmaniasis se refiere a la enfermedad causada por una infección por *Leishmania* y no al simple hecho de estar infectado con el parásito.

Reservorios

Hay unas 70 especies animales, entre ellas la especie humana, que son reservorios naturales de *Leishmania*. En España, el perro (*Canis familiaris*) es el principal reservorio doméstico, aunque hay otros posibles como gatos, roedores y liebres. La Leishmaniasis canina es endémica y su prevalencia varía en las diferentes regiones de España, variando del 4% al 35%, con un 7,8% de perros seropositivos en la región de Madrid. Cabe destacar que una alta proporción de ellos, son asintomáticos, pero pueden ser capaces de transmitir el parásito a los flebótomos vectores (Miró *et al.*, 2008). Concretamente, en la Comunitat Valenciana, se ha descrito una prevalencia en perros del 5,1 % en Castellón (Arnedo Pena *et al.*, 1994), 4,7% en Valencia (Benito Hernández *et al.*, 2004) y 19,1% en Alicante (Alonso *et al.*, 2010). En Europa hay un gran mercado tanto de medicamentos profilácticos como para el tratamiento de la Leishmaniasis canina por *L. infantum*. Los gatos domésticos pueden ser hospedadores reservorios secundarios de *L. infantum* en el sur de Europa, al ser experimentalmente infecciosos por los vectores y las infecciones naturales pueden asociarse con retrovirus felinos.

Vectores

Menos de 50 de las aproximadamente 1,000 especies de flebotominos son vectores de Leishmaniasis en todo el mundo, dada la incapacidad de algunas especies de albergar el desarrollo de etapas infecciosas y/o la falta de contacto ecológico con los reservorios. En España se han identificado 12 especies de flebotomos, de las que dos han podido ser incriminadas como vectores de *L. infantum*. Se trata de

Phlebotomus perniciosus y *Phlebotomus ariasi*, que pueden actuar de forma concomitante en la transmisión en un foco determinado (Rioux et al., 1986). En la Comunitat Valenciana se han descrito en la provincia de Castellón la presencia de *P. perniciosus*, *P. ariasi*, *P. papatasi*, *P. sergenti* y *S. minuta*. En la provincia de Valencia, se ha descrito la presencia de *P. perniciosus* (Aransay et al., 2004). Cabe destacar la falta de prospecciones entomológicas sistemáticas para la Península Ibérica y Baleares, lo que genera lagunas en los datos disponibles (Montoya et al., 2020).

Clinica

La enfermedad se presenta en tres formas principales:

Leishmaniasis visceral (LV) (también conocida como Kala-azar): en más del 95% de los casos es mortal si no se trata. Se caracteriza por episodios irregulares de fiebre, pérdida de peso, hepato-esplenomegalia y anemia. Es endémica en el subcontinente indio y África oriental. Se estima que cada año se producen en el mundo entre 50.000 y 90.000 nuevos casos de LV, de los cuales solo un 25 a 45% son notificados a la OMS. En 2017, más del 95% de los nuevos casos notificados a la OMS se produjeron en 10 países: Bangladesh, Brasil, China, Etiopía, India, Kenia, Nepal, Somalia, Sudán y Sudán del Sur.

Leishmaniasis cutánea (LC): es la forma más frecuente de Leishmaniasis, y produce en las zonas expuestas del cuerpo al vector. Comprende lesiones cutáneas, sobre todo ulcerosas, que dejan cicatrices de por vida y son causa de discapacidad grave. Si no se trata, la LC no complicada a menudo es desfigurante, pero no mortal. Aproximadamente un 95% de los casos de LC se producen en las Américas, la cuenca del Mediterráneo, Oriente Medio y Asia Central. En 2017, más del 95% de los casos nuevos aparecieron en seis países: Afganistán, Argelia, Brasil, Colombia, República Islámica de Irán y República Árabe Siria. Se calcula que cada año se producen en el mundo entre 600,000 y 1 millón de casos nuevos.

Leishmaniasis mucocutánea (LMC): conduce a la destrucción parcial o completa de las membranas mucosas de la nariz, la boca y la garganta. Más del 90% de los casos de LMC se producen en el Brasil, Bolivia, Etiopía y el Perú. La LMC y difusa puede conducir a infecciones secundarias fatales incluso si se trata.

Las infecciones cutáneas primarias (LC) a veces se resuelven sin tratamiento, y el hospedador desarrolla inmunidad adquirida a través de respuestas celulares y humores, pero la infección puede propagarse para producir lesiones secundarias en la piel (incluida la Leishmaniasis cutánea difusa), la mucosa (LMC) y en el bazo, el hígado y la médula ósea (LV).

En el mundo, al menos 20 especies de *Leishmania* causan LC y/o LV humana. Si bien la mayoría de los focos se dan en los trópicos o subtropicales, existe transmisión zoonótica en los hemisferios oriental y occidental por *L. infantum*. Concretamente *L. infantum* está presente en Europa y es endémica en España y se presenta bajo diferentes formas clínicas.

Leishmaniasis en individuos inmunocomprometidos

La incidencia de enfermedad sintomática es mayor en pacientes inmunodeprimidos. La irrupción del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en los países mediterráneos de Europa, produjo importantes cambios en la epidemiología, el curso clínico y la respuesta al tratamiento de la enfermedad. En España, se detectaron más de la mitad de todos los casos de co-infección del mundo (Sánchez Serrano, 2009; Gil-Prieto et al., 2011). Los casos de pacientes que no estaban coinfectados ocurrían principalmente en niños y niñas (Sánchez Serrano, 2009). La mayoría de los casos co-infectados ocurrieron en hombres adultos (25-35 años), el 74% de los cuales usuarios de drogas intravenosas (Alvar et al., 1997; López-Velez et al., 1998). La enfermedad se presenta principalmente como LV en estos pacientes.

La Leishmaniasis en pacientes inmunocomprometidos se debe a la reactivación de infecciones subclínicas, pero también por compartir jeringas usadas entre usuarios de drogas intravenosas (Cruz et al., 2002). Si bien el número de co-infecciones por *Leishmania*/VIH alcanzó su punto máximo en 1994, disminuyó significativamente, después de la introducción del tratamiento con retrovirales (Lopez-Velez et al., 2001; Alvar et al., 2008).

Otro análisis retrospectivo efectuada por Ramos et al. (2017) de los casos de LV en pacientes inmunocomprometidos en el período comprendido entre 1997 y 2014 en dos hospitales uno de Valencia y

otro de Alicante, incluyeron 18 receptores de trasplantes (riñón: 7, hígado: 4, pulmón: 3, corazón: 2 y médula: 2), 12 pacientes con otras causas de inmunosupresión (miastenia gravis: 3 y artritis reumatoide: 2), y 73 pacientes VIH positivos. La mortalidad fue del 16,7% tanto en receptores de trasplante como en pacientes con otras afecciones inmunosupresoras y del 15,1% en pacientes con VIH.

Por otra parte, la revisión de la letalidad de la LV en 228 pacientes en 16 hospitales de las comunidades autónomas de Valencia y Murcia (España), en el período comprendido entre 1988 y 2001, diagnosticaron un total de 155 pacientes infectados por el VIH. La mayoría de los pacientes tenían enfermedad por VIH avanzada, con un recuento medio de linfocitos CD4⁺ de 55 células x 10 (9) l, y el 56% de ellos tenía una enfermedad indicadora de SIDA previa. La mediana de duración del seguimiento fue de 8,4 meses. Un total de 37 (24%) pacientes tuvieron una recaída de LV. El género femenino fue un factor de riesgo de recaída, mientras que la administración de profilaxis secundaria para LV y una terapia completa para la LV fueron factores protectores contra la recaída. El 54% de pacientes murieron. Los determinantes independientes para la supervivencia fueron el recuento de linfocitos CD4⁺, la terapia completada para la Leishmaniasis y la profilaxis secundaria para la LV. Los resultados muestran que, en pacientes infectados por el VIH, la LV ocurre en las últimas etapas de la enfermedad del VIH y, a menudo, tiene un curso recurrente. La profilaxis secundaria reduce el riesgo de recaída.

Herrador et al. (2015) describen un cambio en la epidemiología de las hospitalizaciones por VL, con el aumento de los casos de Leishmaniasis visceral sin VIH. Clásicamente, la LV en España se ha asociado con la epidemia de VIH y los médicos consideran regularmente este diagnóstico en pacientes con VIH que presentan signos y síntomas clínicos compatibles. Sin embargo, estudios recientes (*Herrador et al., 2015*) muestran un patrón clínico cambiante con otras comorbilidades. Esto requiere una consideración clínica especial por varias razones; por ejemplo, el mayor número de sujetos que reciben terapia para enfermedades autoinmunes, cáncer o trasplantes que dan como resultado inmunidad celular suprimida, al igual que la carga de enfermedad de la diabetes mellitus tipo 2 y otras comorbilidades prevalentes en la población española, probablemente desempeñando un papel en la

progresión a Leishmaniasis sintomática. Además, existe una conciencia limitada de la enfermedad entre los médicos que no sean los que tratan enfermedades infecciosas. En conclusión, los facultativos en España deben ser conscientes de la Leishmaniasis no solo en la población con VIH sino también en pacientes sin VIH y particularmente en aquellos que presentan las comorbilidades mencionadas anteriormente (*Herrador et al., 2015*). Los pacientes con patología inflamatoria crónica que reciben inmunosupresores presentan un riesgo aumentado de infecciones oportunistas como es la Leishmaniasis (*Montolio Chiva et al., 2019*).

En España, la incidencia de LV en personas VIH positivas es 418 veces mayor que en las personas VIH negativas. En pacientes inmunodeprimidos se observó enfermedad diseminada grave con afectación pulmonar y renal. En la bibliografía se notificaron unos 100 casos de LV después de trasplante, con una tasa de mortalidad de aproximadamente el 20%. Un posible medio de transmisión de persona a persona es a través de sangre inyectada, jeringas contaminadas o injertos infectados. Aunque la enfermedad recién adquirida prevalece después del trasplante, se han descrito casos de reactivación de la infección latente en la literatura. Se ha sugerido la transmisión a través de órganos infectados durante el trasplante (*Wołyniec et al., 2018*). También se han notificado formas clínicas graves de CL y MCL con diseminación parasitaria en pacientes después de trasplantes (*Wołyniec et al., 2018*).

Tratamiento

El tratamiento de la Leishmaniasis depende de varios factores, como la forma de la enfermedad, la comorbilidad, la especie del parásito y la ubicación geográfica. La Leishmaniasis es una enfermedad que se puede tratar y curar, pero para ello es necesario un sistema inmunitario competente, dado que los medicamentos, por sí solos, no son capaces de eliminar el parásito del organismo. De ahí el riesgo de recidiva en caso de inmunodepresión. Todos los pacientes a quienes se haya diagnosticado LV requieren la administración inmediata de un tratamiento completo (*WHO, 2019*).

Los antimoniales pentavalentes son los medicamentos de primera elección para la Leishmaniasis en todo el mundo. La miltefosina, la

paromomicina y la anfotericina B liposómica están reemplazando gradualmente a los antimoniales y la anfotericina B convencional en algunas regiones, especialmente cuando hay resistencia a los medicamentos o la necesidad de desarrollar una terapia combinada para prevenir la aparición de resistencia a nuevos medicamentos.

El tratamiento con terapia antirretroviral altamente activa ha reducido la incidencia de coinfecciones con *Leishmania* y VIH, evitando que una infección asintomática con *L. infantum* se vuelva sintomática, pero desafortunadamente no es útil para prevenir las recaídas de LV. Los beneficios del tratamiento no son tan claros como lo son para otras enfermedades oportunistas.

Prevención

En la actualidad se disponen de vacunas comerciales para la Leishmaniosis canina.

Situación epidemiológica

La epidemiología de la Leishmaniasis depende de las características de las especies del parásito y de los flebótomos, de las características ecológicas de los lugares donde se transmite, de la exposición previa y actual de la población humana al parásito y del comportamiento humano.

Los principales factores de riesgo según *WHO* (2019) son:

- **Condiciones socioeconómicas.** La pobreza aumenta el riesgo de Leishmaniasis. Las malas condiciones de vivienda y las deficiencias de saneamiento de los hogares (por ejemplo, la ausencia de sistemas de gestión de residuos, alcantarillado abierto) pueden promover el desarrollo de los lugares de cría y reposo de los flebotomos y favorecer su acceso a la población humana. Los flebótomos se ven atraídos por el hacinamiento, ya que constituye una buena fuente de ingesta de sangre. Determinadas pautas de comportamiento humano como, por ejemplo, dormir a la intemperie o en el suelo, también es probable que aumenten el riesgo de adquirir la enfermedad. El uso de mosquiteros

tratados con insecticida reduce el riesgo.

- **Malnutrición.** Las dietas bajas en proteínas, hierro, vitamina A y zinc aumentan el riesgo de que la infección progrese hacia la enfermedad.

- **Movilidad de la población.** Las epidemias de las dos formas principales de Leishmaniasis a menudo se asocian con la migración y el desplazamiento de personas no inmunizadas a zonas donde ya existen ciclos de transmisión. La exposición en el trabajo y el aumento de la deforestación siguen siendo factores importantes. Por ejemplo, asentarse en zonas previamente boscosas significa acercarse al hábitat del flebótomo, lo que puede llevar a un aumento rápido del número de casos.

- **Cambios ambientales.** Los cambios ambientales que pueden influir en la incidencia de la Leishmaniasis son, entre otros, la urbanización, la integración del ciclo de transmisión en el hábitat humano y la incursión de las explotaciones agrícolas y los asentamientos en las zonas boscosas.

- **Cambio climático.** El ciclo biológico es sensible a las condiciones climáticas, lo que afecta en varios aspectos a la epidemiología de la Leishmaniasis.

Existen otros factores que influirían en el resurgimiento de la enfermedad como la aparición de cepas resistentes a los tratamientos actuales, el aumento del turismo a zonas endémicas y una insuficiente vigilancia epidemiológica. Estos factores parecen ser mucho más relevantes que las variables climáticas.

La transmisión se produce generalmente en áreas periurbanas y rurales, en zonas residenciales en cuyos alrededores abundan los perros y se acumulan residuos. Las viviendas unifamiliares, con jardín en muchas ocasiones, reúnen las condiciones idóneas para que el flebótomo cierre su ciclo.

El rápido desarrollo de grandes ciudades y zonas periurbanas con gran número de habitantes rodeadas de espacios ecológicamente modificados, donde conviven el reservorio y el vector competente, se

considera un factor muy relacionado con el aumento en la incidencia de la enfermedad.

Ciclos de transmisión en la Unión Europea

En todo el mundo, la mayoría de los ciclos de transmisión son zoonosis, que involucran hospedadores reservorios como roedores, marsupiales, edentados, monos, perros domésticos y cánidos salvajes. Sin embargo, la Leishmaniasis puede ser antroponótica, con vectores que transmiten parásitos entre hospedadores humanos sin la participación de un hospedador reservorio. La transmisión antroponótica es característica de las especies del complejo *L. tropica* y, a excepción de *L. infantum*, del complejo *L. donovani*. Una especie (*L. donovani sensu stricto*) o dos especies (*L. donovani* y *L. archibaldi*) causan epidemias periódicas de LV antroponótica (“Kala-azar”) en la India y el noreste de África, respectivamente. Los vectores de ambos complejos (*L. donovani* y *L. tropica*) abundan en el sur de Europa.

En Europa, solo hay dos ciclos de transmisión con endemismo comprobado (Ready, 2010). Concretamente, la LV y LC por *L. infantum* en toda la región mediterránea; y la LC antroponótica causada por *L. tropica*, que en la actualidad ocurre esporádicamente en Grecia y probablemente en países vecinos, y presenta un alto riesgo de introducción por parte de migrantes y viajeros en el resto de la UE.

La Leishmaniasis causada por *L. infantum* solo se encuentra en la región mediterránea de la UE. Sin embargo, los vectores de *L. infantum* también son abundantes en las partes adyacentes de la región templada, en el norte de España y el centro de Francia, e incluso alcanza hasta el norte de París y el alto valle del Rin en Alemania. La aparición de “vectores sin enfermedad” plantea un riesgo significativo para la aparición de Leishmaniasis en regiones templadas de Europa.

Los riesgos de aparición o reaparición de la Leishmaniasis en Europa están asociados con tres escenarios principales (Ready, 2010):

- 1) la introducción de especies o cepas exóticas de *Leishmania* en Europa a través del creciente desplazamiento mundial tanto de humanos como de perros domésticos;

2) la propagación natural de la LV y LC causada por *L. infantum* y *L. tropica* desde la región mediterránea de Europa, donde estas especies son endémicas, a áreas templadas vecinas donde hay vectores sin enfermedad,

3) la reaparición de la enfermedad en la región mediterránea de Europa causada por un aumento en el número de personas inmunodeprimidas.

La alta prevalencia de portadores humanos asintomáticos de *L. infantum* en el sur de Europa sugiere que este parásito es una amenaza latente para la salud pública.

Transmisión en España

En España la Leishmaniasis está causada por *L. infantum* y las especies de *Phlebothomus* implicadas están ampliamente distribuidos por su territorio. La Leishmaniasis es hipoendémica en España, excepto en los años 1990 en que se elevaron las tasas de la enfermedad, asociándose a la inmunodepresión por VIH (Gil-Prieto *et al.*, 2011).

Históricamente, la Leishmaniasis en España ha estado geográficamente asociada al litoral mediterráneo, sin embargo, la enfermedad ha ido ganando terreno hasta ocupar casi todo el territorio nacional (excepto las Islas Canarias). Tal es el caso que, en los últimos años, muchas comunidades y ciudades autónomas han registrado algún caso de Leishmaniasis.

Se debe tener en cuenta además la posibilidad de que haya casos importados. Las medidas de prevención van encaminadas al control del vector y de la transmisión e infección en el reservorio animal. En el humano es fundamental evitar la exposición a la picadura y realizar diagnóstico y tratamiento precoces de los casos.

Previamente a 2015 se trataba de una enfermedad considerada de interés endémico regional y sólo algunas CCAA notificaban casos a la RENAVE. Desde su inclusión como EDO se han ido incorporando a su notificación la mayoría de las CCAA (*Centro Nacional de Epidemiolo-*

gía, 2020). Así, LV, LC y LMC se notifican actualmente en nuestro país, aunque estas dos últimas se subestiman. La LC es menos frecuente, y no hay información precisa ya que los casos de LC rara vez se informan. Se estima que estos casos representan solo un tercio del número real de casos (Alvar, 2001; Aliaga et al., 2003; WHO, 2010; Gil-Prieto et al., 2011).

Los focos históricos de Leishmaniasis en España son bien conocidos. Era una enfermedad de alta incidencia; al extremo que había nombres populares para designarla: “la lloseta”, el “mal de la melsa” (Bellido Blasco, 2019). En una monografía de 1942, el Dr. J Boix Barrios presenta la distribución de 113 casos de LV tan solo en la provincia de Castellón (Boix Barrios, 1946).

Distribución temporal y geográfica de casos humanos en España

Durante 2017 y 2018 se notificaron, respectivamente, 420 y 356 casos de Leishmaniasis humana en España. De los casos, el 95,9% fueron confirmados y hubo 23 importados en 2017 y 39 en 2018. El mayor número de casos se notificaron tanto en 2017 como en 2018 en la Comunidad Valenciana, con 151 y 118 casos, respectivamente. Los casos de 2017 y 2018, se han notificado durante todo el año, con máximos en enero, seguido de abril y mayo, y mínimos en agosto y septiembre. No se notificó ningún brote de Leishmaniasis en 2017 ni 2018 (Centro Nacional de Epidemiología, 2020). De los casos importados, la mayoría eran niños menores de 15 años y el mayor número correspondió a LC (87,1%) originarias de Marruecos.

Un ejemplo de lo que pudiera ocurrir en un futuro en otros puntos de España lo tenemos en el reciente foco de Leishmaniasis humana en la Comunidad de Madrid. En la última década, en toda la comunidad de Madrid, no se habían superado los 25 casos ningún año. Sin embargo, se notificaron un total de 691 casos humanos de LV y LC debido a *L. infantum* entre 2010 y 2016, siendo Fuenlabrada la ciudad más afectada con diferencia, donde la incidencia media alcanzó los 45,17 casos/100.000 habitante (Arce et al., 2012; WHO, 2019). Las encuestas entomológicas mostraron a *Ph. perniciosus* como único vector potencial y el xenodiagnóstico directo en liebres (*Lepus granatensis*) y

conejos (*Oryctolagus cuniculus*) del área demostró su papel en la transmisión de parásitos (González *et al.*, 2017). En este brote, solo el 11% de los pacientes presentaron co-infección con VIH. El 40% de los pacientes con LV clásica eran de origen subsahariano occidental (Chappuis *et al.*, 2007; García-Almagro 2005). Los casos mostraron una marcada agrupación geográfica en torno a la zona norte del municipio de Fuenlabrada, en donde los importantes cambios medioambientales coinciden con la génesis del brote, destacando una superpoblación de lepóridos concentrados en un espacio protegido de reciente creación, así como densidades muy elevadas de flebotomos. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha detectado un aumento proporcional de la prevalencia de enfermedad o infección en su reservorio tradicional, el perro (Comunidad de Madrid, 2017).

Casos en Comunitat Valenciana

En el caso concreto de la Comunitat Valenciana, se han declarado 1.242 casos de Leishmaniasis humana en el periodo comprendido entre 1991 y 2018 (*Sistema Básico de Vigilancia Comunitat Valenciana Casos y Tasas*, 2019) (Figura 4), mostrando un aumento sostenido en el tiempo. En la Comunidad Valenciana se han descrito también brotes de Leishmaniasis (Roth-Damas *et al.*, 2017) como el de la localidad de Tous, entre 2012 y 2013, en donde se notificaron un total de 19 casos. En este brote, la edad adulta fue la más afectada (73%) y la forma clínica más frecuente fue la LC (89%). La evolución de los pacientes fue favorable tras el tratamiento físico (31%) o farmacológico (69%). El 37% presentaron algún tipo de lesión residual.

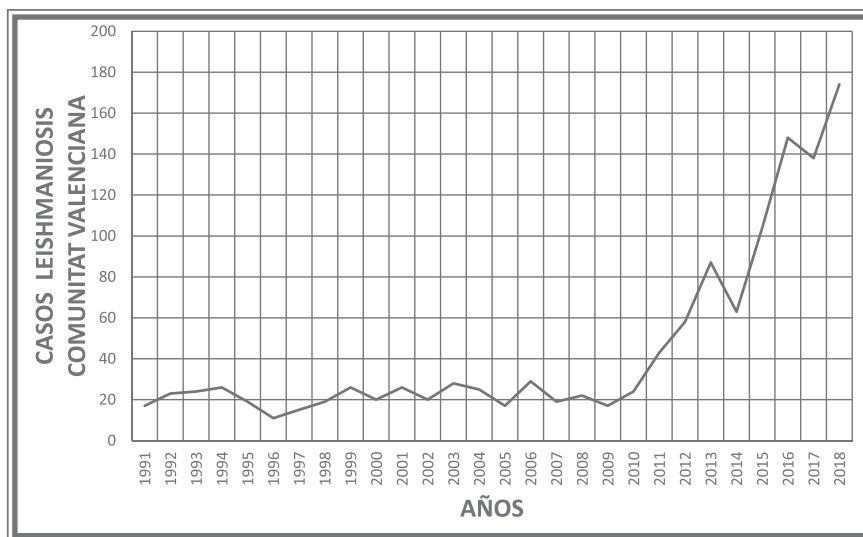


Fig. 4.- Evolución del número de casos de *Leishmaniasis* humana en la Comunitat Valenciana (1991-2018) declaradas en el Sistema Básico de Vigilancia Comunitat Valenciana Casos y Tasas, 2019.

La publicación de Garrido-Jareño *et al.* (2020) realiza un estudio observacional retrospectivo de once años de episodios de LC y LMC en el Hospital Universitario La Fe (Valencia, España), incluyendo un total de 42 pacientes, 30 de ellos hombres y 28 inmunocompetentes. La mayoría de los casos (36/42) del mencionado estudio fueron diagnosticados entre los años 2013-2017. La incidencia de LC y LMC aumentó de 3.6/100.000 (2006–2012) a 13.58/100.000 (2013–2017). La mayoría de los pacientes (37/42) exhibieron LC, en 30 casos como lesiones individuales (30/37). Las lesiones ulcerativas fueron más comunes en pacientes inmunodeprimidos (13/14) que en pacientes inmunocompetentes (20/289). La duración de la presencia de la lesión antes del diagnóstico fue de $7,36 \pm 6,72$ meses en pacientes inmunocompetentes y $8,79 \pm 6,9$ meses en pacientes inmunodeprimidos. La detección de ADN de *Leishmania* (92,3%) fue la técnica diagnóstica más sensible seguida de la tinción de Giemsa (65%) y el examen histopatológico (53,8%). El estudio indica que 12 pacientes tuvieron contacto cercano con perros o vivían cerca de perreras, y 10 de ellos no presentaban condiciones subyacentes. Los fármacos más comunes administrados en monoterapia

fueron glucantime intralesional (21/42) y anfotericina B liposomal (7/42). Todos los pacientes evolucionaron con éxito, sin recaídas.

Leishmaniasis y el cambio climático

La Leishmaniasis se considera una enfermedad fuertemente asociada al cambio climático (*Abanades et al., 2007*). Así, los cambios de temperatura, precipitaciones y humedad pueden tener efectos importantes en los vectores y los reservorios animales, al alterar su distribución e influir en las tasas de supervivencia y el tamaño de la población; las pequeñas fluctuaciones en la temperatura pueden tener un acusado efecto en el ciclo de desarrollo de los promastigotes de *Leishmania* en los flebótomos, y permitir que el parásito se transmita en zonas donde la enfermedad no era previamente endémica. Las sequías, las hambrunas y las inundaciones que se producen como consecuencia del cambio climático pueden llevar a desplazamientos masivos y la migración de personas hacia zonas de transmisión de la enfermedad, y la desnutrición puede debilitar la inmunidad de las poblaciones afectadas.

Su avance hacia el norte de Europa dependerá de los cambios del clima y del uso del suelo. El cambio climático está favoreciendo la dispersión de la enfermedad y se diagnostica Leishmaniasis donde no se reportaba, como consecuencia de una progresiva colonización de los vectores de estas zonas donde antes la climatología les era adversa o existían zonas de montaña que actuaban como barreras naturales. Recientemente, se han elaborado mapas de riesgo para los vectores de la enfermedad, según los escenarios posibles de cambio climático (*ECDC, 2019*). La temperatura influye en la tasa de picadura, la maduración del parásito en el vector y los periodos de diapausa (letargos invernales). Las poblaciones de vectores se han extendido hacia latitudes más al Norte (llegando hasta Alemania) y aumentando el riesgo de que los casos importados produzcan transmisión local en latitudes donde no existía.

El cambio climático, al implicar aumento en la temperatura global, puede facilitar la presencia de vectores en todo el territorio de la península Ibérica, ampliar su periodo de actividad y provocar un aumento considerable de la densidad de sus poblaciones en zonas donde ya están establecidos.

4.2.- Hidatidosis

La Hidatidosis (también llamada Equinococosis) es una zoonosis parasitaria producida por especies del género *Echinococcus* (Cestoda: Cyclophyllidea: Taeniidae), principalmente *E. granulosus*.

Ciclo biológico

La Hidatidosis se transmite a través de un ciclo doméstico mantenido entre perros domésticos y otros cánidos (hospedador definitivo) y animales herbívoros, ovino, vacuno y otros (hospedadores intermedios). Los hospedadores definitivos de *E. granulosus*, pueden albergar miles de formas adultas en el intestino sin mostrar signos de infección. Los huevos del parásito son expulsados por las heces de los perros y otros hospedadores y pueden sobrevivir varios meses en pastos y jardines. El ser humano adquiere la infección al ingerir alimentos, agua o tierra infectados con los huevos del parásito procedentes de las heces del perro, o de forma directa mediante el paso de esas heces a la boca a través de las manos o de objetos contaminados.

Clínica

La enfermedad humana está causada el estadio larvario hidático del cestodo y se caracteriza por la formación de quistes (únicos o múltiples) en los distintos tejidos y órganos. Las cepas de *E. granulosus* varían tanto en su capacidad para adaptarse a diversos hospedadores como en su capacidad infectante para los seres humanos. Tras la ingestión del huevo del parásito, *E. granulosus* produce uno o más quistes hidatídicos localizados a menudo en el hígado y los pulmones, y, con menor frecuencia en los huesos, los riñones, el bazo, los músculos, el sistema nervioso central y los ojos.

El periodo asintomático de incubación puede durar muchos años, hasta que los quistes hidatídicos alcanzan un tamaño que oca-

siona signos clínicos. Sin embargo, a cerca de la mitad de los pacientes que toman un tratamiento farmacológico, este se les prescribe en los primeros años posteriores a la infección. La localización hepática de las hidátides suele causar dolor abdominal, náuseas y vómitos. Cuando los pulmones son afectados, los signos clínicos son tos crónica, dolor torácico y disnea. Pueden aparecer también otros signos en función de la localización de los quistes hidatídicos y de la presión que ejercen sobre los tejidos circundantes. Algunos signos inespecíficos son anorexia, pérdida de peso y debilidad (OMS, 2021).

Hidatidosis e inmunosupresión

Se ha notificado casos de progresión rápida Hidatidosis quística después de trasplantes (Wołyńiec *et al.*, 2018).

Tratamiento

El tratamiento de la Hidatidosis quística suele ser caro y complicado y en ocasiones requiere una intervención quirúrgica de envergadura y/o una terapia farmacológica prolongada. Hay cuatro opciones terapéuticas para la Hidatidosis (WHO, 2021):

- el drenaje percutáneo de los quistes hidatídicos con la técnica denominada PAIR (punción, aspiración, inyección y reaspiración);
- la intervención quirúrgica;
- el tratamiento farmacológico;
- y la actitud expectante.

La elección debe basarse principalmente en las imágenes ecográficas del quiste y depende de la fase específica en que se encuentre, de la infraestructura sanitaria y de los recursos humanos disponibles.

El tratamiento con albendazol se realiza con una dosis de 10 mg/g de peso/día, en 2 tomas diarias luego del almuerzo y la cena (rico en grasas), por 3 ciclos de 30 días cada uno sin interrupciones. Puede

asociarse a inhibidores H1 u omeprazol mientras dure el tratamiento. La dosis máxima diaria de albendazol en los niños (de hasta 40 kg) es de 400 mg y en los adultos es de hasta 800 mg. Previo al tratamiento farmacológico y cada 30 días después de iniciar cada ciclo se realizará evaluación con exámenes a cada paciente, los que incluirán hemograma completo, perfil hepático y creatinina. Los ciclos son continuados sin interrupción, excepto si se da intolerancia y/o alteración de los exámenes de laboratorio. En estos casos se interrumpe el tratamiento por 15 días y se repiten los análisis. Si se normalizan los valores alterados, se reinicia el tratamiento. Si persisten los efectos adversos, se suspende el uso de albendazol. No debe usarse el albendazol en caso de embarazo o lactancia, epilepsia, hepatopatía crónica, hipersensibilidad a alguno de sus componentes y en niños menores de 2 años por su toxicidad. Los efectos adversos del albendazol incluyen disminución de leucocitos o elevación de transaminasas y/o bilirrubina. Estas alteraciones durante el tratamiento implican la suspensión del mismo (Pinto, 2017).

Control

La Hidatidosis es una enfermedad cuyas medidas de control están basadas en actividades y/o programas de control y erradicación en animales.

Situación epidemiológica

En España, en el año 2017 se declararon 84 casos de Hidatidosis. En 2018, se notificaron 69 casos. También se declararon 2 casos importados en 2017 de los que no se informó el país de origen de la enfermedad y 8 en 2018 de los que se conoce el país en 4 casos (Argelia, Armenia, Marruecos y Rumania). La incidencia fue inferior a la notificada para los años anteriores. La incidencia siempre fue superior en hombres. Todos los casos notificados fueron confirmados.

En 2017 y 2018, 9 CCAA notificaron casos, entre las que se encuentra la Comunitat Valenciana. Las CCAA que presentaron las tasas de incidencia más altas en 2017 fueron: Navarra, Castilla La Mancha, y Aragón. En 2018 fueron las CCAA de Extremadura, Castilla y León y Castilla La Mancha.

En España el principal ciclo de transmisión es un ciclo doméstico entre ganado ovino, perro y humano. Por esta razón es más frecuente en regiones con alta producción ganadera. En los años 80 se pusieron en marcha con éxito programas de control y erradicación de Hidatidosis en diferentes CCAA, logrando un descenso de la incidencia en animales y humanos. Estos programas se basaban fundamentalmente en: desparasitación y control de perros, control de vísceras en mataderos y de cadáveres en el campo, así como información sanitaria tanto a profesionales como a la población (*Centro Nacional de Epidemiología, 2020*).

Dentro de las enfermedades zoonóticas/epizoonóticas detectadas en animales sacrificados por decomisos totales y parciales en la Comunitat Valenciana en 2015, destaca la parasitosis por *E. granulosus* como la segunda enfermedad más prevalente en animales, concretamente en bovinos (*Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 2015*). Así mismo, en la Comunitat Valenciana, se declararon 866 casos de Hidatidosis humana en el periodo comprendido entre 1991 y 2018 en el Sistema Básico de Vigilancia Comunitat Valenciana, Casos y Tasas (2019) (*Figura 5*).



Fig. 5.- Evolución del número de casos de Hidatidosis humana en la Comunitat Valenciana (1991-2018) declaradas en el Sistema Básico de Vigilancia Comunitat Valenciana Casos y Tasas, 2019.

Hidatidosis y cambio climático

Estudios sobre aparición/reemergencia de la Equinococosis sugieren que el cambio climático también puede tener un impacto sobre las cestodiasis (Mas-Coma et al., 2008). *Echinococcus multilocularis*, agente causal de la equinococosis alveolar, tiene una larva adaptada a pequeños roedores (generalmente Arvicolidae), y zorros y coyotes como hospedadores definitivos principales. Esta la enfermedad solo ocurre en el hemisferio norte y ha recibido una atención considerable debido a su patogenicidad severa en humanos. Los parámetros ambientales actúan sobre dos aspectos: suficiente humedad del suelo, aumentando la supervivencia del huevo en el medio ambiente, y ciertos tipos de vegetación que proporcionan el hábitat para grandes densidades de especies de roedores adecuadas. Alteraciones antropogénicas del paisaje e introducciones accidentales del parásito o nuevos hospedadores juegan un papel clave. La influencia del paisaje es evidente, aunque el impacto de los parámetros individuales del paisaje parece variar entre las regiones. Zonas con grandes pastos y prados muestran una prevalencia más baja que las áreas con paisajes más fragmentados dominados por la producción de cultivos (Mas-Coma et al., 2008). Las variables climáticas actúan sobre la supervivencia de los huevos en el medio ambiente, la abundancia de las especies hospedadoras está controlada por distintos factores del paisaje y por el comportamiento humano. Los huevos de *E. multilocularis* sobreviven durante 478 días en condiciones del 95% de humedad relativa (HR) y 4 °C, pero solo 24 h con 27% RH y 25 °C. Esto explica la distribución geográfica restringida de esta especie de cestodo, en contraste con la distribución mundial de *E. granulosus*, cuyos huevos permanecen viables durante meses y soportan temperaturas de -30 °C a + 30 °C. El cambio climático, incluidos los cambios de temperatura, precipitación, lluvia, humedad del suelo, sequedad o desecación, por lo tanto, puede influir tanto en la infección como en la distribución a través de modificaciones de las condiciones del clima local (p. ej., humedad) o del paisaje (p. ej. praderas, pastos) (Mas-Coma et al., 2008).

4.3.- Toxoplasmosis

La Toxoplasmosis es una enfermedad infecciosa sistémica causada por *Toxoplasma gondii*, protozoo intracelular obligado, perteneciente al Phylum Apicomplexa, familia Sarcocystidae, clase Sporozoa.

Ciclo biológico

Su ciclo de vida incluye una fase intestinal (sexual) en gatos y otros felinos, y una fase extraintestinal (asexual) en felinos y no felinos. Esta fase extraintestinal se puede presentar en el humano y en otras especies de vertebrados de sangre caliente. Las personas se pueden infectar mediante la ingestión de carne o vísceras crudas o poco cocidas que contengan quistes con bradizoitos o pseudoquistes con taquizoitos y por la ingestión de ooquistes con esporozoitos procedentes de heces de gatos infectados.

Clínica

La infección aguda en personas inmunocompetentes suele ser asintomática. La importancia de la enfermedad radica en dos situaciones concretas: la afectación fetal por la primoinfección de la mujer embarazada (Toxoplasmosis congénita) y la reactivación de la forma latente en los individuos inmunodeprimidos (importante en VIH).

Toxoplasmosis congénita

La Toxoplasmosis congénita tiene una presentación clínica distinta en función del periodo de la gestación en el que se produce la infección, siendo la gravedad del cuadro clínico y de las secuelas inversamente proporcionales al tiempo de embarazo. La Toxoplasmosis congénita incluye desde casos asintomáticos hasta casos graves con la tétrada de Sabin (coriorretinitis, hidrocefalia, calcificaciones y retardo psicomotor) a un cuadro visceral (hepatoesplenomegalia, ictericia),

sepsis o totalmente inespecífico. La toxoplasmosis también puede causar enfermedades oculares y es una de las causas más frecuentes de uveítis. La infección a menudo no se identifica al nacer, pero ocurre en el 20-80% de las personas infectadas en la edad adulta. La enfermedad de los ojos puede reactivar meses o años después, causando daño progresivo a la retina e incluso conduciendo a la ceguera (WHO, 2021).

Toxoplasmosis en individuos inmunocomprometidos

La Toxoplasmosis primaria es asintomática en la mayoría (80%) de los hospedadores sanos y a menudo persiste durante toda la vida con el establecimiento de quistes en los tejidos del hospedador que inducen inmunidad protectora (no esterilizante) en pacientes normales. En contraste con el curso favorable de la Toxoplasmosis en casi todos los individuos inmunocompetentes, la enfermedad puede ser potencialmente mortal en aquellos que están inmunodeprimidos. En estos individuos, la Toxoplasmosis casi siempre ocurre como resultado de la reactivación de una infección crónica. El SNC se ve más comúnmente afectado. La presentación clínica de la encefalitis toxoplásmica varía desde un proceso gradual subagudo que evoluciona durante semanas hasta un estado confusional agudo, con o sin déficits neurológicos focales, que evoluciona a lo largo de días. Las manifestaciones clínicas incluyen cambios en el estado mental, convulsiones, déficits motores focales, alteraciones de los nervios craneales, anomalías sensoriales, signos cerebelosos, trastornos del movimiento y hallazgos neuropsiquiátricos. Los signos meníngeos son raros. Los síntomas y signos constitucionales como fiebre y malestar pueden variar. Los hallazgos neurológicos focales más típicos son la hemiparesia y las alteraciones del habla. El diagnóstico diferencial de las lesiones por encefalitis toxoplásmica incluye linfoma del SNC, leucoencefalopatía multifocal progresiva, ventriculitis por citomegalovirus y encefalitis, lesiones focales causadas por otros organismos como *Cryptococcus*.

La Toxoplasmosis en pacientes inmunodeprimidos también puede presentarse como coriorretinitis, neumonitis o afectación multiorgánica con insuficiencia respiratoria aguda y anomalías hemodinámicas similares al choque séptico. La neumonía por *toxoplasma* parece ser más frecuente en receptores de trasplantes de médula ósea y en pacientes con sida (Montoya & Liesenfeld, 2004).

La Toxoplasmosis es una infección devastadora y, a menudo, mortal en los receptores de trasplantes. La Toxoplasmosis se reconoce cada vez más entre los receptores de trasplantes debido al aumento mundial de los trasplantes. Entre los receptores de trasplantes de órganos sólidos, el mayor riesgo de infección clínicamente significativa se observa en los receptores de trasplante que son *toxoplasma* seronegativos y que reciben órganos de donantes seropositivos. Debido a su predilección por el músculo cardíaco, la Toxoplasmosis pos-trasplante temprana ocurre con mayor frecuencia en los receptores de trasplante de corazón, a menos que reciban profilaxis. No obstante, un aumento en el número de casos de Toxoplasmosis derivada de donantes entre los receptores de trasplantes no cardíacos, recomienda el cribado y la profilaxis universales en todos los casos de donantes positivos y receptores negativos, independientemente del tipo de órgano trasplantado (Ramanan et al., 2020).

Situación epidemiológica

Solamente la Toxoplasmosis congénita es EDO. En España, en 2017 se notificaron 5 casos de Toxoplasmosis congénita confirmados, y en 2018 sólo 2 casos. Ninguno fue importado. En 2017 se notificaron casos en Cataluña, la Comunidad Valenciana y Galicia. En 2018 se notificaron casos en Aragón y Cataluña (Centro Nacional de Epidemiología, 2020). En el caso concreto de la Comunitat Valenciana, se declararon 3 casos de Toxoplasmosis congénita entre 2015 y 2018 (Sistema Básico de Vigilancia Comunitat Valenciana Casos y Tasas, 2019).

Prevención

Las medidas preventivas dirigidas al hospedador definitivo buscan minimizar su contacto con *T. gondii*, para lo cual es recomendable suministrar a los gatos domésticos solamente alimentos procesados y evitar que salgan de cacería.

En términos generales, para prevenir la Toxoplasmosis humana se recomienda evitar el consumo de carne de mamíferos y aves cruda o con cocción deficiente; así mismo, los productos cárnicos crudos

procedentes de estas especies animales deben manipularse con guantes. Se deben lavar las frutas, verduras y demás alimentos destinados a consumo sin cocción con abundante agua y soluciones desinfectantes apropiadas. Las personas de los grupos de riesgo deben utilizar guantes para manipular las cajas donde duermen y defecan los gatos, de igual manera está indicado en ellas el uso de guantes para las labores de jardinería. Finalmente, el control prenatal oportuno y de calidad constituye una de las estrategias más eficaces para reducir los casos de toxoplasmosis congénita.

4.4.- Triquinosis

La Triquinosis (también denominada Triquinelosis) es una enfermedad parasitaria que afecta a humanos, mamíferos silvestres y domésticos, producida por diversas especies del género *Trichinella* (Nematoda: Adenophorea: Trichinellidae). Las especies de este género presentan un ciclo autoheteroxeno, en el estadio adulto son parásitos intestinales y en estadio larvario invaden el tejido muscular de los mamíferos susceptibles. Se distinguen 5 especies encapsuladas y 3 especies no encapsuladas. En la Península Ibérica, se han aislado dos especies, *Trichinella spiralis* y *Trichinella britovi*. Además, en 2014 se detectó por primera vez en España *Trichinella pseudoespiralis*.

Clínica

La manifestación clínica en el ser humano es variable, presentándose desde una infestación asintomática hasta una enfermedad grave y mortal. Los primeros síntomas, son debidos a la presencia de los nematodos en el intestino delgado, pudiendo manifestar un cuadro de gastroenteritis con dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarreas. Los síntomas sistémicos, una vez que las larvas atraviesan la pared del intestino, producen aparición repentina de molestias y dolores musculares, el edema de los párpados superiores y fiebre.

La principal fuente de infección para los humanos es la carne y los productos cárnicos crudos o insuficientemente cocinados procedentes de jabalí o cerdo infectado. Hay otros animales que pueden actuar como reservorios de la enfermedad, como perros, gatos, ratas, caballos y animales salvajes como zorros, lobos, osos, etc.

Cabe destacar que la Triquinosis es una enfermedad parasitaria de control obligatorio por normativa europea. El Reglamento de Ejecución (UE) 2015/1375 de la Comisión de 10 de agosto de 2015 por el que se establecen normas específicas para los controles oficiales de la presencia de triquinas en la carne establece requisitos concretos para prevenir la enfermedad humana provocada por el consumo de carne infectada por triquinas.

De acuerdo con lo establecido en dicha norma, se ha elaborado el Plan Nacional de Contingencia Frente a triquina, que tiene por objeto establecer un protocolo de actuación nacional que contemple las medidas en caso de sospecha o detección de triquina en animales o en carnes. Asimismo, recoge aspectos relacionados con la enfermedad en los humanos desde el punto de vista epidemiológico al objeto de determinar el origen de la infección y para evitar nuevos casos (AESAN, 2021).

A nivel nacional, el Real Decreto 640/2006, de 26 de mayo, por el que se regulan determinadas condiciones de aplicación de las disposiciones comunitarias en materia de higiene, de la producción y comercialización de los productos alimenticios, establece requisitos relativos al análisis de triquina en las pequeñas cesiones de piezas de caza y en las matanzas domiciliarias de cerdos y équidos (AESAN, 2021).

Por otro lado, la Comisión Institucional de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición aprobó el 19 de diciembre de 2019 un procedimiento para la coordinación de los laboratorios designados para control oficial de triquina conforme al reglamento (UE) 2017/625, relativo a los controles oficiales y otras actividades oficiales, que tiene el objetivo de facilitar la actuación de los laboratorios y potenciar la coordinación entre todas las CCAA (AESAN, 2021).

Situación epidemiológica

La Triquinelosis es una enfermedad humana rara pero grave que todavía está presente en número reducido en algunos de los estados miembros de la EU. La notificación de infecciones por *Trichinella* en humanos es obligatoria en todos los Estados Miembros de la UE, Islandia, Noruega y Suiza, excepto en Bélgica, Francia y el Reino Unido, donde los sistemas de vigilancia son voluntarios. En 2019, se notificaron en la UE 96 casos confirmados de Triquinosis en humanos. La tasa de notificación de la UE aumentó a 0,02 casos por 100.000 habitantes, en comparación a la tasa notificada en 2018 (0,01) pero en general fue baja. El incremento se debió principalmente al aumento del número de casos confirmados en tres estados miembros (Bulgaria, Italia y España). Bulgaria notificó la tasa de notificación más alta de la UE (0,79 casos por 100.000 habitantes). A pesar del aumento en 2019, la tendencia en el número de casos confirmados de Triquinelosis en la UE/EEE disminuyó significativamente en el período 2015-2019.

El número de brotes de Triquinelosis transmitida por alimentos notificados fue de 5, en comparación con 10 en 2018, con 44 casos, 12 personas hospitalizadas y ninguna muerte. La mayoría de los brotes fueron causados por carne de cerdo y productos derivados, como en años anteriores. *T. spiralis* fue la única especie que se informó en casos humanos confirmados. Las especies notificadas a la *European Food Safety Authority* fueron *T. spiralis* en la carne de cerdo y sus productos en un brote transmitido por alimentos en Croacia y uno en Rumania y *T. britovi* en otro brote de origen alimentario en Italia. En 2019, no se notificó infección por *Trichinella* en los cerdos de engorde analizados (72,8 millones) y cerdos reproductores (0,76 millones) mantenidos en condiciones de alojamiento controladas, lo que confirma que las condiciones agrícolas son el factor clave para prevenir la infección por esta zoonosis. En cerdos no mantenidos en condiciones controladas de alojamiento, dieron positivo a triquina el 0,0016% de los cerdos de engorde (218 cerdos de 139,6 millones) y el 0,00001% de cerdos reproductores (1 de 5,6 millones). España albergó la mayoría de estos cerdos positivos, seguida de Rumanía, Polonia, Croacia, Bulgaria. y Francia. Al igual que durante el periodo 2014-2018, estas infecciones por *Trichinella* se produjeron en pastos al aire libre y en cerdos criados en regiones rurales de la UE.

Respecto a los animales silvestres, durante el periodo 2015-2019, la prevalencia notificada de jabalíes positivos a *Trichinella* fluctuó de un año a otro, sin exceder el 0,09%. En 2019, la proporción de zorros rojos positivos para *Trichinella* (animales indicadores) fue del 1,3%.

El número de casos notificados de Triquinosis en España en 2017 y 2018 fue inferior respecto al notificado en los dos últimos años. Esta enfermedad, en los últimos años, se asoció a brotes causados por el consumo de carne de jabalí, cerdo o ambas, habitualmente procedente de monterías o matanzas caseras sin control. En el año 2017 se notificaron 5 casos de Triquinosis confirmados, 2 autóctonos y 3 importados. Concretamente, Cataluña declaró un brote con 2 casos autóctonos en Castilla-La Mancha por consumo de carne de caza en diferentes preparaciones. De los 3 casos importados, Aragón notificó 2 casos que correspondieron a un brote, por consumo en el ámbito familiar de carne de cerdo sin control veterinario infestada con triquina procedente de Rumania. En 2018 se notificaron 3 casos de Triquinosis, 2 casos autóctonos confirmados y 1 caso importado probable. Así, Cataluña y País Vasco declararon un caso autóctono cada una. Además, Cataluña notificó un caso importado de Argentina (*Centro Nacional de Epidemiología, 2020*). En total en España en 2019 se notificaron 11 casos confirmados de Triquinosis en humanos (*AECOSAN, 2021*). En la Comunitat Valenciana, se declararon 25 casos de Triquinosis humana en el periodo comprendido entre 1991 y 2018 en el Sistema Básico de Vigilancia Comunitat Valenciana, Casos y Tasas (2019) (*Figura 6*).

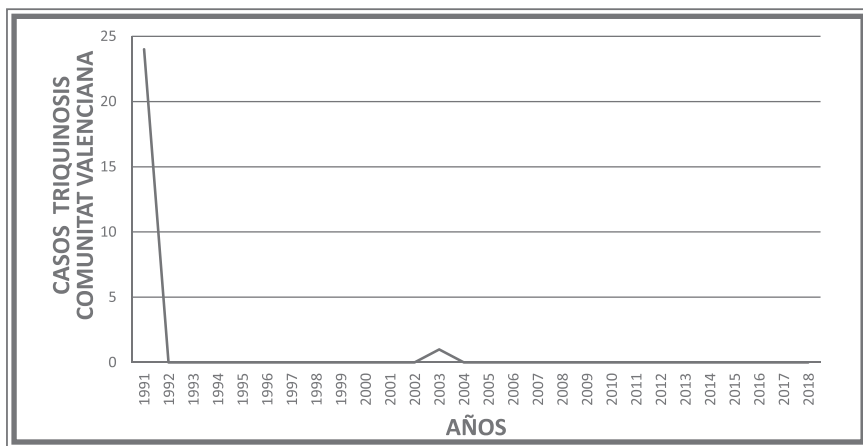


Fig. 6.- Evolución del número de casos de Triquinosis humana en la Comunitat Valenciana (1991-2018) declaradas en el Sistema Básico de Vigilancia Comunitat Valenciana Casos y Tasas, 2019.

Prevención

La gran mayoría de los brotes de Triquinelosis están asociados al consumo de jabalíes cazados para autoconsumo y cerdos sacrificados en matanzas domiciliarias que no han sido sometidos a un análisis de triquina. Las principales medidas adicionales a esta, que podemos tomar en casa para prevenir la Triquinelosis son (AECOSAN, 2021):

- Cocinar bien la carne a 70°C al menos 2 minutos de forma que se alcance esta temperatura en todo el producto de forma homogénea.

- La salazón, el ahumado y la desecación no son eficaces para la eliminación de triquina por lo que, en este caso, los jamones, los salchichones y otros productos curados elaborados con carne de jabalí o cerdo sin control veterinario son posibles transmisores de esta enfermedad, si el animal estaba parasitado.

- La congelación de la carne tampoco es un método seguro para prevenir esta enfermedad, por lo que se recomienda consumir la carne de cerdo o jabalí bien cocinada. Aunque la congelación de la carne en determinadas condiciones puede matar todos los parásitos, algunas especies de *Trichinella* que afectan a los animales de caza y los caballos son resistentes incluso cuando se congela siguiendo las combinaciones recomendadas de tiempo y temperatura. Además, la congelación a nivel doméstico no garantiza que se alcancen las temperaturas necesarias.

5.- Strongyloidiasis

La estrongiloidiasis es una infección parasitaria crónica de los seres humanos causada por *Strongyloides stercoralis* (Nematoda: Secernentea: Strongylidae). Esta especie es un parásito facultativo capaz de desarrollarse con alternancia de vida libre y vida parasitaria. El parasitismo en humanos es ejercido por la hembra dentro de la mucosa intestinal en ausencia del macho y se reproduce por un proceso de partenogénesis. La transmisión ocurre principalmente en regiones tropicales y subtropicales, pero también en países con climas templados. La infección se adquiere por contacto directo con suelo contaminado durante actividades agrícolas, domésticas y recreativas. Al igual que otras helmintiasis transmitidas por el suelo, el riesgo de infección está asociado con la higiene, lo que hace que los niños sean especialmente vulnerables a la infección.

La Strongiloidiasis suele infradiagnosticarse porque muchos casos son asintomáticos; además, los métodos de diagnóstico carecen de sensibilidad.

Si la terapia adecuada, la infección no se resuelve y puede persistir de por vida.

La infección puede ser grave e incluso potencialmente mortal en casos de inmunodeficiencia. No hay estrategias de salud pública para el control de la enfermedad activas a nivel mundial.

Ciclo biológico

La Strongiloidiasis se transmite a través de la penetración directa de larvas infecciosas en la piel humana cuando entran en contacto con

el suelo; caminar descalzo es, por tanto, un factor de riesgo importante para contraer la infección. Las larvas penetran en el hospedador humano y llegan al intestino donde maduran hasta convertirse en adultos y producen huevos; los huevos eclosionan en la luz intestinal y producen larvas que se evacúan en las heces. La peculiaridad de este helminto es que algunas larvas no se excretan sino que vuelven a invadir el intestino o la piel perianal para perpetuar la infección (“ciclo de autoinfección”) (WHO, 2021).

Clínica

La Strongiloidiasis puede causar síntomas intermitentes que afectan principalmente al intestino (dolor abdominal y diarrea intermitente o persistente), los pulmones (tos, bronquitis crónica) o la piel (prurito, urticaria). Los casos asintomáticos pueden albergar los parásitos durante años sin darse cuenta de la infección.

Strongyloidiasis en individuos inmunocomprometidos

Aunque la Strongiloidiasis suele tener manifestaciones leves, la infección puede ser grave y potencialmente mortal en casos de inmunodeficiencia. Por este motivo es de suma importancia sospechar, diagnosticar y tratar la infección. Así, en casos de inmunosupresión resultante de enfermedades como el SIDA, el linfoma y la leucemia o en casos con un uso continuo de corticosteroides la enfermedad puede presentarse como un “síndrome de hiperinfección” grave y mortal. El síndrome de hiperinfección (SHI) es una presentación grave de Strongyloidiasis diseminada observada en pacientes inmunodeprimidos. Los síntomas del SHI son fiebre, astenia, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, diarrea, hemorragia digestiva, hematuria, disnea, tos o hemoptisis. Hay neumonitis intersticial pulmonar progresiva con hemorragia alveolar e insuficiencia respiratoria. El SHI facilita la translocación de enterobacterias, por lo que la sepsis por bacilos gramnegativos es una complicación frecuente que empeora el pronóstico. La ivermectina es el fármaco de elección en la enfermedad diseminada y el SHI. La mortalidad en pacientes con SHI oscila entre el 80 y el 90% (Wołyńiec *et al.*, 2018).

- Situación epidemiológica

La revisión de *Barroso et al. (2019)* incluye 36 estudios con un total de 1083 pacientes con Strongiloidiasis endémica en España. La edad promedio de los casos descritos fue de 68,35 años, con un rango de 17 a 100 años. El 82,9% de los pacientes en los que se informó el género eran hombres, y la mayoría de ellos tenían dedicación actual o pasada en la agricultura. La provincia en la que se describieron la mayoría de los casos fue Valencia, con 1049 personas diagnosticadas. Alicante tenía 13 y Murcia 5, y finalmente describió casos en provincias de clima oceánico costero con abundantes precipitaciones la mayor parte del año y temperaturas inferiores a 22 ° C (Cantabria, Asturias y Pontevedra) (*Barroso et al., 2019*). En cuanto al número de casos diagnosticados por año, se observa una tendencia decreciente desde el comienzo de esta década. El año con mayor número de casos diagnosticados fue 2003, con 82 pacientes. Desde 2011, no se han reportado más de 10 casos anualmente (*Barroso et al., 2019*).

La técnica que condujo al diagnóstico de Strongiloidiasis se describió en 743 pacientes de veintiséis artículos diferentes. En algunos casos, se utilizaron diferentes técnicas para el mismo diagnóstico. En 692 pacientes (93,1%), la técnica utilizada para el diagnóstico definitivo de Strongiloidiasis fue el examen de heces frescas, el cultivo fecal específico, la prueba de Baermann, la técnica de Ritchie o la técnica de Harada Mori. En 39 pacientes (5,2%) el diagnóstico se realizó mediante el examen de esputo o lavado broncoalveolar. En 6 casos (0,8%) el diagnóstico se realizó mediante técnicas serológicas y en otros 6 casos (0,8%) el diagnóstico se realizó mediante análisis histopatológico (*Barroso et al., 2019*).

En 26 de los 37 pacientes descritos individualmente, se informaron comorbilidades. De ellas, las más frecuentes fueron las enfermedades que asocian el uso de corticosteroides como: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma y enfermedades inflamatorias del intestino o afecciones inmunosupresoras debido a infección avanzada por VIH (etapa de SIDA) o tumores malignos (*Barroso et al., 2019*). Cabe señalar que se ha descrito casos de hiperinfección por Strongiloidiasis en el contexto del uso de corticosteroides como terapia con COVID-19

y llaman la atención sobre la necesidad de abordar el riesgo de síndrome de hiperinfección por Strongiloidiasis iatrogénica (*De Wilton et al., 2021*).

En general, el 70,3% de estos pacientes tenían al menos una comorbilidad. En pacientes en los que se informaron resultados de análisis de sangre, 41 de los 50 (82%) exhibieron eosinofilia. La mediana del recuento de eosinófilos en pacientes con eosinofilia fue de 4.057 eosinófilos/mm³ (*Barroso et al., 2019*).

La prevalencia de la Strongiloidiasis puede estar subestimada en muchos países. Con los datos proporcionados por la revisión de *Barroso et al. (2019)*, es probable que la subestimación haya sido una realidad durante las últimas cinco décadas en España. La causa principal sería la falta de sospecha clínica. Pero también los síntomas sutiles, la persistencia de infección durante décadas en los hospedadores no tratados y la ausencia de una prueba diagnóstica de elección con alta sensibilidad y especificidad contribuirían en última instancia (*Barroso et al., 2019*).

Un hallazgo importante del trabajo de *Barroso et al. (2019)* es que casi el 97% de todas las infecciones publicadas ocurrieron en la provincia de Valencia. Este hecho puede responder a varias razones. En primer lugar, el área tiene la combinación perfecta de temperatura y humedad, la población expuesta a *S. stercoralis* por razones ocupacionales, como los productores de arroz o los limpiadores de zanjas de riego (actividades que se llevaban a cabo característicamente descalzo) y los factores de higiene de las zonas rurales durante la década de 1960 (falta de agua potable e inodoros en algunas casas). Es de destacar que no se han reportado casos de Strongiloidiasis en otras áreas con una climatología similar y una población igualmente dedicada al cultivo de arrozales, como el Delta del Ebro en la provincia de Tarragona. Consideramos altamente probable que haya habido transmisión en otras áreas fuera de las descritas. En segundo lugar, los profesionales de la salud en el área de Valencia probablemente tenían una mayor conciencia de la infección, con una mayor sospecha y, por lo tanto, un mayor número de diagnósticos (*Barroso et al., 2019*).

Dadas las características conocidas de la enfermedad, el contagio probablemente tuvo lugar décadas antes del diagnóstico, coinci-

diendo con el período de posguerra donde las condiciones higiénicas y la infraestructura se vieron afectadas. Por un lado, los factores de mención inevitable que afectan directamente la transmisión de este helminto son la mejora de las condiciones higiénicas y la mecanización del trabajo agrícola. Por otro lado, el aumento de la conciencia de los trabajadores de la salud, especialmente de las comunidades más afectadas, puede haber llevado al diagnóstico de nuevos casos en los últimos años (*Barroso et al., 2019*).

En cuanto a las técnicas de diagnóstico utilizadas, existe una gran heterogeneidad entre los diferentes estudios. La sensibilidad de las técnicas basadas en microscopía no es lo suficientemente buena, particularmente en infecciones crónicas. La serología es una herramienta útil, pero podría sobrestimar la prevalencia de la enfermedad debido a la reactividad cruzada con otras infecciones por nematodos y su dificultad para distinguir infecciones recientes y pasadas (y curadas). Sin embargo, las pruebas serológicas actuales son lo suficientemente específicas y se puede observar negativización o una disminución en los títulos entre 6 y 12 meses después del tratamiento, lo que hace que esta herramienta sea muy útil (*Barroso et al., 2019*).

Todavía hay nuevos diagnósticos de casos autóctonos de Strongiloidiasis en España cada año, especialmente como riesgo laboral en una región española específica. Aunque el número de diagnósticos es mucho menor que en la última década, es muy probable que la infección permanezca sin diagnosticar debido a la baja sospecha clínica entre la población española sin antecedentes de viajes recientes. Los estudios epidemiológicos en áreas de riesgo basadas en técnicas serológicas podrían proporcionar más información sobre la situación real de los casos autóctonos de Strongiloidiasis en España (*Barroso et al., 2019*).

6.- Conclusiones

Los patógenos emergentes y reemergentes se presentan como un gran desafío para la medicina humana y veterinaria. En relación a las enfermedades importadas, la reactivación de las enfermedades parasitarias es posible principalmente en inmigrantes y pacientes que han visitado los trópicos y subtropicos antes de recibir tratamiento inmunosupresor. No obstante, recordemos la presencia de enfermedades parasitarias autóctonas como la Leishmaniasis o la Strongyloidiasis que están asociadas a un riesgo real en nuestro entorno en pacientes inmunodeprimidos.

La actual crisis sanitaria de COVID-19 sirve para resaltar el riesgo de usar corticosteroides sistémicos y, en menor grado, otras terapias inmunosupresoras, en poblaciones con riesgo significativo de parasitosis oportunistas subyacentes.

La actividad humana ha alterado significativamente tres cuartas partes de la superficie terrestre emergida y dos tercios de los océanos, y ha determinado el nacimiento de una nueva era llamada “Antropoceno” (WWF, 2020). Los humanos han modificado su entorno desde sus primeros orígenes, pero la magnitud del impacto humano ha incrementado exponencialmente con efectos acumulativos. Las consecuencias plantean preocupaciones críticas sobre nuestra capacidad para hacer frente a los desafíos que nos imponemos como resultado de nuestra propia innovación (Gluckman *et al.*, 2020).

Es difícil intentar predecir el futuro, pero el cambio climático y global apuntan a escenarios futuros de desestabilización sanitaria en nuestro medio, indicándonos el riesgo de aparecer futuras crisis sanitarias infecciosas a lo largo de este siglo y por tanto la necesidad de implementar las medidas de control necesarias para evitarlas.

Nada en el mundo de los seres vivos está fijo de forma permanente

Ratas, piojos e historia – Hans Zinnser, 1935

Muchas gracias por su atención.

7.- Referencias

AECOSAN, 2021.- Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición.
https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/subdetalle/triquina.htm

AESAN, 2021.- Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición.
http://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/home/aecosan_inicio.htm

Aliaga L, et al. 2003.- Localized mucosal leishmaniasis due to *Leishmania (Leishmania) infantum*: clinical and microbiologic findings in 31 patients. *Medicine*, 82:147-158.

Alonso F, Gimenez Font P, Manchon M, Ruiz de Ybanez R, Segovia M, Berriatua E, 2010.- Geographical variation and factors associated to seroprevalence of canine leishmaniosis in an endemic Mediterranean area. *Zoonoses Public Health*, 57:318-328.

Alonso P, Engels D, Reeder J, 2017.- Renewed push to strengthen vector control globally. *Lancet*, 389: 2270-2271.

Alvar J, 1997.- Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clin Microbiol Rev*, 10: 298-319.

Alvar J, 2001.- Lab. Las leishmaniasis. de la biología al control. InterVet S.A.; 2a ed. 236 págs.

Alvar J, et al. 2008.- The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin Microbiol Rev*, 21: 334-359.

Amorós I, Alonso JL, Cuesta G, 2010.- *Cryptosporidium* oocysts and *Giardia* cysts on salad products irrigated with contaminated water. *J Food Prot*, 73: 1138-1140.

Amorós I, Moreno Y, Reyes M, Moreno-Mesonero L, Alonso JL, 2016.- Prevalence of *Cryptosporidium* oocysts and *Giardia* cysts in raw and treated sewage sludges, *Environmental Technology*, 37: 2898-2904.

Aranda C, Eritja R, Roiz D, 2006.- First record and establishment of the mosquito *Aedes albopictus* in Spain. *Med Vet Entomol*, 20:150-152.

Aranda C, Martínez MJ, Montalvo T, Eritja R, Naveiro-Castillejos J, Herreros E, Marqués E, Escosa R, Corbella I, Bigas E, Picart L, Jané M, Barrabeig I, Torner N, Talavera S, Vázquez A, Sánchez-Seco MP, Busquets N, 2018.- *Arbovirus surveillance: first dengue virus detection in local Aedes albopictus mosquitoes in Europe, Catalonia, Spain, 2015*. Euro Surveill, 23: 1700837.

Aransay AM, Testa JM, Morillas-Marquez F, Lucientes J, Ready PD, 2004.- *Distribution of sandfly species in relation to canine leishmaniasis from the Ebro Valley to Valencia, northeastern Spain*. Parasitol Res, 94:416-420.

Arce A, et al., 2013.- *Re-emergence of leishmaniasis in Spain: community outbreak in Madrid, Spain, 2009 to 2012*. Euro Surveill, 25: 20546.

Arnedo Pena A, et al., 1994.- *Leishmaniasis en Castellón: estudio epidemiológico de los casos, el vector y el reservorio canino*. Rev Sanid Hig Publica, 68: 481-491.

Bargues MD, Latorre JM, Morchon R, Simon F, Escosa R, Aranda C, Sainz S, Fuentes MV, Mas-Coma S, 2006.- *RDNA sequences of Anopheles species from the Iberian Peninsula and an evaluation of the 18S rRNA gene as phylogenetic marker in anophelinae*. J Med Entomol, 43: 508-517.

Bargues MD, Morchón R, Latorre JM, Cancrini G, Mas-Coma S, Simón F, 2006.- *Ribosomal DNA second internal transcribed spacer sequence studies of Culicid vectors from an endemic area of Dirofilaria immitis in Spain*. Parasitol Res, 99: 205-213.

Barroso M, Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Bosch-Nicolau P, Molina I. 2019.- *Strongyloides stercoralis infection: A systematic review of endemic cases in Spain*. PLoS Negl Trop Dis, 13: e0007230.

Bellido Blasco J, 2019.- *Leishmaniasis, enfermedad emergente. Ponencias presentadas en los talleres previos al XV Congreso de Salud Ambiental*. Rev Sal Amb, XIX: 9-11.

Benito Hernández M, Pérez-Díaz JV, Osuna-Calvet B, Domínguez MT, Vega-García S, 2004.- *The importance of a continued serovigilance in the control of canine leishmaniosis. A comparison of two methods of control*. Epidemiol Santé Anima, 45: 87-90.

Bocanegra C, Salvador F, Sulleiro E, Sánchez-Montalvá A, Pahissa A, Molina I. 2014.- *Screening for imported diseases in an immigrant population: experience from a teaching hospital in Barcelona, Spain*. Am J Trop Med Hyg, 91: 1277-1281.

Bogitsh BJ, Cheng TC, 1998.- *Human Parasitology*. 2nd edition. Academic Press, Orlando, 496 pp.

Boissier J, et al., 2016.- *Outbreak of urogenital schistosomiasis in Corsica (France): an epidemiological case study*. Lancet Infect Dis, 16: 971-979.

Boix Barrios J, 1946.- *Epidemiología del kala-azar infantil*. Jefatura provincial de Sanidad de Castellón. Tipografía Pascual Quiles, Valencia.

Bueno Marí R, Jiménez Peydró R, 2008.- **Malaria en España: aspectos entomológicos y perspectivas de futuro.** Rev Esp Sal Pública, 82 :467-479.

Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, 2020.- Evaluación Rápida de Riesgo. **Meningoencefalitis por el virus del Nilo occidental en España.** 25 de septiembre 2020.

Centro Nacional de Epidemiología – Instituto de Salud Carlos III, 2003.- **Vigilancia Epidemiológica de la Criptosporidiosis en España.** Bol Epidemiológico, 11: 277-284.

Centro Nacional de Epidemiología - Instituto de Salud Carlos III, 2019.- Ministerio de Ciencia e Innovación. **Resultados de la Vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Años 2017-2018.**

Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 2020.- **Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica**
<http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/protocolos.shtml>

Centro Nacional de Epidemiología-Instituto de Salud Carlos III, 2018.- **Results of epidemiological surveillance of communicable diseases, Madrid.**

Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. **Resultados de la vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Años 2017-2018.** Madrid, 2020. **Resultados de la Vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Años 2017-20**

Centro Nacional de Epidemiología. **Protocolos de las EDO.** Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2000. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/ProtocolosRENAVE.as>

Cerón LG, 2013.- **Plasmodium malariae, P. vivax, P. falciparum.** Parasitología Médica.

Chappuis F, et al., 2007.- **Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control?** Nature Rev Microbiol, 5: S7-S16

Cheng TC, 1986.- **General Parasitology.** Second Edition. Academic Press College Division. Harcourt Brace Jovanovich, Publishers. Orlando, San Diego, San Francisco, New York, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, Sau Paulo, 827 pp.

Clavero G, 1961.- **La erradicación del paludismo en España.** Rev San Hig Publ, 35: 265-292.

Compañ Barco MD, Llopis González A, Morales Suárez-Varela MM, 1991.- **Consideraciones epidemiológicas sobre criptosporidiosis** Rev San Hig Púb, 65: 363-370.

Comunidad de Madrid, 2017.- **Brote de Leishmaniasis en Fuenlabrada y otros municipios de la comunidad de Madrid: el papel de las liebres y los conejos como reservorios.** Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad, Colegio de Veterinarios de Madrid. Central de Gráficas Asociadas, S.L. 289 pp. <http://www.madrid.org/bvirtual/bvcm017962.pdf>

Connor BA, 2019.- Chapter 2. **Preparing International Travelers**. In: Travelers' Diarrhea. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/preparing-international-travelers/travelers-diarrhea>

Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, 2015.- **Memoria de gestión de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Año 2015**. Subdirección General de Seguridad Alimentaria y Laboratorios de Salud Pública. Dirección General de Salud Pública. Campañas de saneamiento ganadero (CSG).

Cordero del Campillo M, Rojo-Vázquez FA, Martínez Fernández AR, Sánchez C, Hernández S, Navarrete I, Díez-Baños P, Quiroz H, Carvalho-Varela M, 1999.- **Parasitología Veterinaria**. McGraw/Hill Interamericana, Madrid, 968 pp.

Cruz I, Morales MA, Noguer I, Rodríguez A, Alvar J, 2002.- **Leishmania** in discarded syringes from intravenous drug users. *Lancet*, 59 (9312): 1124-1125.

Dahl V, Wallensten A, 2017.- **Self-reported infections during international travel and notifiable infections among returning international travellers, Sweden, 2009-2013**. *PLoS One*, 12: e0181625.

Decisión de la Comisión 2012/506/EU de 27/09/2012 que modifica la Decisión 2002/253/CE por la que se establecen las definiciones de los casos para comunicar las enfermedades transmisibles a la red comunitaria, de conformidad con la Decisión nº 2119/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo.

De Wilton A, Nabarro LE, Godbole GS, Chiodini PL, Boyd A, Woods K, 2021.- **Risk of Strongyloides Hyperinfection Syndrome when prescribing dexamethasone in severe COVID-19**. *Travel Med Infect Dis*, 40:101981.

Dropulic LK, Lederman HM, 2016.- **Overview of Infections in the Immunocompromised Host**. *Microbiol Spectr*, 4(4).

Domenech E, Amorós I, Moreno Y, Alonso JL, 2018.- **Cryptosporidium and Giardia safety margin increase in leafy green vegetables irrigated with treated wastewater**. *Int J Hyg Environ Health*, 221: 112-119.

ECDC, 2010.- Factsheet for health professionals – **Lyme borreliosis [website]**. http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/emerging_and_vectorborne_diseases/tick_borne_diseases/lyme_disease/factsheet-health_professionals/Pages/factsheet_health_professionals.aspx.

ECDC, 2018.- European Centre for Disease Prevention and Control. **Cryptosporidiosis**. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm.

EFSA and ECDC (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control), 2021. **The European Union One Health 2019 Zoonoses Report**. *EFSA Journal*, 19:6406, 286 pp.

EFSA BIOHAZ Panel (EFSA Panel on Biological Hazards), Koutsoumanis K, Allende A, Alvarez-Ordóñez A, Bolton D, Bover-Cid S, Chemaly M, Davies R, De Cesare A, Herman L, Hilbert F, Lindqvist R, Nauta M, Peixe L, Ru G, Simmons M, Skandamis P, Suffredini E, Caccio S, Chalmers R, Deplazes P, Devleesschauwer B, Innes E, Romig T, van der Giessen J, Hempen M, Van der Stede Y and Robertson L, 2018.- **Scientific Opinion on the public health risks associated with food-borne parasites**. EFSA Journal,16:5495.

Escobedo AA, Almirall P, Alfonso M, Cimerman S, Chacín-Bonilla L, 2014.- **Sexual transmission of giardiasis: a neglected route of spread?** Acta Tro.,132: 106-111.

Escudero-Nieto R, Guerrero-Espejo A, 2005.- **Enfermedades producidas por Borrelia**. Enferm Infecc Microbiol Clin, 23: 232-240.

European Centre for Disease Prevention and Control, 2019a.- **Giardiasis (lambliasis)**. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC.

European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC. Annual epidemiological report 2014 – **Emerging and vector-borne diseases**. Surveillance report.

European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction to the Annual Epidemiological Report. In: ECDC. **Annual epidemiological report for 2017** [Internet]. Stockholm: ECDC; 2017[cited 11 September 2018]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/annual-epidemiological-reports/methods>

European Centre for Disease Prevention and Control. **Surveillance systems overview** [Internet;downloadable spreadsheet]. Stockholm: ECDC; 2018 [cited 11 September 2018]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/publications-data/surveillance-systems-overview-2017>

European Centre for Disease Prevention and Control. **Surveillance atlas of infectious diseases** [Internet].Stockholm: ECDC; 2017 [cited 11 September 2018]. Available from: <http://atlas.ecdc.europa.eu>

Fernandez Astasio B, 2002.- **La erradicación del paludismo en España: Aspectos biológicos de la lucha antipalúdica**. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid.

Fernández Martínez B, Gómez Barroso D, Díaz García O, Cano Portero R, 2018.- **Situación del paludismo en España. Evolución del tipo de notificación a la red nacional de vigilancia epidemiológica y resumen de los resultados de la vigilancia de 2014 a 2017**. Boletín Epidemiológico Semanal.

Fink MY, Singer SM. The Intersection of Immune Responses, Microbiota, and Pathogenesis in Giardiasis. Trends Parasitol, 33: 901-913.

Font PG, 2008.- **La epidemia de malaria de 1783-1786: Notas sobre la influencia de anomalías climáticas y cambios de usos del suelo en la salud humana**. Invest geo, 46: 141-158.

Gállego Berenguer, J, 2006.- **Manual de Parasitología: morfología y biología de los parásitos de interés humano**. Ediciones de la Universitat de Barcelona, Barcelona, 516 pp.

Gálvez R, et al., 2010.- Emerging trends in the seroprevalence of canine leishmaniasis in the Madrid region (central Spain). *Vet Parasitol*, 169: 327-334.

Gálvez R, et al., 2020.- Latest trends in *Leishmania infantum* infection in dogs in Spain, Part I: mapped seroprevalence and sand fly distributions. *Parasit Vectors*, 13: 204.

García-Almagro D, 2005.- Leishmaniasis cutánea. *Actas Dermosifiliogr*, 96:1-24.

Garrido-Jareño M, Sahuquillo-Torralba A, Chouman-Arcas R, Castro-Hernández I, Molina-Moreno JM, Llavador-Ros M, Gómez-Ruiz MD, López-Hontangas JL, Botella-Estrada R, Salavert-Lleti M, Pemán-García J, 2020.- Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: experience of a Mediterranean hospital. *Parasit Vectors*, 13: 24.

Generalitat Valenciana, 2015.- Conselleria de Sanitat Universal y Salut Publica. Programa de vectores de relevancia en salud pública en la Comunitat Valenciana. Sección de sanidad ambiental, subdirección general de epidemiología y vigilancia de la salud, dirección general de salud pública v. 16 pp.

Gibson CJ III et al., 1998.- Combined sewer overflows: a source of *Cryptosporidium* and *Giardia*? *Water Sci Technol*, 38: 67-72.

Gil-Prieto R, Walter S, Alvar J, Gil de Miguel A, 2011.- Epidemiology of leishmaniasis in Spain based on hospitalization records (1997–2008). *Am J Trop Med Hyg*, 85: 820-825.

Gluckman PD, Low FM, Hansone MA, 2020.- Anthropocene-related disease: The inevitable outcome of progressive niche modification? *Evol Med Public Health*, 2020(1): 304–310.

Gómez-Bautista M, Ortega-Mora L, Tabares E, López-Rodas V, Costas E, 2000.- Detection of infectious *Cryptosporidium parvum* oocysts in mussels (*Mytilus galloprovincialis*) and cockles (*Cerastoderma edule*). *Applied and Environmental Microbiology*, 66: 1866–1870.

Gomez-Couso H, Freire-Santos F, Martínez-Urtaza J, García-Martin O, Ares-Mazas M, 2003a.- Contamination of bivalve molluscs by *Cryptosporidium* oocysts: the need for new quality control standards. *International Journal of Food Microbiology*, 87: 97–105.

Gómez-Couso H, Freire-Santos F, Ortega-Inarrea MR, Castro-Hermida JA, Ares-Mazas ME, 2003b.- Environmental dispersal of *Cryptosporidium parvum* oocysts and cross transmission in cultured bivalve molluscs. *Parasit Res*, 90: 140–142.

González E, Jiménez M, Hernández S, Martín-Martín I, Molina R, 2017.- Phlebotomine sand fly survey in the focus of leishmaniasis in Madrid, Spain (2012–2014): seasonal dynamics, *Leishmania infantum* infection rates and blood meal preferences. *Parasit Vectors*, 10: 368.

Herrador Z, Gherasim A, Jimenez BC, Granados M, San Martín JV, Aparicio P, 2015.- Epidemiological Changes in Leishmaniasis in Spain According to Hospitalization-Based Records, 1997–2011: Raising Awareness towards Leishmaniasis in Non-HIV Patients. *PLoS Negl Trop Dis*, 9: e0003594.

Hiepe T, Lucius R, Gottstein B, 2011.- **Parasitología general, con principios de inmunología, diagnóstico y lucha antiparasitaria**. Editorial Acribia, S.A., Zaragoza.

Hoberg EP, Galbreath KE, Cook JA, Kutz SJ, Polley L, 2012.- **Northern host-parasite assemblages. History and biogeography on the borderlands of episode climate and environmental transitions**. *Adv Parasitol*, 79: 1-97.

Horton B, Bridle H, Alexander CL, Katzer F, 2019.- **Giardia duodenalis in the UK: current knowledge of risk factors and public health implications**. *Parasitology*, 146: 413-424.

Huang YS, et al., 2020.- **SARS-CoV-2 and mosquitoes: an extreme challenge**. Research Square.

INE, 2019.- **Notas de prensa INE - Instituto Nacional de Estadística**. <https://www.ine.es> › prensa › cp_e2019_p 25 jun. 2019. *Evolución de la población en España*.

INE: Instituto Nacional de Estadística. **Cifras de población y censos demográficos**; 1 de diciembre 2015. [Consulta 1 de marzo 2020]. [Internet]. Disponible en: http://www.ine.es/inebaseDYN/cp30321/cp_inicio.htm

IPCC, 2016.- **Cambio climático: Informe de síntesis**. Guía resumida del quinto informe de evaluación del IPCC. Elaborado por: Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente (Fundación Biodiversidad, Oficina Española de Cambio Climático, Agencia Estatal de Meteorología, Centro Nacional de Educación Ambiental).

Jacob P, Henry A, Meheut G, Charni-Ben-Tabassi N, Ingrand V, Helmi K, 2015.- **Health Risk Assessment Related to Waterborne Pathogens from the River to the Tap**. *Int J Environ Res Public Health*, 12: 2967-2983.

Jones R, Kulkarni MA, Davidson TMV, RADAM-LAC Research Team, Talbot B, 2020.- **Arbovirus vectors of epidemiological concern in the Americas: A scoping review of entomological studies on Zika, dengue and chikungunya virus vectors**. *PLoS ONE*, 15: e0220753.

Lanternier F, Amazough K, Favennec L, Mamzer-Bruneel MF, Abdoul H, Tourret J, Decramer S, Zuber J, Scemla A, Legendre C, Lortholary O, Bougnoux ME; ANOFEL Cryptosporidium National Network and Transplant Cryptosporidium Study Group., 2017.- **Cryptosporidium spp. Infection in Solid Organ Transplantation: The Nationwide "TRANSCRYPTO" Study**. *Transplantation*, 101: 826-830.

Liew CH, 2020.- **The first case of sexual transmission of dengue in Spain**. *J Travel Med*, 27(1):taz087.

López-Vélez R, et al., 1998.- **Clinicoepidemiologic characteristics, prognostic factors, and survival analysis of patients coinfecting with human immunodeficiency virus and *Leishmania* in an area of Madrid, Spain**. *Am J Trop Med Hyg*, 58: 436-443.

López-Vélez R, Casado JL, Pintado V, 2001.- Decline of a visceral leishmaniasis epidemic in HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Clin Microbiol Infect*, 7:394-395.

López-Vélez R, Molina Moreno R, 2005.- Cambio climático en España y riesgo de enfermedades infecciosas y parasitarias transmitidas por artrópodos y roedores. *Rev Esp Salud Publica*, 79, 2:177-190.

López-Vélez R, Navarro Beltrá M, Jiménez Navarro C, 2007.- Estudio de Inmigración y Salud Pública: Enfermedades Infecciosas Importadas. Informes, Estudios e Investigación 2007. Ministerio de Sanidad y Consumo, Centro de Publicaciones, Madrid.

López-Vélez R, Martínez Echevarría E, Pérez Molina A, 2008a.- Guía de Enfermedades Infecciosas Importadas. Ministerio de Sanidad y Consumo, Centro de Publicaciones, Madrid.

López-Vélez R, Pérez-Molina JA, Zamarrón-Fuertes P, Pérez de Ayala Balzola A, 2008b.- Enfermedades infecciosas importadas por viajeros internacionales a los trópicos. Ministerio de Sanidad y Consumo, Centro de Publicaciones, Madrid.

Lozano A, Filipe AR, 1998.- Anticuerpos a virus West Nile y otros flavivirus transmitidos por artrópodos en la población del Delta del Ebro. *Rev Esp Salud Publica*, 72: 245-250.

Lucientes J, Molina R, 2018.- Proyect report: entomological surveillance of imported vectors for exotic infectious diseases and surveillance of potential autochthonous vectors of those diseases in ports and airports] Ministry of Health, Consumption and Social Welfare, Spain (2017)

Lusina D, Legros F, Esteve V, Klerlein M, Giacomini T, 2000.- Airport malaria: four new cases in suburban Paris during summer 1999. *Euro Surveill*, 5: 76-80.

Marí RB, Peydró RJ, 2010.- Crónicas de arroz, mosquitos y paludismo en España: el caso de la provincia de Valencia (s. XVIII-XX). *Hispania*, 70: 687-708.

Markell EK, John DT, Krotoski WA, 1999.- *Markell & Voge's Medical Parasitology*. 8th edition. W.B. Saunders Company, Orlando, 501 pp.

Martínez Fernández AR, 2009.- Cambio climático y parasitismos en España. Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia, Madrid, pp: 438-472.

Mas-Coma S, Valero MA, Bargues MD, 2008.- Effects of climate change on animal and zoonotic helminthiasis. *Rev Sci Tech*, 27: 443-452.

McMichael AJ, 2000.- The urban environment and health in a world of increasing globalization: issues for developing countries. *Bull WHO*, 78: 1117-1126.

Minetti C, et al. 2015.- Case-Control Study of Risk Factors for Sporadic Giardiasis and Parasite Assemblages in North West England. *J Clin Microbiol*, 53: 3133-3140.

Ministerio para la transición ecológica y el reto demográfico. Secretaria de medio Ambiente, 2020.- Dirección General del Agua. Fomento de la reutilización de aguas residuales (Borra-

dor). Informe complementario. Madrid, 2020.

Miró G, et al 2007.- A leishmaniosis surveillance system among stray dogs in the region of Madrid: ten years of serodiagnosis (1996-2006). *Parasitol Res*, 101: 253-257.

Monge S, et al., 2020.- Dengue Outbreak Investigation Team. Characterization of the first autochthonous dengue outbreak in Spain (August-September 2018). *Acta Trop*, 205: 105402.

Montolio Chiva L, et al., 2019.- Leishmaniasis en pacientes con enfermedad inflamatoria crónica tratada con inmunomoduladores. Análisis multicéntrico. XXII Congreso de la Sociedad Valenciana de Reumatología.

Montoya JG, Liesenfeld O, 2004.- Toxoplasmosis. *Lancet*.363(9425):1965-1976.

Naciones Unidas, 2021. Departamento de Asuntos Económicos y Sociales. Noticias. <https://www.un.org/development/desa/es/news/population/2018-world-urbanization-prospects.html>

Navarro-i-Martínez L, del Águila C, Bornay-Llinares FJ, 2011.- *Cryptosporidium*: un género en revisión. Situación en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 29: 135-143.

Observatorio de Salud y Cambio Climático, 2021.- www.oscc.gob.es/es/general/salud_cam-bio_climatico/enfermedades_garrapatas_es.htm

Ocaña ER, Añón RB, Perdigüero E, Doménech RM, Molero J, 2003.- La lucha contra el paludismo en España en el contexto internacional. *Fuentes*, 1931: 1-22.

OMS, 1997.- Division of emerging and communicable diseases surveillance and control annual report – 1996. Geneva, World Health Organization.

OMS, 2021a.- Agua. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/drinking-water>.

OMS, 2021b.- Publications on water sanitation and health. <https://www.who.int/teams/environment-climate-change-and-health/water-sanitation-and-health>

OMT, 2018.- Organización Mundial del Turismo, www.epdata.es

OPS, 2020.- Paludismo: Información general. Consulta 1 de marzo 2020 (internet). Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=2573:2010-general-information-malaria&Itemid=2060&lang=es

Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Organización Internacional para las Migraciones (OIM), 2018.- Releases Global Migration Trends 2015 Factsheet. INSERT Berlin; IOM; <https://www.iom.int/news/iom-releases-global-migration-trends-2015-factsheet>

Organización Panamericana de la Salud (OPS), 2010.- **Dengue. Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control.** La Paz, Bolivia: OPS/OMS.

Ortega-Mora LM, Rojo-Vázquez FA, 1999.- **Relaciones parásito/hospedador.** En: Parasitología Veterinaria. M. Cordero del Campillo et al., Eds. McGraw-Hill /Interamericana, Madrid, pp: 39-48.

Pinto PP, 2017.-**Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la hidatidosis.** Rev Chil Cir, 69: 94-98

Pipiková J, et al., 2018.- **First report on Giardia duodenalis assemblage F in Slovakian children living in poor environmental conditions.** J Microbiol Immunol Infect.

Plutzer J, et al., 2016.- **Review of Cryptosporidium and Giardia in the eastern part of Europe, 2016.** Euro Surveill, 23(4).

Ramanan P, Scherger S, Benamu E, Bajrovic V, Jackson W, Hage CA, Hakki M, Baddley JW, Abidi MZ, 2020.- **Toxoplasmosis in non-cardiac solid organ transplant recipients: A case series and review of literature.** Transpl Infect Dis, 22: e13218.

Ramírez Cuentas JH, Urtasun Erburu A, Roselló Guijarro M, Garrido Jareño M, Peman García J, Otero Reigada MDC, 2020.- **Estudio descriptivo de los casos de malaria en la población pediátrica en un hospital de referencia de Valencia, España, entre 1993 y 2015.** An Pediatr (Barc), 92: 21-27.

Ramos JM, et al. 2017.- **Is Visceral Leishmaniasis Different in Immunocompromised Patients Without Human Immunodeficiency Virus? A Comparative, Multicenter Retrospective Cohort Analysis.** Am J Trop Med Hyg,97:1127–1133.

Ready PD, 2010.- **Leishmaniasis emergence in Europe.** Euro Surveill,15:19505.

Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica.

Reboudet S, Parola P, 2006.- **Epidemiology of relapsing fever borreliosis in Europe.** FEMS Immunol Med Microbiol, 48:11-15.

Redondo-Bravo L, Ruiz-Huerta C, Gomez-Barroso D, Sierra-Moros MJ, Benito A, Herrador Z, 2019.- **Imported dengue in Spain: a nationwide analysis with predictive time series analyses.** J Travel Med, 26(8):taz072.

Reglamento (UE) 2020/741 del Parlamento Europeo y del Consejo de 25 de mayo de 2020 relativo a los requisitos mínimos para la reutilización del agua (Texto pertinente a efectos delEEE)

Rioux JA, et al., 1986.- **Phlebotomus ariasi Tonnoir, 1921 et Phlebotomus perniciosus Newstead, 1911 vecteurs du complexe Leishmania infantum dans un même foyer: Infestations par deux zymodèmes syntopiques. A propos d'une enquête en Catalogne (Espagne).** In: Rioux JA, editor. *Leishmania*. Taxonomie et Phylogénèse. Applications écoépidémiologiques. Montpellier: IMEEE. 439-444.

Rivera-Castro AR, 2011.- Ronald Ross. Descubrimiento de la transmisión del parásito de la Malaria por el mosquito Anopheles. Revista Med Pre, 1: 92-95.

Rocklöv J, Dubrow R, 2020.- Climate change: an enduring challenge for vector-borne disease prevention and control. Nat Immunol, 21: 479-483.

Rogers DJ, Packer MJ. 1993.- Vector-borne diseases, models, and global change. The Lancet, 342: 1282-1284.

Rojo Marcos G, Cuadros González J, Arranz Caso A, 2008.- Imported infectious diseases in Spain. Med Clin (Barc), 131: 540-550.

Romero-Alegría A, Hernandez Cabrera M, Velasco-Tirado V, Pisos Álamo E, Pardo-Lledías J, Jaén Sánchez N, Belhassen-García M, Pérez-Arellano JL, 2018.- Fake imported tropical diseases: A retrospective study. Rev Esp Quimioter, 31: 528-531.

Roth-Damas P, et al., 2017.- Brote comunitario de leishmaniasis cutánea en la comarca de La Ribera: a propósito de las medidas de Salud Pública. Enferm Infecc Microbiol Clin, 35: 338-343.

Rudolph KE, Lessler J, Moloney RM, Kmush B, Cummings DAT, 2014.- Incubation periods of mosquito-borne viral infections: a systematic review. Am J Trop Med Hyg, 90: 882-891.

Rusiñol M, Martínez-Puchol S, Timoneda N, Fernández-Cassi X, Pérez-Cataluña A, Fernández-Bravo A, Moreno-Mesonero L, Moreno Y, Alonso JL, Figueras MJ, Abril JF, Bofill-Mas S, Girones R, 2020.- Metagenomic analysis of viruses, bacteria and protozoa in irrigation water. Int J Hyg Environ Health, 224: 113440.

Sainz-Elípe S, Latorre JM, Escosa R, Masià M, Fuentes MV, Mas-Coma S, Bargues MD, 2010.- Malaria resurgence risk in southern Europe: climate assessment in an historically endemic area of rice fields at the Mediterranean shore of Spain. Malar J, 9: 221.

Sánchez Serrano L, 2009.- Leishmaniasis in the European Region, a WHO consultative intercountry meeting, Istanbul, Turkey, 17-19 November 2009

Sanchez-Thevenet P, Carmena D, Adell-Aledón M, Dacal E, Arias E, Saugar JM, Rodríguez E, Dea-Ayuela MA, 2019.- High Prevalence and Diversity of Zoonotic and Other Intestinal Parasites in Dogs from Eastern Spain. Vector Borne Zoonotic Dis, 19: 915-922.

Santa-Olalla Peralta P, et al., 2010.- First autochthonous malaria case due to Plasmodium vivax since eradication, Spain. Euro Surveil, 15: 19684.

Savioli L, Daumerie D, 2018.- WHO leadership is essential for the elimination of NTDs. Lancet, 390: 2765.

Sistema Básico de Vigilancia Comunitat Valenciana Casos y Tasas (2019).

Suárez B, et al., 2015.- **Informe de situación y evaluación del riesgo para España de Paludismo, 2015.** Documento elaborado por: Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias sanitarias (CCAES). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/doc/ER_paludismo_2015_FINAL.pdf

Tenter A, 2014.- **Evolución del Parasitismo.** En: Hiepe, T., Lucius, R. & Gottstein, B. (eds). *Parasitología general, con principios de inmunología, diagnóstico y lucha antiparasitaria.* Editorial Acribia, S.A., Zaragoza. pp. 65-96.

Valero MA, Periago MV, Pérez-Crespo I, Angles R, Villegas F, Aguirre C, Strauss W, Espinoza JR, Herrera P, Terashima A, Tamayo H, Engels D, Gabrielli AF, Mas-Coma S, 2012.- **Field evaluation of a coproantigen detection test for fascioliasis diagnosis and surveillance in human hyperendemic areas of Andean countries.** *PLoS Negl Trop Dis*, 6(9): e1812.

Valls Pascual E, Román Ivorra JA, Alegre Sancho JJ, Muñoz Gil S, Senabre Gallego JM, Ivorra Cortés J, Chalmeta Verdejo MC, Fernández-Llanio N, Beltrán Catalán E, Rueda Cid A, 2008.- **Enfermedad de Lyme en la Comunidad Valenciana.** *Rev Sociedad Val Reuma*, 2: 26-28.

Vicente JL, Sousa CA, Alten B, Caglar SS, Falcutá E, Latorre JM, Toty C, Barré H, Demirci B, Di Luca M, Toma L, Alves R, Salgueiro P, Silva TL, Bargues MD, Mas-Coma S, Boccolini D, Romi R, Nicolescu G, do Rosário VE, Ozer N, Fontenille D, Pinto J, 2011.- **Genetic and phenotypic variation of the malaria vector *Anopheles atroparvus* in southern Europe.** *Malar J*, 10: 5.

Virajeliu Balagué A, de Las Heras Prat P, Ortiz-Barreda G, Pinazo Delgado MJ, Gascón Brustenga J, Bardají Alonso A, 2014.- **[Imported parasitic diseases in the immigrant population in Spain].** *Rev Esp Salud Publica*, 88: 783-802.

Villegas F, Angles R, Barrientos R, Barrios G, Valero MA, Hamed K, Grueninger H, Ault SK, Montresor A, Engels D, Mas-Coma S, Gabrielli AF, 2012.- **Administration of triclabendazole is safe and effective in controlling fascioliasis in an endemic community of the Bolivian Altiplano.** *PLoS Negl Trop Dis*, 6: e1720.

Webster JP, MacDonald DW, 1995.- **Parasites of wild brown rats (*Rattus norvegicus*) on UK Farms.** *Parasitology*, 111: 247-253.

WHO, 2010.- **Control of Leishmaniasis.** 2010. WHO Technical Report Series no. 949. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva.

WHO, 2015.- **Global technical strategy for malaria 2016-2030.**

WHO, 2016.- **Vector-borne diseases.**

WHO, 2019.- **Fact sheet on leishmaniasis.** <https://www.who.int/leishmaniasis/resources/en/>

WHO, 2021.- <https://www.who.int/es>

Widmer G, Carmena D, Kváč M, Chalmers RM, Kissinger JC, Xiao L, Sateriale A, Striepen B, Laurent F, Lacroix-Lamandé S, Gargala G, Favenne L, 2020.- Update on *Cryptosporidium* spp.: highlights from the Seventh International *Giardia* and *Cryptosporidium* Conference. *Parasite*, 7: 14.

Wołyńiec W, Sulima M, Renke M, Dębska-Ślizień A, 2018.- Parasitic Infections Associated with Unfavourable Outcomes in Transplant Recipients. *Medicina (Kaunas)*, 54: 27.

Woolhouse MEJ, 2002.- Population biology of emerging and re-emerging pathogens. *Trends Microbiol*, 10: S3–S7.

World Tourism Organization. www.unwto.org.

WWF, 2020.- Pandemie, l'effetto boomerang della distruzione degli ecosistemi (pandemics, the boomerang effects of the destruction of ecosystems). https://d24qi7hsckwe9l.cloudfront.net/downloads/pandemie_e_distruzione_degli_ecosistemi.pdf. Accessed 18 Apr 2020

Year report European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC, 2019). *Autochthonous cases of dengue in Spain and France –10 October 2019*. ECDC: Stockholm; 2019.

Zarlenga DS, Hoberg EP, Detwiler JT, 2014.- Diversity and History as Drivers of Helminth Systematics and Biology. En: F. Bruschi (ed.). *Helminth Infections and their impact on Global Public Health*, Springer-Verlag Wien, pp:1-28.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

EXCMO. DR. RAFAEL SENTANDREU RAMON

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

Ilustrísimas Señoras Académicas e Ilustrísimos Señores Académicos,

Excelentísimas Autoridades,

Señoras y Señores

La recepción de un nuevo académico numerario es sin duda uno de los acontecimientos más relevantes para una Academia. Hoy la profesora M. Adela Valero va a tomar posesión como Académica de Número en esta joven Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana.

Para esta Institución siempre es motivo de alegría incorporar académicos y académicas porque aportan sus conocimientos y experiencias sobre determinados aspectos de nuestra profesión, en este caso se han abordado las principales enfermedades parasitarias humanas en España, con especial referencia en la Comunitat Valenciana. Quiero agradecer al Excmo Sr. Presidente la posibilidad de poder participar en la presentación de la primera mujer que toma posesión como Académica de Número de nuestra Academia, dado que además he sido Profe-

sor durante sus estudios de licenciatura en la Facultad de Farmacia de la Universitat de València y posteriormente compañero del claustro del profesorado de nuestra Facultad y amigo.

La Dra. Valero nació en Valencia y estudió la Licenciatura de Farmacia en la tercera promoción de la Facultad de Farmacia de la Universitat de València. Desde cuarto curso, en el verano de 1980, entró como “alumna interna” en el Departamento de Parasitología. Este hecho marcó decisivamente su orientación profesional y personal, pues al año siguiente conoció al Catedrático Santiago Mas-Coma, su Maestro, así como a M. Dolores Bargues, con los que ha compartido gran parte de su trayectoria investigadora. Incorporándose a este grupo, pudo conocer el apasionante mundo de las enfermedades parasitarias. Tras licenciarse en Farmacia, decidió seguir su formación como parasitóloga. Los estudios realizados le permitieron obtener el título de doctor y posteriormente el de Farmacéutico Especialista en Microbiología y Parasitología por parte del Ministerio de Educación y Ciencia.

La Dra. Valero está especializada en otros campos en el fenotipaje de parásitos y vectores, en patología, mantenimiento de cepas, infestaciones experimentales, etc, y en el diagnóstico de la Fascioliasis.

La nueva Académica ha sido profesora durante más de 37 años en nuestra Universitat habiendo recorrido todos los niveles administrativos hasta el actual de Catedrática de Universidad. Ha impartido asignaturas troncales y optativas en 1º, 2º y 3er Ciclo de la Licenciatura de Farmacia, Diplomatura de Nutrición Humana y Dietética y de los Grados en Farmacia, Nutrición Humana y Dietética y en Ciencia y Tecnología de los Alimentos, además ha sido tutora de empresa/prácticas clínicas. Es profesora del Programa de Doctorado “Parasitología Humana y Animal de la Universitat de València” con Mención de Calidad. Ha sido organizadora, docente y/o directora de numerosos Cursos, entre los que cabe destacar la Coorganización de un Curso Europeo de la Universidad Paris VI con financiación ERASMUS y la participación/dirección en cursos de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo.

Quiero hacer un énfasis especial destacando su papel como docente y codirectora en el “Máster Internacional en Enfermedades Parasitarias Tropicales”, desde 1990, inicialmente Título Propio, auspiciado por la Organización Mundial de la Salud y posteriormente Master Oficial de nuestra Universitat.

Nuestra nueva académica tiene amplia experiencia en Proyectos de Innovación Docente, y ha participado como ponente en jornadas nacionales e internacionales orientadas a la formación universitaria, dentro del Espacio Europeo de Educación Superior.

De nuevo enfatizo que ha sido Coordinadora de la Universitat de València en Programas de la Unión Europea como COMETT o TEMPUS.

Ha dirigido más de 70 trabajos de investigación, entre los que se encuentran Tesis Doctorales internacionales, Trabajos de Fin de Máster, Diplomas de Estudios Avanzados (DEAs) y Tesis de Licenciatura, además de haber sido supervisora de becarios nacionales y extranjeros.

Es miembro del “Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud sobre Fascioliasis y sus Moluscos Vectores”, dirigido por el Dr. Santiago Mas-Coma, Centro Colaborador único en el mundo sobre este tema, y uno de los dos pertenecientes a Universidades dentro de los nueve centros existentes en España, en el año 2021.

Junto con Dra. M. Dolores Bargues es subdirectora del “Centro de Referencia de la FAO para Parasitología” perteneciente a la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), con Sede Central en Roma que dirige el Prof. Santiago Mas-Coma.

Desde 1990 es miembro del equipo investigador sobre Fascioliasis humana y animal y responsable responsable en investigación y transferencia dentro del Centro Colaborador de la OMS sobre Fascioliasis y sus Lymnaeidos Vectores. Estos trabajos se han desarrollado tanto en nuestra Universitat como en estancias en Centros Nacionales y Extranjeros, entre otros la División de Parasitología y Micología del Instituto Nacional de Laboratorios de Salud “Nestor Morales Villazón” (INLASA) de la Paz (Bolivia), la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt en Lima, Perú y distintos Centros de Salud y Hospitales de zonas endémica de Fascioliasis humana de Egipto, Vietnam y Georgia.

Es miembro desde el 2004 de la Red de Investigación Colaborativa en Enfermedades Tropicales (RICET), financiada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional y el Instituto de Salud Carlos III, en el

grupo de Helmintos de la Facultad de Farmacia de nuestra Universitat. También ha disfrutado de una estancia sabática en el *Department of Microbiology, Immunology and Tropical Medicine* de la *George Washington University* en USA.

Ha sido evaluadora de artículos científicos de revistas de la especialidad, muchas de ellas incluidas en el primer cuartil del *Journal Citation Reports* (JCR) y de proyectos de investigación para agencias autonómicas, nacionales e internacionales.

Nuestra Académica ha publicado desde 1982 más de un centenar de artículos en revistas y libros, estando incluida entre los más destacados investigadores atendiendo a sus índices h (ISI-DIH) en los últimos 5 años, y en el listado de las mejores científicas españolas residentes en España en 2019 y 2020 (<https://grupodih.info/>).

La Dra. Valero ha sido invitada a numerosos congresos tanto nacionales como internacionales, actuando tanto como miembro del Comité Científico como del Comité organizador. Es Académica Correspondiente de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana.

Ha sido vocal de la Comisión de Acreditación B6. Ciencias Biomédicas del Programa Nacional para el acceso a los cuerpos docentes universitarios de la Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación (ANECA). Además, participó tanto en la implantación de las prácticas tuteladas de la Licenciatura de Farmacia como de su inclusión en el programa ERASMUS. La nueva académica es actualmente Vicerrectora de Empleo y Programas Formativos de nuestra Universidad.

Después de haberles descrito el relevante trabajo personal desarrollado por la Dra. Valero en su actividad académica, comentare brevemente aspectos específicos del magnífico discurso que acabamos de escuchar, pero significándoles que mis palabras están sesgadas por mi propia experiencia.

La Dra. Valero ha analizado los conceptos de enfermedades emergentes y reemergentes, parasitosis endémicas y parasitosis importadas, el binomio parasitosis-inmunosupresión, así como la relación

existente entre las enfermedades parasitarias y los desafíos a los que se enfrenta la sociedad actual como son los movimientos poblacionales y la migración. A continuación, su discurso se ha centrado en las enfermedades parasitarias y las enfermedades de transmisión vectorial y que son de Declaración Obligatoria, analizando su impacto en España, con especial referencia a nuestra Comunidad.

Los conceptos de enfermedades emergentes/reemergentes son importantes dada la pandemia de la COVID-19 en el marco global de 2021.

El cambio climático está creando nuevas amenazas. Es bien sabido que muchos patógenos se encuentran exclusivamente en ecosistemas específicos. Sin embargo, el cambio climático y alteraciones del medio ambiente modifican de un modo significativo la distribución de parásitos, su patogenicidad y su tratamiento.

La Dra. Valero en su discurso hace mención especial a las infecciones parasitarias en el paciente inmunodeprimido. Los tratamientos inmunosupresores y las enfermedades a tratar son cada vez más variados. Avances en el campo de las terapias inmunosupresoras modifican la atención al paciente al proporcionar opciones alternativas de menor toxicidad que los tratamientos utilizados clásicamente. Estos cambios introducen efectos variables sobre la importancia de la infección. Los profesionales de la salud tienen el reto de comprender e incorporar estos conocimientos en su toma diaria de decisiones. El enfoque o enfoques de las infecciones en personas inmunodeprimidas debe adaptarse a las nuevas circunstancias. Como ha comentado la Dra. Valero es de destacar que en los últimos años hemos sido testigos de un elevado incremento de las terapias biológicas y celulares de aplicación en distintos tratamientos como son las neoplasias, las enfermedades autoinmunes y en trasplantes de órganos. La inmunosupresión después de un trasplante se asocia con un mayor riesgo de infecciones oportunistas. Sin embargo, a medida que adquirimos experiencia con el uso de estas nuevas terapias, conocemos los efectos colaterales sobre el riesgo de infección en pacientes tratados. Cada principio activo tiene un objetivo inmunológico y, en consecuencia, un efecto inhibitorio sobre componentes de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa.

El riesgo de las parasitosis oportunistas y el uso de corticosteroides se vuelve aún más relevante a nivel mundial, ya que las poblaciones en riesgo incluyen no solo a los residentes en áreas endémicas, sino también a los viajeros internacionales y a migrantes procedentes de áreas no endémicas. Enfermedades como la Leishmaniasis o la Strongyloidiasis son endémicas hoy en la Comunitat Valenciana. La Malaria es una de las enfermedades parasitarias importadas más importantes en España. Aunque la incidencia de las infecciones después de trasplantes no ha aumentado, no debemos olvidar que si se produce la enfermedad puede ser fatal.

En Europa, los parásitos más frecuentes que causan diarrea son *Giardia duodenalis* y *Cryptosporidium*, que son autóctonos en España. Podemos concluir que, en los ciudadanos europeos, las infecciones parasitarias en el caso de trasplantes de órganos sólidos, de médula ósea y las transfusiones de sangre, el tratamiento inmunosupresor representa riesgo pequeño pero real. También es posible la reactivación de enfermedades cosmopolitas, como son la toxoplasmosis o la equinococosis.

Las enfermedades transmitidas por vectores representan más del 17% de todas las enfermedades infecciosas y causan más de 700.000 muertes al año. Muchas de las enfermedades transmitidas por vectores se pueden prevenir mediante medidas de protección y la movilización comunitaria. Cabe comentar que los arbovirus, o virus transmitidos por artrópodos, comprenden un grupo diverso de virus transmitidos principalmente por mosquitos y garrapatas, incluidos los virus de propagación mundial que causan enfermedades humanas, como los virus Zika, Dengue y Chikungunya. El término arbovirus no tiene entidad taxonómica, pero estos virus tienen un ciclo biológico y patrones de transmisión similares que hacen que la información obtenida con ellos sea útil para la prevención y el control de los demás. En el año 2020 a causa de la pandemia por coronavirus se han reducido mucho los viajes a zonas de contagio activo de estos tres virus. La Dra. Valero ha recordado que el cambio de las condiciones climáticas y ambientales y la presencia de “vectores sin enfermedad” plantea un riesgo significativo para la aparición de brotes de enfermedades parasitarias, bacterianas y virales en regiones templadas de Europa.

Finalmente, mencionar que las zoonosis emergentes son de gran importancia ya que aparecen a un ritmo sin precedentes en la historia del *Homo sapiens* debido a los cambios que éste ha introducido en el medio ambiente y por el gran impacto tanto en la salud pública, como en los sistemas sociales y económicos.

La emergencia y reemergencia de patógenos se asocia más comúnmente con el cambio ecológico y los factores de riesgo dependen del patógeno, de la ruta de transmisión y de los hospedadores. Los determinantes biológicos de los hospedadores son poco conocidos, pero la mayoría de los patógenos pueden infectar a múltiples hospedadores y tres cuartas partes de los patógenos humanos emergentes son zoonóticos. La vigilancia es la defensa clave contra los patógenos emergentes, y debe interesar no solo a las poblaciones humanas sino también a la de los animales domésticos y de vida silvestre. El discurso de la Dra. Valero, nos demuestra la necesidad de profundizar en el conocimiento de muchos aspectos relevantes, como por ejemplo en la detección de patógenos parásitos en agua y alimentos con un enfoque multidisciplinar. También cabe destacar que nuestro país necesita realizar prospecciones entomológicas sistemáticas.

Mi enhorabuena a la Dra. M. Adela Valero, y añadido que es una gran satisfacción tanto a nivel institucional como personal tener la oportunidad de darle la bienvenida a esta su casa, Ilma. Sra. M. Adela Valero sea usted bienvenida la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana.

He dicho



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

LA FARMACIA MODERNA

ILMO. DR. D. RICARDO SANCHIS GONZÁLEZ

Leído en Valencia, 9 de junio 2021

ÍNDICE

	Pag.
1.- AGRADECIMIENTOS	611
2.- LA RECETA DEL SNS	615
2.1.- Los Conciertos INP y CGCOF	619
2.2.- Variación del Gasto Farmacéutico	623
3.- EVOLUCIÓN DE LA FARMACIA	625
4.- LA FARMACIA COMUNITARIA	627
5.- EL MUNDO FARMACÉUTICO EN SU VERTIENTE DEMOGRÁFICA Y ECONÓMICA	631
5.1.- Datos demográficos de la Farmacia comunitaria	632
5.2.- Datos económicos de la Farmacia Comunitaria	633
6.- EL FUTURO DE LA FARMACIA COMUNITARIA	637
7.- EPILOGO: LA FARMACIA COMUNITARIA EN LA PANDEMIA COVID-19	645
8.- BIBLIOGRAFÍA	651
DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO ILMO. SR. DR. D. JAVIER HERNÁNDEZ HABA	655

1.- AGRADECIMIENTOS

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

Ilmos. Sres. Académicos

Distinguidas autoridades académicas y profesionales.

Señoras y Señores

Buenas tardes a todos los presentes y a todos los que nos acompañan vía web

Para empezar, quiero expresar mi agradecimiento a la Ilustre Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana (AFCV) por acogerme como miembro de número de esta noble institución, lo que representa para mí una enorme satisfacción y un gran honor. Soy consciente del privilegio que ello implica y asumo totalmente la responsabilidad que se deriva de los estatutos de la entidad y que cumpliré de la mejor forma posible procurando la formación permanente de los farmacéuticos y el enaltecimiento de esta noble profesión.

Especialmente quisiera dejar constancia de esta gratitud al Excmo. Presidente de la AFCV Sr. D. Fernando Rius Alarcó por la confianza depositada en mí, y a los miembros de esta institución que han avalado mi candidatura en la sección de oficina de Farmacia, perfil Farmacia Comunitaria, Excmo. Sr. D. José Luis Moreno Frígols, expresidente de la AFCV y a los Ilmos. Sr. D. Gerardo Stübing Martínez y Sr. D. Javier Hernández Haba.

Es de justicia también, aprovechar esta tribuna para rendir homenaje a todos los farmacéuticos que de alguna forma han contribuido a lo largo del tiempo a que el amor por esta profesión, sea una de mis constantes vitales.

En primer lugar, permítanme que nombre a mi padre Ricardo Sanchis Guarner, Farmacéutico en Real de Montroy en la década de los 50 del siglo pasado, quien me crió en una rebotica rural, donde ya de pequeño empecé a querer saber para qué era cada una de esas cajitas de colores que él dispensaba, y además por dejarme su impronta para afrontar la vida. El segundo contacto positivo que tuve con farmacéuticos que marcaron mi vida, fue ya en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Valencia, donde cursaba el selectivo común a las carreras de Ciencias y allí, entré en contacto con el Dr. Enrique Hernández Giménez y con el Dr. José Luis Moreno Frígols fundando juntos, con la colaboración de D. Vicente Ferrandis (a la sazón marido de la farmacéutica que fue Presidenta del MICOV, Dña. Marina Ferrandis) el “Comité Pro-Facultad de Farmacia en Valencia”, germen de lo que sería más tarde los estudios de Farmacia, primero en el Colegio Mayor del CEU S. Pablo de Moncada, y posteriormente con la creación de la Facultad de Farmacia en la Universidad de Valencia.

Con posterioridad y ya en Madrid, en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense, debo subrayar el apoyo del Profesor y Catedrático de Historia de la Farmacia D. Guillermo Folch Andreu al respaldarme, en el año 1979, para la realización de una Tesina cuyo título *“Iniciación socio-farmacológica sobre el consumo de Marihuana en España”*, era cuanto menos en aquella época, difícil.

Siguiendo el orden cronológico, y ya como farmacéutico establecido en el municipio valenciano de Marines, el siguiente colega cuya influencia me gustaría destacar fue D. Francisco Cerdá Orts,

farmacéutico de asistencia primaria en la población de Lliria, que me trató como un mentor, ofreciéndome su ayuda en todos los quehaceres diarios de una oficina de farmacia y de un farmacéutico que empieza en un pueblo y que no conocía esa modalidad del trabajo profesional.

En los años 80 entré a formar parte de la Junta del MICOF, donde permanecí más de seis años y de todos los apoyos que recibí, no puedo menos que destacar el de un empleado de esa casa D. Álvaro Sanz, que siempre estuvo afectuoso, pero qué en los momentos difíciles, que los hubo, supo y quiso aconsejarme adecuadamente.

Dispuso la causalidad que me trasladara a ejercer la profesión a otro municipio, Vinalesa, y allí entré en contacto con un farmacéutico que ha sido otro de los que más ha influido en mi vida profesional, D. Rafael Navarro Sánchez, entonces farmacéutico en Moncada, hoy en día farmacéutico en Xirivella. Además de tratarme espléndidamente como un colega desde el principio, e inculcarme sus inquietudes, hemos desarrollado juntos diferentes proyectos farmacéuticos. Primero en la junta de gobierno, luego juntos nos fuimos a Lyon para traer *lpharmex* a España, lo que fue el origen primero de la *Expofarmacia* y después de las ferias de farmacia anuales que se celebran en Madrid y Barcelona (hoy *Infarma*). Coincidimos también en la famosa “pantanada de Tous” ejerciendo diferentes funciones desde el MICOF. Más adelante coincidimos en el CEU S. Pablo impartiendo cursos de Análisis Clínicos y de Dermofarmacia y en Federación Farmacéutica asesorando y preparando los cursos de formación continuada para farmacéuticos comunitarios y aún, seguimos coincidiendo cada semana en cursos, charlas, formaciones, etc.

Y, por último, no quiero dejar de nombrar de nuevo aquí a mi querido amigo y colega D. Javier Hernández Haba, quien siempre me ha animado a que continuara mi formación académica, y así hoy poder estar entre Uds., y expresarle nuevamente mi gratitud, por haber asumido el discurso de contestación.

Mi gratitud especial a mi mujer María José y a mis hijos Helena, Laura y Ricardo por apoyarme en todo momento, haciendo que mi vida sea más satisfactoria y plena, y a mis hermanos Nacha, Vicente y Josep Manuel y familia por haber estado siempre ahí.

2.- LA RECETA DEL SEGURO OBLIGATORIO DE ENFERMEDAD



Disponemos de un Sistema de Seguridad Social que da cobertura sanitaria ilimitada a todos los ciudadanos (habitantes) del país, pero esto no ha sido siempre así. Por otra parte, se ha desarrollado la asistencia Farmacéutica con un modelo planificado de distribución geográfica y con la propiedad sometida a la titularidad del farmacéutico. Con la evolución de la Asistencia Sanitaria y con la regulación de la Farmacia hemos llegado a lo que consideramos la Farmacia Moderna, y hemos situado ese punto de inflexión en la implantación del Seguro Obligatorio de Enfermedad, porque sin dudarlo, podemos afirmar que hay un antes y un después de ese acontecimiento en la Farmacia, ya que, gracias a él, o por culpa de él, llega la Receta del SOE a la Farmacia.

Los antecedentes de este hecho se remontan al gobierno de la II República, y bajo el mandato de Largo Caballero, Ministro de Trabajo y Asuntos Sociales se culminó el proyecto de unificación de seguros. Después, en los primeros años de la dictadura se continua el desarrollo del proyecto y ya en 1941, y bajo la dirección de José Antonio Girón de Velasco, Ministro de Trabajo, se promulgó la **Ley del Seguro Obligatorio de Enfermedad** en 1942, (*BOE 27/12/1942*) que en su artículo 32 establecía la Concertación obligatoria entre el **Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos** y el **Instituto Nacional de Previsión**. Este Convenio regulaba la dispensación obligatoria por todas las Farmacias, con una tarifa reducida especial para el Seguro. En él se establecía que, si en el plazo de dos meses no se suscribía el convenio, el Instituto instalaría Farmacias propias, y donde no se estableciesen, fijaría una tarifa obligatoria.

La **ley del Seguro Obligatorio de Enfermedad** publicada en 1942, *BOE 27/12/1942, pag.10592, (Figura 1)* refleja en su artículo tercero que se aplicará con carácter obligatorio “a todos los trabajadores económicamente débiles”, con las excepciones que se señalan en la misma. Los beneficiarios eran trabajadores afiliados con un nivel de salario determinado en la misma norma, así como los familiares directos que vivían a sus expensas, estando excluidos los funcionarios. Los límites de la asistencia médico-farmacéutica eran 26 semanas al año para los asegurados y 13 para sus familiares. La hospitalización máxima se establecía en doce semanas al año, y la mitad para los familiares del asegurado.

Al principio el **Seguro Obligatorio de Enfermedad** sólo cubría a algunos trabajadores, pero desde entonces la asistencia sanitaria se ha ido extendiendo a más y más colectivos, hasta llegar hoy en día a la asistencia universal, y lo que era en 1950 una preocupación para el gobierno, el gasto farmacéutico, continúa siéndolo hoy en día, para todos los gobiernos.

b) Los interinos que llevaren ejerciendo el cargo dieciocho meses consecutivos y se encuentren prestando servicio en la fecha de esta Ley.

c) Los interinos que hayan ejercido el cargo durante dos años, aunque no fueran consecutivos.

En todo caso, deberá acreditarse plena afección al Movimiento Nacional.

Artículo segundo.—Podrán ingresar en el Escalafón del Cuerpo Nacional de Depositarios de Fondos de Administración Local los que, a partir del día dieciocho de julio de mil novecientos treinta y seis, y en las condiciones y plazos que se fijan en el artículo anterior, hayan ejercido interinamente el cargo de Depositario en Municipios sometidos a la jurisdicción del Gobierno Nacional y con presupuesto superior a cuatrocientas mil pesetas.

Artículo tercero.—Para perfeccionar el derecho que conceden los dos artículos anteriores, los funcionarios que reúnan las condiciones señaladas en los mismos habrán de seguir y aprobar un cursillo de formación y capacitación que, a tal efecto, organizará el Instituto de Estudios de Administración Local.

Artículo cuarto.—Los Interventores y Depositarios que perfeccionen su derecho ingresarán en la quinta categoría de los escalafones respectivos.

Artículo quinto.—El Ministerio de la Gobernación dictará las disposiciones oportunas para el cumplimiento de la presente Ley.

Dada en Madrid a doce de diciembre de mil novecientos cuarenta y dos.

FRANCISCO FRANCO

LEY DE 14 DE DICIEMBRE DE 1942 por la que se crea el seguro obligatorio de enfermedad.

El seguro de enfermedad, establecido en muchos países de Europa, no se había implantado en España como consecuencia de las luchas imperantes entre los diversos partidos políticos, en los que los intereses particulares en juego impedían esta realización.

Superadas estas luchas y promulgado el Fuero del Trabajo, en cuya declaración décima se ordena el establecimiento de un seguro total, se dispuso por el Ministerio de Trabajo el estudio y redacción de esta Ley, en que, recogiendo las experiencias necesarias, se plasmase en una realidad este seguro, con carácter obligatorio para los productores económicamente débiles y con la amplitud y generosidad propia de nuestra Revolución Nacionalindustrialista.

En su virtud,

DISPONGO:

CAPITULO PRIMERO

Fines de la Ley

Artículo primero.—Por la presente Ley se establece en España el seguro obligatorio de enfermedad.

Artículo segundo.—Son fines del seguro obligatorio de enfermedad:

- La prestación de asistencia sanitaria en caso de enfermedad.
- La prestación de asistencia sanitaria en caso de maternidad.
- La indemnización económica por la pérdida de retribución derivada de los riesgos determinados en los apartados a) y b) de este artículo.
- La indemnización para gastos funerarios al fallecer los asegurados.

Las funciones de medicina preventiva que se encomiendan al Seguro se ajustarán a las normas generales establecidas por la Dirección General de Sanidad.

CAPITULO SEGUNDO

Campo de aplicación

Artículo tercero.—La presente Ley se aplicará con carácter obligatorio a todos los productores económicamente débiles, sin otras excepciones que las establecidas en el artículo noveno.

En su día, todos el Instituto Nacional de Previsión, la Dirección General de Sanidad y los organismos sindicales pertinentes, podrá establecerse, mediante Decreto del Ministerio de Trabajo acordado en Consejo de Ministros, el régimen de afiliación voluntaria de este Seguro.

Figura 1: Ley del Seguro Obligatorio de Enfermedad publicada en 1942, BOE 27/12/1942, pag.10592

En la tabla siguiente se relaciona perfectamente cómo ha sido el crecimiento exponencial de asegurados en el transcurso de los años hasta llegar a las cifras actuales de asistencia universal

El crecimiento de los asegurados fue en aumento lineal año a año dependiendo de las medidas de cobertura social de los respectivos gobiernos. Por contrapartida, las recetas del seguro de enfermedad tuvieron un crecimiento exponencial, y así, en tan sólo nueve meses se había triplicado el número de recetas y quintuplicado el importe en pesetas, como se observa en la *tabla 2*, por lo que fueron desapareciendo las reticencias que había en el sector hacia las recetas del Seguro de Enfermedad.

AÑOS	Número de Asegurados (Media mensual en Mones)
1950	3,1
1955	3,8
1960	4,4
1965	6,3
1970	7,6
1975	11,1
1980	14,6
1985	16,9
2018	46,7

Tabla 1.- Número de asegurados. (Fuente: informe sobre la prestación Farmacéutica en el Seguro de Enfermedad del Instituto Nacional de Previsión. España octubre de 1958. Informe sobre prestación farmacéutica en el Sistema Nacional de Salud 2018)

MESES	NÚMERO DE RECETAS	IMPORTE EN PESETAS
09/1944	24.020	115.298
10/1944	30.760	115.008
11/1944	30.516	166.173
12/1944	33.720	197.544
01/1945	41.874	255.489
02/1945	63.543	409.314
03/1945	60.803	430.029
04/1945	67.226	516.094
05/1945	73.575	605.310

Tabla 2.- Recetas del Seguro de Enfermedad y coste de estas, entregadas al Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid entre septiembre de 1944 y mayo de 1945 (1)

Los mismos datos referidos a nivel nacional se observan en la *Tabla 3*

Sería muy elocuente entrete-
nerse en estos datos y su variación
interanual, pero para nuestro obje-
tivo, baste señalar, que debido a lo
abrumador del incremento del gas-
to se estableció un Petitorio, que se
votó en referéndum en las empresas
entre el 15 y el 30 de mayo de 1953,
con gran eco en la prensa nacional.
Asimismo, se establecieron des-
cuentos a aplicar sobre los medica-
mentos. Además, el asegurado re-
nunciaba a los medicamentos no incluidos en el petitorio, a cambio de
no aportar nada al Seguro, por los medicamentos consumidos.

AÑOS	IMPORTE EN PESETAS
1945	84.930.027
1946	166.095.879
1953	689.386.098

Tabla 3. Coste de la prestación farmacéutica tras la inclusión de la receta en las farmacias (Revista del Seguro, de Enfermedad 2(5/6): 12. Madrid. 1954)

2.1.- LOS CONCIERTOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE PREVISIÓN Y EL CGCOF

La promulgación de la **Ley de Bases de Sanidad Nacional** en 1944, *BOE 331 de 16 de noviembre de 1944, (figura 2.)* establecía por primera vez que sólo los Farmacéuticos podían ser propietarios de las oficinas de Farmacia, lo que favoreció mucho la firma del Concierto, ya que por primera vez desaparecía el fantasma de las farmacias propias del Instituto Nacional de Previsión, (aunque este fantasma siempre ha sido y es, recurrente en cualquier cambio de legislatura)

El Consejo de Estado en Pleno, la Comisión Permanente y las Secciones pueden, por conducto del Presidente, solicitar de los Ministerios los antecedentes que estimen necesarios. En casos especiales, y por conducto del Ministerio que hubiera remitido a informe el expediente, pueden ser invitadas a informar, por escrito o de palabra, personas extrañas al Consejo acerca de los asuntos técnicos en que tuvieren notoria competencia.

Pueden ser oídos ante el Consejo los directamente interesados en los asuntos sometidos a informe, cuando el Presidente les conceda la comparecencia que hubiesen solicitado o cuando el Presidente lo estimase conveniente.

Artículo veinticuatro.—El Reglamento fijará el régimen de sesiones y trabajos del Consejo de Estado, observándose, en lo posible, sus prácticas tradicionales.

Artículo transitorio primero.—Caso de que aumentase el número de Secciones, se entenderá asimismo aumentado en igual número el de Letrados Mayores, de Sección, Letrados de término y Letrados de Ingreso, reputándose que esta Ley concede autorización para efectuar dicho aumento de plantilla, a efectos de lo dispuesto en el número séptimo de la Orden de la Presidencia del Gobierno de treinta de septiembre de mil novecientos cuarenta y tres.

Caso de aumentar el número de las Secciones del Consejo de Estado podrá asimismo aumentarse el número de funcionarios del Cuerpo Técnico-administrativo del Alto Cuerpo, a razón de dos por Sección, con la categoría de Oficiales primeros, reputándose concedida por esta Ley la autorización para el aumento de plantilla a que se refiere el número séptimo de la Orden de la Presidencia del Gobierno de treinta de septiembre de mil novecientos cuarenta y tres.

Artículo transitorio segundo.—Mientras no exista ningún Teniente General del Ejército del Aire, el cargo de Consejero del Pleno, a que se refiere el apartado f) del número tercero del artículo tercero de esta Ley, podrá ser provisto entre los Generales de División del mismo Ejército.

Artículo adicional.—Se respetarán al Cuerpo de Letrados y al Técnico-administrativo del Consejo los derechos reconocidos por disposiciones anteriores a esta Ley, aunque en ella no se mencionen. Asimismo surtirán efecto las declaraciones de excedencia y las peticiones de reintegro autorizadas en la actualidad.

Artículo final.—Quedan derogadas cuantas disposiciones se opongan a lo preceptuado en esta Ley. Dada en El Pardo a veinticinco de noviembre de mil novecientos cuarenta y cuatro.

FRANCISCO FRANCO

LEY DE 25 DE NOVIEMBRE DE 1944 de Bases de Sanidad Nacional.

La ordenación jurídica de los servicios sanitarios nacionales adolece en la actualidad de tantas y tales deficiencias que su corrección aparece con carácter de medida necesaria.

La única Ley de Sanidad con que contamos, la de veintiocho de noviembre de mil ochocientos cincuenta y cinco, lleva casi un siglo de existencia, con lo que queda dicho que la mayor parte de sus preceptos carecen de aplicabilidad útil.

La razón apuntada dió lugar a que en diferentes ocasiones intentara el Poder Público modificar o derogar la Ley con el propósito de sustituirla por otra que sirviera a las nuevas concepciones y realidades sanitarias; pero las habilidades políticas se interpusieron una vez más, y su torpe empeño logró el fracaso del intento.

Ante la imposibilidad de poder promulgar una nueva Ley y atchada la Nación por la epidemia que se cernía sobre su país vecino, el Gobierno recurrió al arbitrio de publicar el Real Decreto de doce de enero de mil novecientos cuatro, que intituló Instrucción General de Sanidad, disposición acertada que ha encauzado el avance de toda la organización sanitaria que nos ha llegado hasta hoy.

Cuanto queda dicho en relación a la Ley del cincuenta y cinco puede aplicarse ahora, después de cuarenta años, a la Instrucción de Sanidad del año mil novecientos cuatro; la ciencia sanitaria continuó su marcha, se profundizó más en los medios de diagnóstico y de prevención, y paralelamente las costumbres populares y la cultura profesional dejaron muy atrás lo que establecía aquel Real Decreto.

Figura 2. Ley de Bases de Sanidad Nacional en 1944, BOE 331 de 16 de noviembre de 1944

...En su base XVI, pone textualmente:

“Solo los farmacéuticos, individualmente o asociados en las formas que se autoricen, podrán ser propietarios de las oficinas de farmacia, de las que serán profesional y civilmente responsables. Se exceptúan de este precepto las creadas por instituciones del Estado, Provincia o Municipio para el servicio d los acogidos a título gratuito. Los Ministerios del Ejército, Marina y Aire continuaran su régimen especial destinado a servicios militares. Para los servicios técnicos o de carácter social de las Corporaciones se establecerán tarifas especiales. “

El primer concierto se firma el 18 de agosto de 1944, con precio limitado de las especialidades farmacéuticas (descuento), pago diferido por el Seguro a las Farmacias y obligación de todas las Farmacias de atender todas las Recetas del Seguro. El día 1 de septiembre de 1944 comienza el servicio de prestación farmacéutica. En él ya se establecía la libre elección de Farmacia por el asegurado. Este convenio se renovó varias veces, pero hay que esperar hasta el 9 de mayo de 1953 para la firma del nuevo Concierto entre el CGCOF y el Instituto Nacional de Previsión. En éste, ya se incluía el “Petitorio” (con la premisa de que sería renovado sucesivamente), y una rebaja de los márgenes de los medicamentos. El mismo ministro Girón de Velasco, en 1950 en las Cortes, ya mencionó lo que significaría el Seguro Obligatorio para todos los trabajadores advirtiéndolo, que se iba a disparar el gasto y que los trabajadores no tenían capacidad para pagar las medicinas.

A pesar de todas estas medidas, el gasto siguió incrementándose y volvió a aparecer el fantasma de la socialización de la Farmacia, con la apertura de farmacias propias del Seguro (como ejemplo podemos mencionar el estudio técnico del subdelegado general de Seguros del Instituto Nacional de Previsión, Enrique Serrano Guirado, fechado en octubre de 1958) (1).

Por supuesto la negociación del Concierto, la Facturación de las Recetas, su coste, el descuento aplicado a los medicamentos pagados por el Seguro, el aplazamiento de pago, el petitorio, etc., siempre estuvieron determinados por la presión del INP, como explicaba Ramón Turrientes de Miguel, a la sazón presidente del Consejo, en el Pleno del CGCOF celebrado en Madrid los días 24 y 25 de febrero de 1946.

Posteriormente, después de muchas presiones empresariales, profesionales y profunda contestación social por el tema del Petitorio, en 1961, la prensa empieza a ser partidaria de la propuesta de Libertad de

Prescripción a cambio de la participación de los beneficiarios en su costo, por medio de la aportación del beneficiario. En 1967 dejó de estar vigente el Petitorio en virtud del **decreto 3157/1966** que lo suprime, y establece la aportación del beneficiario en el coste de los medicamentos.

La asistencia farmacéutica, de alguna manera, refleja la transformación socioeconómica del país, aumenta el número de protagonistas (laboratorios, almacenes, farmacias), aumentan los colectivos asegurados y por tanto el número de beneficiarios, incrementándose, y mucho, el consumo-gasto en medicamentos. La comercialización de nuevas especialidades origina su mayor demanda en detrimento de la fórmula magistral, o sea, venimos de

“Hágase según arte” (hsa)

para después llegar a

“Dispéñtese según receta” (Dp)

y más adelante, veremos hacia dónde vamos.



Figura 3. Diferentes recetas con Dp

2.2.- VARIACIÓN DEL GASTO FARMACÉUTICO

En cuanto quedó atrás el Petitorio y se aceptó la aportación del beneficiario, volvió la preocupación gubernamental por el excesivo gasto en medicamentos y surgió el sistema de márgenes escalonados, los famosos R-64, R-77 y R-80, (una forma de disminuir el margen de los medicamentos que seguía siendo el 30%), de tal forma que, a mayor precio de venta, menor margen. Como la rueda del gasto no dejaba de girar, posteriormente se bajó el margen bruto de los medicamentos al 27,5% la Farmacia y al 6% la distribución, (recordemos que veníamos del 30% la Farmacia y del 9% la distribución). A partir de 1983, aparecieron los **Proseremes** (Programa Selectivo de Revisión de los Medicamentos), volvía el petitorio, y en el año 1997 se introdujeron los medicamentos genéricos en España.

Y desde entonces, hasta la actualidad, hemos presenciado un martilleo continuo legislativo, donde por un lado se fijan los precios de las especialidades farmacéuticas libres y de las que acepta el Seguro, y por otro se delimitan los medicamentos de uso y de dispensación hospitalaria (extrayéndolos del canal de las farmacias), se crean los conjuntos homogéneos y se fijan los precios de referencia de los conjuntos homogéneos en base a los precios de los medicamentos genéricos. Se fijan los márgenes escalonados y se añaden unos decretos, que se han hechos famosos en nuestro sector y que son los más representativos, el **RD 5/2000** y el **RD 8/2010** por cuanto son, los que fijan la escala de deducciones a la facturación de cada oficina de farmacia (*BOE 205, de 26/08/11*). En la *tabla 4* nos podemos hacer una idea de lo que representan estos decretos en cuanto a disminución del margen profesional, y en la *tabla 5* vemos la evolución del número de recetas y del gasto que representan para el SNS.

Ventas totales a PVPiva hasta Euros	Deducción Euros	Resto hasta Euros	Porcentaje aplicable
0.00	0.00	37.500.00	0.00
37.500.01	0.00	45.000.00	7,80
45.000.01	585.00	58345,61	9,10
58.345,62	1799,45	120.206.01	11,40
120.206.02	8851.53	208.075.90	13.60
208.075.91	20.801.83	295.242.83	15.70
295.382.83	34.487.04	382.409.76	17,20
382.409.77	49.479.75	600.000.00	18.20
600.000.01	89.081.17	En adelante	20.00

Tabla 4.- Escala de deducciones según factura mensual PVPiva de las Farmacias

Como refleja bien la tabla, en el año 2018, estamos en un gasto menor que en 2006, como consecuencia de la lucha de la Administración por bajar el gasto en medicamentos.

Año	Núm. de Recetas (Mones)	Gasto (Mones de €)	Gasto medio por Receta en €
2003	706	8.941	12.26
2004	728	9.515	13.06
2005	764	10.051	13.15
2006	796	10.636	13.36
2007	843	11.191	13.27
2008	890	11.970	13.45
2009	934	12.505	13.39
2010	957	12.207	12.75
2011	973	11.135	11.44
2012	913	9.770	10.69
2013	859	9.183	10.68
2014	868	9.360	10.78
2015	882	9.535	10.81
2016	901	9.912	10.99
2017	908	10.176	11.20
2018	923	10.481	11.34

Tabla 5. Recetas facturadas al SNS y gasto farmacéutico a través de las recetas del SNS. Incluye el gasto medio por receta. (fuente Ministerio de Sanidad)

3.- EVOLUCIÓN DE LA FARMACIA

Bien, por todo ello, “la Farmacia” que conocíamos de toda la vida, se fue transformando y adaptando a las nuevas reglas impuestas por la **Receta del Seguro Obligatorio**, puesto que su viabilidad estaba y sigue estando, muy condicionada por ésta, transformándose en lo que se ha llamado durante mucho tiempo “Oficina de Farmacia”. Las Farmacias tuvieron que ampliar el departamento administrativo en detrimento del Laboratorio de Fórmulas, puesto que disminuyeron éstas y se complicó el trabajo administrativo (compras, ventas, facturación, recetas con R, sin R, grupos homogéneos, 5/2000, 8/2010, compañías, etc.).

A finales del siglo XX, se dieron cuenta los farmacéuticos de que ya que venían los clientes-pacientes a la Farmacia, sería interesante venderles algo más que medicamentos, por lo que empezó, la “**Farmacia de Venta Libre**” o “**Farmacia Comercial**”. Durante algunos años, la preocupación principal era que las Farmacias vendieran más venta libre, (*Consumer Health*, Autocuidado y artículos sin receta) ya que era la forma de ser más rentables, puesto que la farmacia estaba y está, muy castigada tanto por la fijación de precios por el Estado (cada vez los medicamentos son más baratos) como por los descuentos establecidos para poder concertar con el Seguro.

Con la entrada en el nuevo siglo y como consecuencia de la consigna de la OMS “**Salud para todos en el año 2000**”, la Farmacia empezó a preocuparse más por la Salud y se transformó en lo que se conoció como la **Farmacia de Servicios**.

Así fue, como aparecieron las primeras prestaciones dedicadas a mejorar la salud de los clientes-pacientes de la Farmacia: toma de la tensión, determinación de glucosa y colesterol, analíticas rápidas con reactivos secos al alcance de todas las Farmacias.

Y posteriormente, la Farmacia se ha transformado en lo que se conoce como la **“Farmacia Comunitaria”** (FC), que integra la preocupación por la Medicina Preventiva y el bienestar del, o para, el paciente, y poco a poco la Farmacia Comunitaria ha ido incorporando los **Servicios Profesionales Farmacéuticos** (SPF), donde se desarrollan de manera escalonada un sinnúmero de protocolos para completar la atención al cliente-paciente.

Es muy importante señalar que el farmacéutico es el profesional sanitario con mayor facilidad de acceso, y en muchas poblaciones rurales a partir del mediodía, es el único profesional sanitario accesible.

Así mismo, es de destacar “el Consejo Farmacéutico” que tantas veces cita la TV en sus anuncios, y la inagotable aportación que hacen los Farmacéuticos de Farmacia Comunitaria en su labor diaria de “asesoramiento, consejo, recomendación y orientación de uso” de los medicamentos por y para el cliente-paciente.

4.- LA FARMACIA COMUNITARIA

En la actualidad la FC se caracteriza por el desarrollo de los SPF y de los SPFA (Servicios Profesionales Farmacéuticos y Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales).

Los SPF no asistenciales estarán orientados a la logística del medicamento, garantizando su custodia y su conservación y los SPFA estarán orientados tanto a la población en general, como a los usuarios de los medicamentos o de los productos sanitarios (el cliente-paciente, al que nos referíamos antes) y afectarán tanto a la optimización del proceso de uso, como a los resultados de los tratamientos.

En 2016 el Foro de Atención Farmacéutica de la Farmacia Comunitaria, identificó y consensuó un conjunto de SPFA no exhaustivo, ni excluyente que clasificó de la siguiente manera:

SPFA de la FC

SERVICIOS DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Servicios orientados al proceso de uso de los Medicamentos

- **Dispensación**
- **Indicación Farmacéutica**
Abordaje de los síntomas menores (descongestión de los ambulatorios)
- **Conciliación de la medicación**
Transición entre Asistencia Hospitalaria y Asistencia Primaria
- **Adherencia Terapéutica**
Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD). Según la OMS el 50% de los pacientes no toma los medicamentos como fueron prescritos
- **Revisión de Botiquines**
Programa de revisión de la acumulación y clarificación de los medicamentos a domicilio
- **Formulación Magistral**
- **Revisión de la Medicación (RUM)**
Frecuentes duplicidades de uso con medicamentos genéricos y medicamentos de marca
- **Inmunización**
Adquisición, custodia, seguimiento del paciente, aplicación de vacunas (de momento en otros países - Inglaterra, Australia...), notificación de sospecha, consejo, información y formación a la población.
- **Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT)**
Evaluación y monitorización de la farmacoterapia con el objetivo de mejorar sus resultados en la salud del paciente.

Un ejemplo para considerar es, el programa **conSIGUE** que coordinado por el CGCOF y con la participación de casi 3000 pacientes y 400 Farmacias, ya ha demostrado que au-

menta la eficiencia del sistema y la eficacia al paciente (por cada euro invertido en SFT se genera un beneficio de entre 3.3€ y 6.2€).

Otro ejemplo más cercano sería el **Proyecto Taofar**: Integración de las Farmacias Comunitarias en la monitorización del tratamiento anticoagulante con Dicumarínicos en el departamento valenciano clínico-malvarrosa.

- **Otros**

Servicios orientados a evaluar y mejorar los resultados de los medicamentos en salud

SERVICIOS RELACIONADOS CON LA SALUD COMUNITARIA

- **Medidas antropométricas:**

Peso/altura/IMC, Perímetro torácico

- **Determinación de parámetros clínicos:**

Glucosa, Colesterol, PA/MAPA/AMPA, Densitometrías, etc...

- **Prevención de la Enfermedad:**

Cribados, Detección de riesgos de enfermedad (Prediabéticos, hipertensos, asmáticos, etc.)

- **Apoyo colaborativo al diagnóstico**

- **Detección de enfermedades ocultas o no diagnosticadas (sangre oculta en heces, VIH,)**

- **Promoción de la Salud**

- **Educación Sanitaria**

- **Información Sanitaria**

- **Asesoramiento Nutricional**

- **Programa de intercambio de jeringuillas**

- **Otros**

La importancia de los **SPF** ha sido resaltada por la profesión, a partir de los estudios promovidos por el **CGCOF**, que han puesto de manifiesto que la labor del Farmacéutico de Asistencia Primaria o Farmacéutico Comunitario (consejos en la dispensación por y para el uso adecuado de la medicación, por ejemplo) han mejorado los resultados en salud, tanto en valor asistencial como en términos económicos. Estudios como *conSIGUE*, *AdherenciaMED*, *Concilia Medicamentos*, *HazFarma*, *Salud en la Mujer Adulta* y *EXXITO*, que presentó en esta academia el presidente del CGCOF, D. Jesús Aguilar Santamaría en enero del año 2020, han puesto de manifiesto estas mejoras.

Toda esta labor, se ha venido haciendo históricamente desde la farmacia, sin embargo, nunca se habían tabulado sus beneficios, tanto para la salud comunitaria, como para la salud individual del paciente.

Todo ello, pone de manifiesto la importancia de los Farmacéuticos de Farmacia Comunitaria ya que la labor que realizan puede facilitar la obtención de resultados terapéuticos adecuados y evitar o resolver, en gran medida a través de los SPFA la aparición de Problemas relacionados con los Medicamentos (PRM) y de Resultados Negativos asociados a los Medicamentos (RNM)

5.- EL MUNDO FARMACÉUTICO EN SU VERTIENTE DEMOGRÁFICA Y ECONÓMICA

Hemos visto hasta aquí, cómo es la Farmacia que tenemos hoy en día. Ahora vamos a ver, cuál es exactamente su mundo.

Los datos que utilizaremos serán todos de final de 2019, ya que al revisar varias fuentes (CGCOF, Micof, SNS, IQVIA, IM, Informe Aspime, Airef) son las más completas de las que hemos encontrado.

5.1.- DATOS DEMOGRÁFICOS DE LA FARMACIA COMUNITARIA

Al final del año 2019 había en España 22.102 Farmacias Comunitarias (se han abierto 70 farmacias y han cerrado 39) distribuidas de la siguiente manera

35,7% = 7881 Situadas en capital de provincia

64,3% = 14.221 Situadas en municipios

Si viéramos estos mismos datos de la Comunidad Valenciana:

FARMACIAS COMUNITARIAS en la CV: 2.357

de las cuales

30,39% = 717 Situadas en capital de provincia

69.60% = 1.640 situadas en municipios

Por provincia

	Total	Capital	Provincia
CV	2.357	717	1.640
Alicante	809	149	660
Castellón	306	77	229
Valencia	1.242	491	751

De los datos que hemos visto hasta ahora deducimos que en España hay

4,7 farmacias por 10.000 habitantes

2.128 habitantes de media por farmacia

La ratio de habitantes por farmacia en España, es de los más bajos de nuestro entorno, lo que afecta y mucho a la rentabilidad de las farmacias, ya que **en Europa la media es de 25.1 farmacias por 100.000 habitantes y en España es de 47,3 farmacias por 100.000 habitantes.**

Si tenemos en cuenta que los farmacéuticos Colegiados en España a finales del 2019 son 75.260, veamos cómo se distribuyen en la Farmacia Comunitaria

- El 71,6% son mujeres
- El 70,8% ejerce en Farmacia Comunitaria (87,7% si tenemos en cuenta solo a los Farmacéuticos en activo)
- 53.305 farmacéuticos ejercientes en Farmacia Comunitaria
- De los 53.305 farmacéuticos ejercientes en Farmacia Comunitaria el 47% son propietarios de Farmacia,
- 19.128 son propietarios únicos y 5.921 son copropietarios y el 53% (25.251) trabaja como adjunto.
- Y si nos fijáramos en el sexo, el 71.6% son mujeres (38.166) y 28.4% son hombres (15.139)

5.2.- DATOS ECONÓMICOS DE LA FARMACIA COMUNITARIA

Actualmente se calcula que en España hay 25.000.000 de personas a las que se prescriben medicamentos, vamos a desmenuzar estos datos y hacernos una idea de que es eso, del mercado Farmacéutico.

Veamos como es el montante del gasto farmacéutico en España a través del SNS

Gasto Farmacéutico a través del SNS	10.794 M €
Número de recetas del SNS	971 M
Gasto medio por receta	11,12 €

Igualmente, si estos datos los referimos a la Comunidad Valenciana:

Gasto farmacéutico a través del SERVASA	1.290 M. €
Número de Recetas	111 M.
Gasto medio por Receta	11,60 €

Si estos datos, los completamos con la totalidad de facturación de las Farmacias, quedarían de la siguiente manera:

Gasto Farmacéutico a través del SNS	10.794 M €
Gasto Farmacéutico Directo	5.081 M €
Total de Medicamentos dispensados en Farmacias	15.875 M €
Facturación Total de las Farmacias	20.488 M €

Una vez visto el montante total de facturación, vamos a ir desmenuzándolo poco a poco

Facturación total de las Farmacias	20.488 M €
Venta total media de las Farmacias	927.000 €

Éste último dato se desglosa en 652.000€ en Medicamentos y 275.000€ en *Consumer Health*

Si examinamos más los datos de las Farmacias Comunitarias, y partiendo de su facturación global, nos encontramos que básicamente hay tres tipos de farmacias comunitarias:

Farmacias Tipo A (Facturación >1,2 M €)	± 20%
Farmacias Tipo B (Facturación 0,7-1,2 M €)	± 40%
Farmacias Tipo C (Facturación <0,6 M €)	± 40%

Pero cómo son las farmacias, lo vemos a continuación:

- Hay un 75% de las Farmacias por debajo de la media (927.000€) exactamente (16.553)
- Hay un 13,36% (2.952) de Farmacias con facturación menor de 300.000 €
- Hay un 4% (880) farmacias VEC (Farmacias con una facturación pública por dispensación de recetas menos de 200.000 €)

Y cómo es el comportamiento del cliente-paciente:

Precio del Tique medio	12,05 €
Consumo por habitante y año	450 €
Unidades por habitante y año	37,4

En el consumo por habitante y año (450 €) cabe señalar:

- En medicamentos 307,4 €
- en *Consumer Health* 142,6 €
- en unidades por habitante y año 37,4
(Medicamentos 25.5 y *Consumer Health* 11,9)

A grandes rasgos:

Tiques por farmacia año	78.734
Habitantes atendidos por una Farmacia durante un año	37.182
Habitantes atendidos por todas las farmacias en un año	820.643.920*

* Alrededor de 18 veces los habitantes de España

En 1 mes las farmacias españolas atienden a 68.390.092 habitantes

6.- EL FUTURO DE LA FARMACIA COMUNITARIA

Para hablar del futuro de la Farmacia comunitaria (FC), vamos a meter en un crisol desordenado todo lo que de alguna manera pueda afectarla.

El 86,3% de los ciudadanos ha acudido en el último año a profesionales de la salud pública. En el 13,6% de los hogares existe una situación de dependencia y el 12,8 % de los internautas (el 3,8% de la población) utiliza las redes para consultar temas relacionados con la salud. (debemos señalar que estos datos son anteriores a la Pandemia)

Empecemos por las grandes plataformas de venta y distribución *on-line* a domicilio, como *Amazon*, y *Ali-Baba*, entre otros, con la posibilidad, no tan remota, de distribución de medicamentos, productos sanitarios y *Consumer Health* a través de drones, o la posibilidad hoy en día, de recibir la compra al día siguiente en el domicilio habitual o en el punto de recogida designado. (en algunas poblaciones de 20.000 habitantes ya hay puntos de recogida de Amazon).

Cabría destacar aquí también la importancia que puede llegar a tener el “e-commerce” para el departamento de *Consumer-Health* de la Farmacia Comunitaria. Se ha empezado a detectar que cada vez más clientes-pacientes (sobre todo menores de 40 años) buscan la información de los productos en internet y luego si es factible, o si se les facilita, acaban la adquisición en el mismo sitio web donde han hecho la consulta. Esto aumentará la presión para digitalizar la Farmacia, ya no sólo con páginas web para ser localizadas o con facebook para consultas o comunicación, sino con venta a través de internet, bien sea a través de *market-places* o individualmente.

Por el contrario se están abriendo, cada vez más, pequeñas tiendas especializadas de barrio (tiendas de fruta, *Carrefour exprés*...) como contraposición al comercio no humanizado y está aumentando sensiblemente la red del comercio de proximidad. También se detecta la tendencia de que van a menos las grandes superficies comerciales (en EE. UU. ya han cerrado muchas de ellas)

Otro de los condicionantes nuevos que ha venido para quedarse, es la Telemedicina, con los TICs (tecnología de la información y de la comunicación válida para el diagnóstico, el tratamiento, la prevención, la investigación y la evaluación) y la salud-móvil (*m-Health*) con los gadgets o *wearables* saludables (tabletas, Smartphones, pulseras, relojes, anillos, aros, básculas).

Y muy importante, un nuevo producto sanitario: una App que se considera Producto Sanitario (de acuerdo con la Directiva 93/42/CEE) si mejora la salud, aunque sea solo de forma paliativa, o cuando se utiliza para diagnosticar o ayudar al diagnóstico.

Se calcula que entre las tiendas de *Apple* y de *Android* suman más de 325.000 aplicaciones de Salud. El 30 % se dirige a pacientes y profesionales y el 70% al público en general. El 65% son aplicaciones para monitorizar enfermedades crónicas, 15% para diagnóstico y 10% para tratamientos.

En cuanto a logística, para los distribuidores se desarrollarán las tecnologías RFID (tecnología por radiofrecuencia) que proporcionan más datos, y en tiempo real de los medicamentos y su disposición, ya que estos llevan por fin la trazabilidad en todo su camino, ya que incor-

poran dos nuevos sistemas de control con el código *Datamatrix* que identifica el medicamento, la fecha de elaboración, el distribuidor y la fecha de distribución, y la Farmacia que lo dispensa y cuando lo hace, y además verifica su autenticidad, ya que cada envase lleva un único número de serie. Y con el dispositivo de control de cada envase contra la manipulación, el DCM que es un sello o un precinto que permite verificar si el medicamento ha sido manipulado y que cada Farmacia debe verificar. Y para las Farmacias se instalarán robots para la dispensación, con la mejora de control, de organización y de tiempo destinado al paciente se mejorarán, y mucho, las comunicaciones entre el distribuidor y la farmacia, y se sabrá con mucha más precisión el cuándo y el cuánto, de cada medicamento esperado por cada paciente.

Respecto a la **Receta Médica**, centro de toda nuestra disertación, desaparecerá, ya que la prescripción online sólo necesitará de la tarjeta SIP para completar los tratamientos crónicos de un año de duración o más, cuando la interoperabilidad no sólo se centre en interacciones entre medicamentos sino también en los envases, ya que tienen un número de serie único y diferente. Como consecuencia, el galeno podrá tener acceso a los envases retirados de la farmacia en tiempo real y sabrá mucho más sobre el cumplimiento del tratamiento por el paciente, y además esto servirá para todo el territorio nacional. Por otro lado, la actualización de la historia clínica a través de la prescripción electrónica, completará esta información y le dará al médico un sinfín de datos para controlar mejor a su paciente, por lo que el paciente estará mucho mejor supervisado, aunque se le vea menos, lo que aportará al sistema sanitario una descongestión de los ambulatorios, con lo que la asistencia primaria ganará en calidad y eficiencia.

Por otra parte, tendremos los medicamentos que la AEMPS define como medicamentos de terapia avanzada, los basados en genes o de terapia génica, los basados en células o de terapia celular y los basados en tejidos o de ingeniería tisular. Y también tendremos los medicamentos personalizados con la aportación de la Farmacogenética y de la Farmacogenómica, con lo que se desarrollarán medicamentos individualizados (para una sola persona, y a veces para una sola vez, o que se irán modificando según el efecto del tratamiento), y los medicamentos de precisión diseñados a partir de la nanotecnología, y los diseñados a partir de la bioimpresión-3D. Se combinarán biomarcadores

y algoritmos para diseñar un tratamiento, y con la ayuda de gadgets o wearables saludables, se podrá hacer un seguimiento pormenorizado de cómo funciona el tratamiento, para obrar en consecuencia.

Por lo demás, habría que considerar y mucho, la I.A., ya que puede que antes de ponernos enfermos ésta determine qué debemos tomar y qué no, y cuándo, para evitarlo. Actualmente, el 90% de los recursos humanos y económicos médicos se destinan a la curación de enfermedades. Con la I.A. esto cambiará rotundamente, porque al mejorar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades, permitirá un ahorro significativo al sistema sanitario, ya que maneja enormes volúmenes de datos (*Big-Data*) y usa aplicaciones matemáticas y computacionales para determinar los biomarcadores de las diferentes enfermedades. La medicina del futuro está enfocada no sólo a curar la enfermedad sino a hacer sentirse bien a los pacientes, y se basará tanto en fenotipo como en el genotipo del paciente por lo que se tratará a las personas, no a las enfermedades.

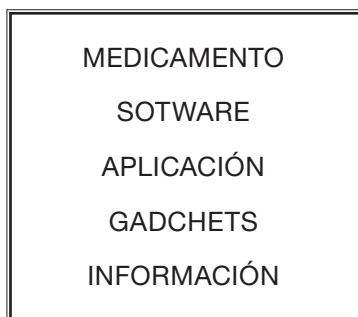
La otra cara de la I.A. es qué pasará con esos datos y quién los gobernará, porque se tiende a acabar con el paradigma de la época de Adam Smith de que *“en la salud y en la ciencia el bien del individuo pasa obligatoriamente por el bien común”* y hoy impera más el principio de gestión de los bienes comunes, que como definió la premio Nobel en economía Elinor Ostrom, lo “procomún” es un patrimonio de todos basado en el bien común: *“La colaboración del individuo precisa de la colaboración de la comunidad, lo que implica, que la materia prima imprescindible para conseguir este bien son los Datos, por eso hay que compartarlos de forma abierta y horizontal.”*

En síntesis, **debemos ser donantes de Datos, no sólo de Órganos.**

Cada vez será más fácil determinar una carencia o un problema de salud en el paciente-cliente, a través de una infinidad de medios diagnósticos mucho más sencillos y rápidos que los que hay hoy en día (cualquier aplicación que pueda seguir y detectar información biológica sobre el paciente que luego se vuelca, en un *wearable*-dispositivo saludable- tipo *Smartphone*, una pulsera, un reloj, una balanza digital, una tirita que mide los latidos del corazón, el ritmo respiratorio, la temperatura corporal, la postura del cuerpo, el nivel de stress, la calidad del sueño, parches que almacenan la información sobre los músculos para

hacer un seguimiento de la enfermedad de párkinson, etc.), y al mismo tiempo será más adecuado y coordinado aplicar los medicamentos necesarios, que no necesariamente serán invasivos (una luz, un fotón, una parche, una pulsera, o aparatos que proveen de insulina a los pacientes diabéticos de manera automática según éste detecta que necesita el paciente más o menos dosis, una píldora con circuitos electrónicos y bacterias modificadas genéticamente, desarrollada por la Universidad de Boston, un circuito con electrodos, que se pega al cerebro y evita ataques epilépticos de la Universidad de Cambridge, bacterias modificadas para ser vigías, Universidad Pompeu Fabra, pastillas inteligentes que permiten saber si alguien está siguiendo un tratamiento o no, nanopartículas introducidas en el torrente sanguíneo para provocar o evitar una reacción, una pulsera *Rithmin*, para detectar arritmias y evitar ictus, etc.) algunas de estas novedades tendrán tanta precisión que podrán marcar células, ya no habrá un tejido diana, sino una célula diana.

Se implantarán los tratamientos con drogas inteligentes, lo que en medicina se conoce como *Drugware*. Los medicamentos vendrán acompañados de un software, que seguirá y detectará la información biológica sobre el paciente. Toda esta información biológica influirá en la respuesta del medicamento, y mejorará la salud del paciente con lo que favorecerá la adherencia a los tratamientos, y además el *drugware* tendrá en cuenta, no solo, la enfermedad sino el contexto psicosocial-cultural del paciente, y si para hacer su efecto un medicamento se necesita que el paciente baje de peso o deje de tomar alcohol, una aplicación le ayudará y le involucrará en ello.



Entre los análisis con perspectiva de futuro sobre la FC, hemos encontrado que la mayoría de los expertos abogan por una Farmacia parecida a la actual pero más profesionalizada en cuanto a SPFA, y difieren poco en cuanto la distribución geográfica y a la regulación del sector por parte del Gobierno de turno. Aunque apuntan que sería deseable que hubiese una remuneración fija para el acto profesional y una remuneración proporcional al coste del medicamento (la remuneración mixta que en algunos países ya se ha establecido). **Estos estudios hacen hincapié en el alto grado de satisfacción que produce la relación directa farmacéutico-paciente.**

Creemos que la FC para seguir siendo un puntal importante en el mundo sanitario, se debe centrar en tres características sanitarias que van a tener mucha importancia en un futuro no muy lejano, hablamos de la **Prevención**, la **Cronicidad** y la **Asistencialidad**.

En los años por venir, cada vez va a tener más importancia la Prevención de la Enfermedad, por lo tanto, la FC debe prepararse para esta eventualidad y con los SPFA adecuados (hay que incluir por supuesto los *wearables* y las aplicaciones) estar al servicio del paciente-cliente y de la sociedad en general (aunque quizá sea difícil contemplar esta perspectiva desde la azotea de la remuneración, pero sin lugar a duda se puede y se debe).

No descubrimos nada si decimos que cada vez vivimos más años, más si cabe en un país que ya casi está por delante de todos en esperanza de vida. Pues bueno, el vivir más años de alguna manera traerá una mayor cronicidad de las enfermedades, achaques, o simplemente más días vividos, con lo que habrá que cuidar a ese paciente-cliente para que sus días sean mejores y su salud, o simplemente la ausencia de enfermedad, le acompañe todo el tiempo posible, cuanto más mejor. Hoy en día los enfermos crónicos representan el 30% de los pacientes y consumen el 70% de los recursos sanitarios. De media en los últimos diez años de vida se incluyen pluripatologías y dependencia, lo que implica más atención al paciente crónico y polimedicación, con los problemas que ello conlleva y el gasto que genera para el sistema sanitario.

La FC deberá ser Asistencial a través de los SPFA, ya que una de las conclusiones que sobresale en todos los estudios, es la gran

satisfacción que produce la relación farmacéutico-paciente. A pesar de que los pacientes de hoy estén más empoderados, (muchos han leído todo sobre su enfermedad y sobre su medicamento, a veces inadecuadamente, en internet), esto implica que los Farmacéuticos Comunitarios deberán estar más preparados, y si se me permite, no sólo más preparados, sino más adecuadamente preparados para poder ejercer su labor de intermediario entre el medicamento y el cliente-paciente en asistencia primaria, y en consecuencia adecuar el uso correcto del medicamento, de su aplicación y de la información que éste pueda llevar implícita.

Hay que tener en cuenta que la Asistencia Primaria (por cierto, la gran olvidada de nuestra época) es como la primera línea de fuego en una batalla, y en ella las características son muy diferentes a las líneas de retaguardia o de despachos, tanto a nivel de preparación como a nivel de avituallamiento y de armamento, como se puso de manifiesto en el VIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC), en palabras Encarnación Cruz, entonces Directora General de Cartera Básica y Farmacia del Ministerio de Sanidad :

“Hay que destacar y mucho la capacidad de transformar casi de forma mágica (profesional, diríamos nosotros) un mensaje complicado, como es un tratamiento, en algo sencillo para los pacientes y en un lenguaje que llega a la población”

O como se ha puesto en evidencia recientemente, si la Asistencia Primaria se colapsa y no da la asistencia que le corresponde por distribución, localización, intendencia, saturación o por logística, se colapsa el Sistema Sanitario.

Los españoles realizamos más de 155 Moneys de consultas de atención primaria al año y la mayoría son por dolencias menores que se podrían resolver con aplicaciones de nuestros SPFA, y pasa lo mismo con muchas visitas a urgencia de los hospitales y de los centros de salud.

Recuerdan cuando decíamos que venimos de Hsa, para llegar a Dp, pues bien, les anticipo que la FC va a ir a hacia...

Asp: Aplíquese según proceda

Creemos que el futuro de la Farmacia Comunitaria estará en reconvertirse en el INTERMEDIARIO ACTUALIZADO que siempre ha sido. Ya que desaparecerá la Receta, y los medicamentos incluirán software que regulará y controlará la aplicación, o bien se imprimirán en una impresora-3D para personalizarlos más, y por ende, nosotros los Farmacéuticos Comunitarios seremos (o deberemos ser) los que sepamos manejar, entender, explicar y enseñar a utilizar y hacer accesible ese software o esas aplicaciones, para hacer llegar el medicamento adecuadamente, porque nuestro sitio siempre estará entre el medicamento y el cliente-paciente



Por tanto para finalizar, diremos que el futuro de la Farmacia Comunitaria estará en hacer valer nuestros SPFA de tal manera que se nos remuneren, (o se consideren en nuestra remuneración) y en convertirnos en el eslabón de la cadena sanitaria necesario para poder adaptar e informar del uso adecuado del software o de las aplicaciones que serán medicamentos o que necesariamente irán con los medicamentos, y que tendremos que hacer accesibles, digeribles, útiles y prácticos a nuestros clientes-pacientes, y por todo ello la Farmacia Comunitaria se caracterizará por *Asp: Aplíquese según proceda*

FARMACIA COMUNITARIA ➞ ASP

7.- EPILOGO: LA FARMACIA COMUNITARIA EN LA PANDEMIA COVID-19

Me veo en la necesidad de añadir unas líneas a mi discurso de entrada en la AFCV, a propósito de la “nueva normalidad”, y por los cambios que han afectado a nuestras vidas y nuestras costumbres.

Pues bien, estamos viviendo una de las peores pesadillas que nos podríamos imaginar, tenemos un enemigo invisible y no tenemos armas contra él, creo que todos saben que hablamos del Covid-19.

Pero tenemos o teníamos la mejor sanidad del mundo, tenemos o teníamos políticos y técnicos que se preocupaban por nuestra salud. Como no teníamos PCRs, ni mascarillas, no eran necesarias. Si eran necesarios los respiradores, pero teníamos escasos. No eran necesarios los EPI, o si, pero no teníamos. Y si hablamos de los cuidados

socio-sanitarios, escaseaban en profesionalidad y en medios. Los hospitales se colapsaron y hubo que crear hospitales de campaña para cubrir la asistencia sanitaria Covid-19. Los Centros de Salud se blindaron y en la mayoría de ellos se pidió a la población que no acudieran para dejarlos libres para la Epidemia. Las recetas de la Seguridad Social cayeron un 30% y más tarde dejaron de existir físicamente. La asistencia sanitaria se transformó en teleasistencia, los enfermos crónicos se tuvieron que conformar con que los viéramos en las Farmacias para renovación automática, en algunos casos, de sus tratamientos y muchos otros enfermos, después de una breve llamada de teléfono al Centro de Salud pasaban por la farmacia para que les diéramos algo.

La asistencia socio-sanitaria que tantas veces se nos ha negado a las Farmacias, brilló por su ausencia.

Hemos conocido la manipulación de datos científicos, la falsificación de las cifras de contagiados y de muertos. Y se ha normalizado la mentira como excusa para paliar la deficiencia. Eso sí, en algo hemos sido los primeros: en muertos y en contagiados.

Y también hemos sido los primeros en hacer las cosas al revés: Cuando en todos los aeropuertos exigían la PCR, en los nuestros no la exigíamos y cuando todo el mundo prescindía en lo posible de las fiestas navideñas, nosotros las teníamos que celebrar. Resultado: más muertes y más contagiados en España por covid-19 que en el resto de los países de nuestro entorno.

Es posible que veamos aún rebrotes de esta pandemia más o menos potentes y que hasta dentro de un año, o más, no hayamos conseguido la vacunación masiva, y por si todo esto fuera poco, tenemos que soportar, que la cortedad de miras de otras profesiones, se manifieste con críticas completamente injustificadas y brutales contra las Farmacias Comunitarias y su deseo de ayudar y cooperar en la situación catastrófica que nos encontramos.

Por todo lo acontecido este año, manifestaré mi tristeza, y como no, también mi satisfacción.

Tristeza, por haber pasado un año muy difícil las Farmacias Comunitarias, ya que la administración y la sanidad pública las ha ignorado y ninguneado como si no fueran establecimientos sanitarios, ni estuvieran en primera línea de la Pandemia.

A la farmacia, han acudido infinidad de clientes-pacientes que pedían directamente medicamentos para el tratamiento del covid-19, que o bien se los habían recetado en su ambulatorio, en una unidad de urgencias o bien por teléfono (recuerden la azitromicina, colchicina, hidroxiclороquina, dexametasona, etc.), o bien esos pacientes que venían con dolores de cabeza persistentes, o “gripes” que cursaban con diarreas, u otros dolores inespecíficos, incluso no sabiendo que eran portadores del Covid-19, ya que a la mayoría de ellos no los podían atender en los ambulatorios adecuadamente, debido a la saturación de éstos y a las medidas de separación y de desviación de enfermos por la pandemia del Covid-19. Todo esto, al margen de la infinidad de consultas y aclaraciones que se han ido haciendo a lo largo del año sobre el tema Covid-19, y las necesidades de protección y de higiene y de aclaración de síntomas.

Después, apareció la necesidad de los tests de anticuerpos IgG e IgM y nuevamente la administración volvió a ignorar a las farmacias (en la fecha que finalizamos este escrito se acaba de autorizar en la Comunidad de Madrid a las Farmacias Comunitarias a hacer test de IgG e IgM, no así en el resto de España). Debo señalar que luego han salido auto test de anticuerpos IgG e IgM, y lo que no autorizaron a hacer a las farmacias, ahora lo pueden hacer los mismos pacientes.

Ni que decir tiene que tampoco la administración quiere contar con las Farmacias para la vacunación del Covid-19, (a pesar de lo útil que sería por la potente distribución geográfica de la Farmacia Comunitaria), y eso a pesar de ser uno de los países del mundo que más le está afectando la Pandemia, y que nos hallamos en un estado de catástrofe sanitaria de proporciones inmensas, y que por lo que estamos viendo al ritmo actual de las vacunaciones, necesitaríamos dos años para conseguir la inmunización de la población.

Es importante resaltar qué, en diferentes países, como EEUU, Francia, Inglaterra, Alemania, Italia o Portugal, por nombrar algunos, a las farmacias no sólo se las han tenido en cuenta para los análisis de anticuerpos, sino que también cuentan con ellas para la vacunación tanto de la gripe, en otras campañas, como del Covid-19, en el momento en que nos ha tocado vivir. Creo que esto es una imagen muy significativa que nos sitúa en la distancia que aún tenemos que recorrer, para que se considere la Farmacia como un factor sanitario (establecimiento

sanitario, según la legislación vigente) entroncada en la Asistencia Primaria, como ya ocurre en otros países.

Y, dejémoslo claro aquí, debemos conseguir que en España la Farmacia Mediterránea no sólo se distinga por su distribución geográfica y la propiedad unida al título de la profesión, sino que sea también una Farmacia Asistencial como ya se le reconoce en otros países de nuestro entorno



Y satisfacción, porque la farmacia siempre ha estado presente y está siendo útil al ciudadano en toda la Pandemia. Ya desde el primer día, y sin ninguna indicación, ni reglamentación del Ministerio de Sanidad ni de las Comunidades Autónomas, las Farmacias cubrieron sus mostradores con pantallas protectoras y se cubrieron el rostro con mascarillas, y cuando la administración decía que las mascarillas no eran necesarias, porque no tenían, en las Farmacias ya se señalaba la importancia de éstas. Y por supuesto, siempre al pie del mostrador para informar a los ciudadanos de lo que se sabía día a día, **y en ningún momento se apagó la luz de la Cruz Verde de la Farmacia Comunitaria.**

Recuerden cuando en el grueso de mi exposición hice hincapié en los SPFA, pues en una prueba de campo como ha sido (y está siendo) la Pandemia y sin una regulación ni reglamentación, ni tan siquiera protocolo de actuación, hemos demostrado que somos un agente sanitario, valioso y productivo, que se debe utilizar, potenciar, reconocer y valorar en toda su dimensión.

De alguna manera los ciudadanos han agradecido y estimado el comportamiento de la Farmacia Comunitaria, porque en todas las encuestas, ésta ha salido reforzada de la crisis.

Ahora sólo nos queda resaltar el valor de la FC frente a la Sanidad Pública para que deje de ignorarla, y poner de manifiesto la necesidad de que la Administración le otorgue el sitio que le corresponde en la Asistencia Primaria, que otros países ya le reconocen, y pueda participar, asistir y ayudar, tanto en campañas de vacunación como para aumentar y comunicar la prevención y para completar la asistencia de los enfermos crónicos.

Seguimos siendo en el siglo XXI, una profesión que todos los días se debe defender y se debe demostrar a, y en, Sanidad.

Vayamos a ello.

He dicho.

8.- BIBLIOGRAFÍA

1. Gloria Redondo Rincón. Antonio González Bueno. **La implantación de la prestación Farmacéutica en el Seguro de Enfermedad (1944-1955)**. An. Real Acad. Farm., Vol79, nº4 (2013).
2. M^a Carmen Francés Causepe. M^a Victoria Hernández de Troya. **La Prestación Farmacéutica del sistema Nacional de Salud**. Universidad Complutense Madrid 1998.
3. María Del Carmen Rodríguez Blas. **Estadística del gasto sanitario público 2017**. Subdirección General de Servicios del SNS y fondos de compensación. MSCYBS.
4. Alicia Coduras Martínez. Juan de Llano Señeris. **Análisis prospectivo Delphi sobre el futuro de la prestación Farmacéutica**. 2010
5. José M^a López Alemany. **Gasto Farmacéutico. Análisis de su evolución con un poco de perspectiva**. Diariofarma. Enero 2020
6. Mario V. González Fuentes, Jorge Irigaray García de la Serrana. Carolina Benavides Rosero. **El Gasto farmacéutico en España. La perspectiva pública y privada**. EAE Bussines School. Doc. 6. 2010.
7. Francisco Javier Puerto. Antonio González Bueno. **Compendio de historia de la farmacia y legislación Farmacéutica**. 2011. edit. Síntesis.

8. Víctor Valencia. **El futuro inmediato de la Farmacia**. Farmacia profesional. Vol. 21, nº 6, junio 2007.
9. Miguel C. Aguiló. **Tiene futuro la Farmacia Comunitaria**. Farmacia Profesional vol. 19, nº 2 feb-2005.
10. Ferrán Laplana Montserrat. Ferrán Dalet Escrivá. **Gestión de la Farmacia Comunitaria. Protocolos de Atención Farmacéutica**.1998
11. Francisco Martínez Romero. **Manual de procedimientos en una Farmacia Comunitaria**. 1996
12. **Estudio de los Medicamentos dispensados a través de receta médica**. 2018 AIReF.
13. **Evaluación del gasto en medicamentos dispensados a través de receta médica**. Junio 2019. AIReF.
14. **Prestación Farmacéutica en el Sistema Nacional de salud**. Informe Anual SNS 2018. (2017) MSCYBS.
15. **Demografía indicadores de bienestar y determinantes sociales**. Informe Anual del SNS. 2018. MSCYB
16. **Medicamento y farmacia en Cifras 2018**. (2017): Portalfarma CGCOF.
17. Real decreto 5/2000 de 23 de junio sobre medidas urgentes de contención del gasto farmacéutico público y de racionalización del uso de los medicamentos.
18. Real decreto 823/2008 del 16.05 por el que se establecen márgenes y descuentos correspondientes a la distribución y dispensación de uso humano.
19. Orden SCO/3803/2008 de 23.12 por el que se determinan los nuevos conjuntos de medicamentos, sus precios de referencia.
20. Real decreto 4/2010 de 26.03 de racionalización del gasto farmacéutico con cargo al SNS.
21. **Farmacéuticos para el Futuro y La Farmacia clínica en la década de los 80**. MSCYBS. Madrid.1981
22. **Gasto público en productos farmacéuticos y sanitarios**. Panorama actual del medicamento. Vol. 42. En-feb 2018
23. **Informe anual Aspime de Oficinas de farmacia 2020, 2019, 2018, 2017**.
24. **Observatorio de políticas Farmacéuticas Dic 2018**. (Dic 2017) (Dic 2016). Micof.
25. **Guía práctica para los farmacéuticos de Asistenciales en la Farmacia Comunitaria**. Foro de Atención Farmacéutica. 2019

26. Im-Farmacias. Anuario 2018-19. (2017-18).
27. Im-Farmacias. Informe del Sector, nº 97, julio 2019 y nº 107, julio 2020.
28. IQVIA Evolución del mercado de la farmacia española. Ene 2019
29. Estadísticas de colegiados y Farmacias Comunitarias. Portalfarma CGCOF.
30. Campus Sanofi. Curso Mobile Health
31. Campus Sanofi. Ebook Health Tech
32. Correo Farmacéutico. Informe. El gasto per cápita en farmacia superó al de la media de la OCDE.
33. Informe Farmacia Asistencial Ikaroa News and Consulting SL. y CGCOF. Diariofarma, enero 2017
34. Informe Amed 2018 de la Agrupación Farmacéutica Europa (PGEU).
35. Foro de Atención Farmacéutica. Indicación Farmacéutica. Farmacéuticos nº 324. Junio 2007.
36. Diariofarma. 20 años de gasto en Medicamentos. 28/01/2019.
37. Sexto comunicado foro AF-Fc. Madrid 14/06/2016. Servicios profesionales farmacéuticos asistenciales. CGCOF.
38. Propuesta de contenidos específicos en atención farmacéutica. CGCOF. Junio 2017.
39. Correo farmacéutico. Interpretar los datos que recabe la tecnología. Horizonte de la Farmacia 25-31 marzo 2019
40. Informe AIReF para mejorar la eficiencia del SNS. Junio 2019.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

ILMO. SR. DR. D. JAVIER HERNÁNDEZ HABA

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la CV,
Excmas. e Ilmas. Sras. y Sres. Académicos,
Dignísimas Autoridades Universitarias y Sanitarias,
Señoras y Señores:

Agradezco a la Academia la distinción que me otorga haciéndome su portavoz en la contestación al discurso de ingreso del Dr. Ricardo Sanchis González. Creo que es una noble y grata faena el poder expresar, no solamente lo que de protocolario tenga este breve discurso, sino también hacer constancia del afecto y amistad que me unen con el nuevo académico, del que destacaría dos aspectos que definen su personalidad: el humano y su pasión por la farmacia.

La relación del nuevo académico con la farmacia le viene de nacimiento, puesto que su madre dio a luz en la rebotica de la Oficina Farmacia de un pueblo valenciano de la Ribera Alta que ya no existe, Real de Montroy, hoy denominado Real.

En su familia, los Sanchis, le han precedido varios ilustres Académicos. Su padre Ricardo y su hermano Manuel, pronto se quedaron huérfanos, y fueron educados por su tío y tutor el Canónigo Josep Sanchis Sivera, quién fue miembro de la Real Academia de la Historia y de la Real Academia de Bellas Artes de San Fernando. Su tío Manuel Sanchis Guarner, ilustre filólogo e historiador valenciano, fue igualmente académico de la Real Academia de la Historia, al igual que el insigne poeta valenciano Luis Guarner. Finalmente, su tío, Francisco Gomar Guarner, fue el primer catedrático de traumatología de la Facultad de Medicina de Valencia, y también Académico de número de la Real Academia de Medicina de la Comunitat Valenciana.

A diferencia de su hermano, su padre Ricardo siguió la carrera militar durante la 2ª República y, tras ser encarcelado y defenestrado tuvo que reconvertirse en Farmacéutico. Abrió su primera oficina de Farmacia junto al mercado de Jesús en Valencia, y de allí se trasladó a Real de Montroy donde estableció una nueva y conoció a la que sería su esposa, Dña. Vicenta González Garrigós. Allí fue donde nació Ricardo, en 1951.

Ocho años más tarde su familia se traslada a vivir a Vinalesa, donde su padre adquiere la farmacia del pueblo previamente establecida, y en 1965 fijan definitivamente la residencia familiar en Valencia. Empieza sus estudios de bachiller en el colegio de los Salesianos de la calle Sagunto, pasando después por la academia Luis Vives y los termina en el Instituto de Enseñanza Media Mariano Benlliure de la calle Alboraya, donde ya despuntó como delegado y estuvo al frente de la primera huelga conocida en un instituto en Valencia.

Empieza sus estudios universitarios en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Valencia, ya que entonces el selectivo era común para muchas carreras. Desde allí, el nuevo académico participa activamente en la creación del comité pro-estudios de Farmacia, que sería la punta de lanza de la futura Facultad de Farmacia en Valencia. En septiembre de 1972, la Junta de Gobierno de la Universitat de Valencia, donde

figuraba entre otros, el Profesor D. Francisco Bosch Ariño, farmacéutico y decano de la Facultad de Ciencias, emite informe favorable a la creación de la Facultad de Farmacia, la cual se aprueba por Decreto del Ministerio de Educación y Ciencia en agosto de 1974. El Rector, Dr. Rafael Báguena Candela nombra primer decano de la Facultad al profesor Enrique Hernández Giménez, académico de honor de nuestra corporación, recientemente fallecido.

Continúa sus estudios de 3º de carrera en el CEU San Pablo de Moncada, y es ahí donde por primera vez se cruzaron nuestras vidas; yo era su profesor de prácticas de Microbiología y Ricardo era el delegado de su curso.

Para hacer el 4º año de licenciatura se traslada a Madrid, a la Universidad Complutense. Para Ricardo, esos años efervescentes de su etapa en Madrid coincidentes con la caída del antiguo régimen y el nacimiento de la democracia fueron extraordinariamente intensos. Acaba sus estudios en Madrid leyendo, en 1979, su tesina de licenciatura, en la cátedra de historia de la farmacia que versaba sobre “Aspectos socio-farmacológicos del consumo de Marihuana en España”.

Despertó tanto interés este tema que fue invitado en varios colegios de farmacéuticos y otros foros a impartir conferencias, a la vez que publicaba también diversos artículos en revistas profesionales.

En 1978 abre su primera oficina de Farmacia en un pueblo donde no había ninguna otra instalada, Marines Nuevo. Allí permanece durante cuatro años y posteriormente se hace cargo de la farmacia de su padre en Vinalesa, donde ha venido ejerciendo como farmacéutico de asistencia primaria por un periodo de 34 años. Durante esta etapa hace los cursos de doctorado en la Universitat de Valencia.

En esta época entra a formar parte de la junta directiva del Micof. Participa activamente en la pantanada de Tous del año 1982. Ricardo, cargado con su cámara fotográfica, acompañó a visitar la zona afectada al presidente del Micof, D. Salvador Ibáñez y al entonces presidente del CGCOF D. Ernesto Marco Cañizares. Las fotografías que tomaron fueron ampliamente difundidas por los medios de comunicación y gracias a esta visita el presidente del Consejo quedó fuertemente impresionado y se consiguió una importante ayuda económica para las farmacias de la zona gravísimamente afectadas.

Otro hito importante durante su estancia en la junta del Micof fue el viaje que, junto a su amigo Rafael Navarro, también miembro de la junta, hicieron a Lyon y a Holanda para traer a España “Ipharmex”, de la que sería vicepresidente durante los dos primeros años. Posteriormente se transformó en Expofarmacia, la feria farmacéutica nacional más importante, y germen de lo que hoy es Infarma, que se celebra anualmente y de forma alternativa en Madrid y Barcelona.

El Dr. Sanchis se especializó en análisis clínicos, especialidad que ha ejercido durante 25 años. Es Diplomado en Sanidad y completa su labor profesional ejerciendo durante 10 años como farmacéutico Titular del distrito 5, que incluye las poblaciones de Vinalesa, Foios y Bonrepòs i Mirambell. Ha realizado cursos de formación para auditar empresas de alimentación, y para completar su formación como Titular.

Tiene acreditado la realización de 20 cursos de formación con más de 1.000 horas lectivas y ha ejercido como profesor en el CEU San Pablo y en IESES dando cursos para farmacéuticos y publicando diversos artículos y estudios monográficos.

También ha participado en los cursos de actualización de Federación Farmacéutica como asesor en el comité que programa y tutela dichos cursos para farmacéuticos comunitarios.

Es especialista en Análisis Clínicos, en Ortopedia y en Audiometría y cursó un Master en Salud Pública y Gestión Sanitaria en la Universitat de Valencia.

Consigue una nueva farmacia en las últimas oposiciones que se convocaron y desde entonces ejerce como Farmacéutico Comunitario en Ribarroja del Turia, por lo que lleva más de 40 años trabajando en Farmacia comunitaria y siempre en el medio rural.

En enero de 2018 consigue su grado de Doctor defendiendo su tesis doctoral sobre *“Farmacoepidemiología y Farmacoeconomía de los tratamientos mentales. Comunidad Valenciana 2009-2011”* en la Universitat de Valencia obteniendo la calificación de sobresaliente *cum laude*.

Como partícipe del tejido social y sanitario, es miembro de la Real Sociedad Económica del País Valenciano y del Instituto Médico Valenciano. Así mismo es miembro de la Asociación Española del La-

boratorio Clínico (AEFA) y de la Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC).

En relación con su discurso, el nuevo académico nos dibuja una perspectiva de la Farmacia Comunitaria desde la entrada de la Receta de la Seguridad Social, allá por los años 50 del siglo pasado, hasta la actualidad.

Hace hincapié en la importancia de este hecho y nos describe como se ha transformado la FC, desde cuando todo se hacía a base de Fórmulas Magistrales, a la Farmacia actual donde la informática y la nube son las protagonistas.

Inicialmente, el farmacéutico veía a las recetas de medicamentos con marca comercial como un potencial enemigo, pero poco a poco, con el paso de los tiempos, esto fue lo que hizo que las farmacias mejoraran y se hicieran más prósperas. Desde los inicios, con pocos asegurados y pocas recetas, se ha llegado a la cobertura total de la población y la asistencia universal, para llegar a la cifra de casi mil millones de recetas dispensadas en las farmacias españolas durante el año 2019.

Así mismo, el nuevo Académico hace referencia en cómo se ha transformado la Oficina de Farmacia en el transcurso de los años, para poder adaptarse a los cambios sociales y comunitarios, y resalta que aquel “HÁGASE SEGÚN ARTE”, hoy sería más adecuado sustituirlo por “APLÍQUESE SEGÚN PROCEDA”.

Nos conduce después a una exploración de cómo son las farmacias actuales y cuál es la realidad del sector, tanto en su función social y comunitaria, como en su vertiente económica, porque la realidad de la Farmacia actual poco se parece a las de hace 20 años, ya que el 75% ellas facturan por debajo de la media.

Por supuesto, procede a analizar cuál es el día a día de esta Farmacia que el denomina “Moderna” y nos habla de las facetas importantes para que lo siga siendo dentro de 100 años tan necesaria y útil como lo es en la actualidad, para ello hace hincapié en los Servicios Profesionales de Atención Farmacéutica (SPAF) por la parte más profesional, así como en la faceta Asistencial en relación con la Asistencia Primaria, y en la tan estimada comunicación Farmacia-Paciente.

También reclama más atención por parte de las Autoridades Sanitarias, como ocurre en otros países de la Unión Europea. Durante la actual pandemia vírica se ha demostrado que la FC es un importante baluarte de la Atención Primaria, y en cambio parece que las autoridades sanitarias quieran ignorarlas. Por eso enfatiza que en otros países se cuente con las farmacias incluso para vacunar a la población.

Finalmente, el Dr. Sanchis nos ha plasmado también una versión de cómo cree que será tanto la farmacia como los medicamentos en el futuro; a la vez que señala que la función de la Farmacia Comunitaria no se verá perjudicada por más avances en terapéutica y en telemedicina que nos puedan sorprender, puesto que la labor de información, de asesoramiento y de puesta a punto del medicamento deben de estar depositados en la farmacia y en el farmacéutico comunitario, porque así lo necesita la población y de esa manera seremos más eficaces para la sociedad.

Después de 40 años, nuestro nuevo académico sigue enamorado de su profesión.

Dejando aparte factores afectivos, que podrían limitar mis sentimientos en este momento, estoy plenamente convencido que esta Academia de Farmacia puede congratularse y concebir la más amplia esperanza en la labor que el nuevo académico hará entre nosotros.

He dicho.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

SEXO, GÉNERO, ENFERMEDAD

ILMA. SRA. DRA. D^{ÑA}. M^A TERESA CLIMENT CATALÁ

Leído en Valencia, 23 junio 2021

Excelentísimo Sr Presidente de la Academia de farmacia

Excmos e Ilmos Señoras y Señores Académicos

Distinguidas autoridades

Señoras y Señores

Buenos días, en primer lugar agradecer a los Doctores Agustín Llopis, Javier Hernández y Juan Bautista Peris, que me hayan avalado como académica de número de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana y en especial al Dr. D. Agustín Llopis, el honor que me brinda al querer participar con el discurso de contestación a mi ingreso como académica de número de esta noble institución. Honor que me satisface profundamente ya que siendo académica correspondiente de esta misma institución desde el año 2019, encuentro un voto más de confianza de los miembros de esta corporación hacía mi persona como profesional de la farmacia en el ámbito de la farmacia comunitaria asistencial, dónde he ejercido desde hace casi 30 años.

Este reconocimiento no sería posible sin la aportación de otros profesionales y compañeros como la Dra Lucrecia Moreno, Dr Luis Sallar, Dra Josefina Velert, Dr Vicente Baixauli , D. Santos Aznar y también a D. Francisco García Cebrián, que desgraciadamente no está ya entre nosotros.

La valía de muchos farmacéuticos asistenciales, la existencia de una sociedad científica de farmacia comunitaria y de colegios profesionales como son SEFAC y el MICOV que apuestan por la farmacia clínica y asistencial honran este maravilloso papel que desempeñamos los farmacéuticos comunitarios en la atención primaria a la sociedad. Papel quizá no del todo reconocido por la Administración.

Por último agradecer a mi marido, Rafa, mis hijas Teresa, Lourdes y Marta, a mis hermanos y amigos que me acompañáis por todo el valor transmitido en mi desarrollo profesional y humano.

Gracias a todos

María Teresa Climent Catalá
Doctora en Farmacia
Presidenta SEFAC -CV
Farmacéutica comunitaria

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN	669
2.- DIFERENCIAS EN EL CONCEPTO DE SEXO Y GÉNERO.	673
3.- IMPACTO DE LAS DIFERENCIAS DE SEXO Y/O GÉNERO EN LA ENFERMEDAD.	681
3.1 Enfermedades del sistema circulatorio.	686
3.2 Enfermedad neoplásica	690
3.3 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.	692
3.4 Enfermedades autoinmunes.	694
3.5 Enfermedad de Alzheimer.	698
3.6 Depresión	699
3.7 Osteoporosis	699
3.8 Otros trastornos	700
4.- IMPACTO DE LAS DIFERENCIAS DE SEXO Y/O GÉNERO EN LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS.	701
5.- CONCLUSIONES	705
6.- BIBLIOGRAFÍA	707
DISCURSO DE CONTESTACIÓN	711

SEXO, GÉNERO Y ENFERMEDAD

1.- INTRODUCCIÓN

El nuevo conocimiento generado en las ciencias médicas, desde la perspectiva de género, gracias a las investigaciones y avances de la medicina basada en la evidencia, ha puesto de manifiesto que, en un gran número de enfermedades y problemas de salud, existen diferencias en cuanto a la prevalencia, manifestación clínica y respuesta al tratamiento, según se trate de varones o mujeres.

Tan sólo hace menos de 30 años que la producción científica empezó a reconocer a la variable sexo un peso importante en la investigación clínica. Sin embargo, aún hay muchos trabajos de investigación hoy día que obvian la variable sexo como variable fundamental en la búsqueda de posibles diferencias en la forma de enfermar entre hombres y mujeres.

Las diferencias biológicas de sexo son fundamentales en la enfermedad; muchas enfermedades afectan de manera desproporcionada a un sexo con respecto al otro. Incluso dentro de una sola enfermedad, hombres y mujeres a menudo difieren con respecto a las variables demográficas, manifestaciones clínicas predominantes y regímenes terapéuticos. De ello se deduce que también existen diferencias basadas en el sexo en cuanto a respuestas al tratamiento, reacciones adversas y resultados informados por el paciente. Sin embargo, y a pesar del conocimiento que ya se tiene sobre este problema, estas diferencias potenciales rara vez son evaluadas o informadas en la literatura clínica, y muchos (si no la mayoría) de los ensayos y estudios publicados no han incorporado formalmente un análisis del sexo biológico en el diseño del estudio, y sólo se ha incorporado en un contexto meramente informativo de género, etnia, etc.

Hoy día ya no es noticia que la consideración inadecuada de sexo y género en la investigación médica tiene consecuencias. En ensayos sobre la enfermedad cardiovascular, las mujeres han estado históricamente infrarrepresentadas, a pesar de las diferencias conocidas en los factores de riesgo, medidas de prevención y resultados entre hombres y mujeres. Un estudio bibliométrico de 2019¹, que incluyó más de 11.5 millones de publicaciones indexadas en *web of Science* y *PubMed*, entre 1980 y 2016, informó que sólo aproximadamente la mitad de los estudios analizados sobre la enfermedad cardiovascular desglosaba los resultados por sexo, oscureciendo hechos como la manifestación desigual de la enfermedad cardiovascular (ECV) en ambos sexos.

En mi caso, la toma de conciencia de este problema surgió a raíz de que la sociedad científica **SEFAC**, Sociedad de Farmacia Familiar, Clínica y Comunitaria, me encargara en 2017 la coordinación de un curso de formación para farmacéuticos comunitarios sobre la problemática de la menopausia. Lo bautizamos con el nombre de **M+40**. Todos los cursos de formación en SEFAC, deben estar avalados por sociedades científicas de especialistas o afines al tema en cuestión. Por ello, mi primer paso fue asociarme a la **AEEM** (Asociación Española para el Estudio de la Menopausia) y ponerme en contacto con su presidente, entonces el Dr. Rafael Borrego, ginecólogo de gran prestigio en Cataluña, el cual accedió a co-dirigir conmigo este proyecto durante más de un año.

Durante este tiempo, aprendimos mucho sobre la mujer peri-menopáusica, no sólo desde el punto de vista biológico, hormonal, sino también, sobre todos los síntomas y enfermedades que a partir de la bajada abrupta de los estrógenos que desarrolla la mujer (hormonas con muchas acciones a nivel endocrino y metabólico, que además juegan un papel importante como antiinflamatorio), afectan de una manera importante al aspecto psicológico y social de la misma. De este curso, aprendí la importancia de estudiar la menopausia desde un punto de vista biopsicosocial, ya que son muchas las experiencias que una mujer vive durante esta etapa, además de la inclusión de nuevas patologías crónicas como obesidad abdominal, hipertensión arterial, colesterolemia, dolor muscular, osteoporosis etc.

Más tarde, en 2019, cayó en mis manos el artículo bibliométrico publicado ese mismo año por la revista *Lancet* y el monográfico dedicado a los avances de la mujer en la ciencia, medicina y la salud global, lo cual me movió a impulsar, junto a otros compañeros, el grupo de trabajo de salud de la mujer de SEFAC, del que formo parte desde su creación ese mismo año 2019.

Varios son los trabajos realizados por este grupo desde su creación, tanto en el ámbito de la investigación, con el estudio de la calidad de vida de las mujeres peri-menopáusicas aplicando la escala Cervantes, así como en el ámbito docente, con la realización de cursos a través de revistas, como la salud de la mujer de ediciones Mayo, curso sobre embarazo y lactancia y un monográfico sobre osteoporosis que en breve será ya una realidad a disposición de la mujer y del farmacéutico comunitario.

2.- DIFERENCIAS EN EL CONCEPTO DE SEXO Y GÉNERO.

Actualmente, y ya en educación primaria, se enseña a los niños las diferencias existentes entre el concepto sexo y el concepto género, dentro de la especie humana. El término sexo hace referencia a la biología, universalidad, genética y perdurabilidad con el tiempo. Por el contrario, el género se asocia con el comportamiento, el estilo de vida y experiencia de vida.

Para entender porque actualmente estos conceptos debemos manejarlos con claridad, nos debemos remontar a que históricamente, los escasos conocimientos adquiridos sobre la biología de la mujer se deben a la exclusión durante siglos de toda investigación médica. El razonamiento era que los niveles hormonales de la mujer cambian demasiado y con excesiva frecuencia, lo que dificultaba la interpretación de los resultados de cualquier estudio. Por ello, incluida la supuesta seguridad de mujeres y su descendencia, las mujeres en edad fértil han sido

excluidas de los ensayos clínicos. Como resultado, la investigación y la atención médica se ha centrado en la fisiología masculina. La medicina se definió mediante ensayos clínicos realizados predominantemente en hombres.

No obstante, las diferencias de sexo en la prevalencia, manifestación y la respuesta al tratamiento tiene sus raíces en las diferencias genéticas entre hombres y mujeres, ya que son diferentes desde el momento mismo de la concepción. Cada uno tiene 23 pares de cromosomas, que transportan los 20.000 a 25.000 genes del cuerpo. 22 de estos pares están presentes tanto en varones como en mujeres, pero el 23 separa a los sexos. Este último par contiene los cromosomas sexuales. En las mujeres, ambos miembros del par son cromosomas X, pero en los hombres uno es X y el otro Y. El cromosoma Y es solo aproximadamente un tercio del tamaño del X y contiene muchos menos genes que el cromosoma sexual femenino, el X. Algunos de estos genes pueden estar relacionados con enfermedades que contribuyen al exceso de mortalidad masculina a lo largo de la vida. Además, si una mujer tiene un gen que produce una enfermedad en uno de sus cromosomas X, puede ser contrarrestado por un gen normal en el otro X, pero si un hombre tiene el mismo gen malo en su cromosoma X, carece de la potencial protección de un gen coincidente. Por ello, los hombres tienen mayor probabilidad de sufrir enfermedades ligadas al cromosoma X que las mujeres, un ejemplo claro sería la hemofilia.

Las diferencias fundamentales de sexo derivadas directamente de esa heterogeneidad genética entre los complementos de los cromosomas X e Y y la herencia de los progenitores existe a nivel molecular en todas las células humanas. Estas diferencias sexuales persisten a lo largo de la vida y son independientes de las hormonas sexuales. Después de la pubertad, las células con andrógenos o los receptores de estrógeno se verán afectados de manera diferente en los hombres y mujeres. En realidad, un coctel de genética y hormonas particular a cada sexo es la base de nuestro sistema inmune, que se traduce en diferencias en la predisposición a la enfermedad, manifestación y respuesta al tratamiento.

Por tanto, el sexo es un modificador importante de la fisiología y enfermedad a través de regulaciones genéticas, epigenéticas y hormonales que lleva a disparidades de sexo y género en las respuestas

diagnósticas y terapéuticas. Estas disparidades son observadas en epidemiología, fisiopatología, clínica, progresión de la enfermedad y respuesta al tratamiento.

En 1993, hace menos de tres décadas, el Instituto Nacional de Salud (NIH) de Estados Unidos, ordenó la inclusión de mujeres en ensayos clínicos financiados por dicho instituto, pero muchos investigadores no hicieron caso de este mandato, y muchos de los que incluyeron a las mujeres no analizaron los resultados por sexo, por lo que se minimizó la efectividad e impacto de esta política.

Los estudios de desarrollo de fármacos también han utilizado predominantemente modelos masculinos. Un informe de la Oficina de Responsabilidad del Gobierno de EE. UU. de 2001 encontró que ocho de los diez medicamentos recetados y retirados del mercado entre 1997 y 2000 planteó mayores riesgos para la salud de las mujeres que de los hombres.

Agencias de Europa y América del Norte han implementado políticas para apoyar y ordenar a los investigadores a considerar el sexo y el género en todos los niveles de la investigación médica para conocer las causas y consecuencias de las diferencias de género en la enfermedad.

Por ello es importante que, para abordar adecuadamente las diferencias en salud y cuidado de la salud entre hombres y mujeres, definamos claramente los conceptos de «sexo» y «género», que con frecuencia aparecen intercambiados en la literatura científica.

El **sexo** se basa en configuraciones cromosómicas y procesos fisiológicos relativos a los seres sexuados, y dejando de lado las evidencias físicas entre hombres y mujeres, una de las distinciones principales es la asociada a la **composición de cromosomas**, que como ya hemos mencionado los hombres (con cromosomas XY) son más propensos a contraer trastornos genéticos, que las mujeres (con cromosomas XX). Las **diferencias hormonales** también representan un punto importante, pues la mujer sintetiza una mayor cantidad de estrógenos, causantes de un mayor almacenamiento de grasas. Además, los cambios que las mujeres experimentan durante los **ciclos menstruales** también influyen notablemente en su vulnerabilidad, llegando incluso a

afectar zonas como el cerebro, que se vuelve más sensible a la exposición de ciertas sustancias químicas^{2,3} (Ver figura 1). Por ello, según la Comisión Europea, en su **Guía en Igualdad de Género en el Horizonte 2020**, cuando nos referimos al término «sexo» hacemos referencia a las características biológicas de mujeres y hombres, niños y niñas, en términos de órganos reproductivos y funciones basadas en la fisiología y los cromosomas. Lo curioso es que, siendo el sexo una variable fundamental de la fisiología humana, rara vez se considera en el diseño de estudios fisiológicos básicos, y resulta una contradicción científica que el sexo del material experimental sea a menudo ignorado en una era de genómica y atención a la salud personalizada.

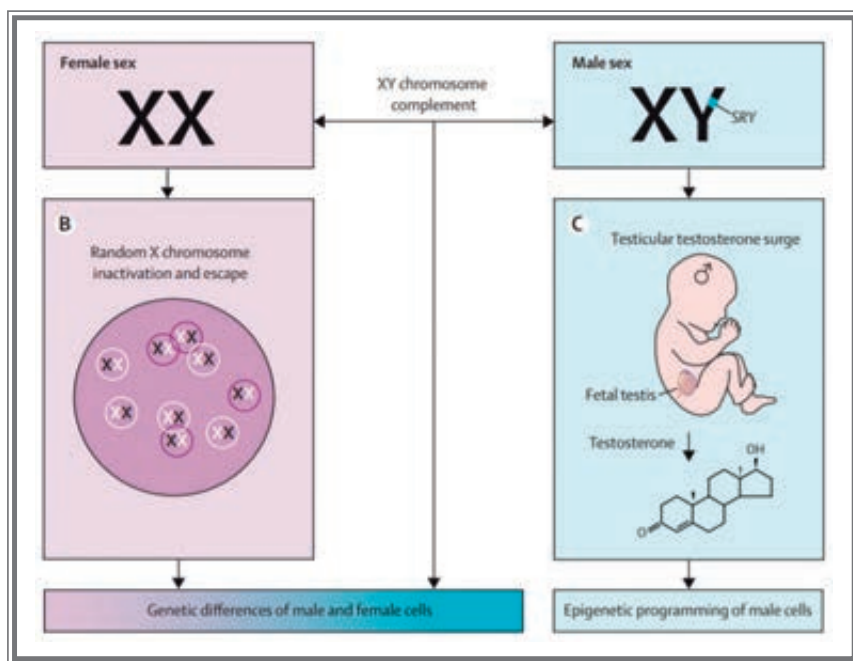


Figura 1.- Causas genéticas de la diferencia de sexo.¹

La figura 2 refleja claramente como las influencias genéticas, epigenéticas y hormonales del sexo biológico influyen en la fisiología y enfermedad, y las construcciones sociales de género afectan el comportamiento de la comunidad, los médicos y los pacientes en el sistema de salud que tienen que aprender a interactuar con la patobiología.

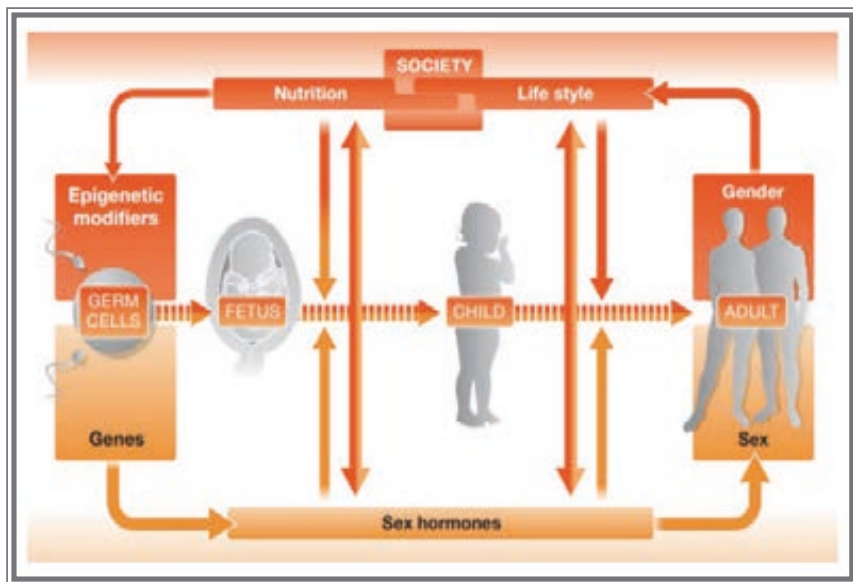


Figura 2.- Interdependencia compleja del sexo y género en el ser humano⁴.

El **género** podemos decir que es la construcción social de las diferencias basadas en el sexo. Atiende a las funciones, comportamientos y atributos que las sociedades consideran apropiadas para hombres y mujeres. La Unión Europea lo define como un: *“Concepto que hace referencia a las diferencias sociales (por oposición a las biológicas) entre hombres y mujeres que han sido aprendidas, cambian con el tiempo y presentan grandes variaciones tanto entre diversas culturas como dentro de una misma cultura”* (Comisión Europea, 1998). A pesar de conocer estas cruciales diferencias, hay pocas variaciones en la prevención, la gestión y el tratamiento terapéutico de muchas enfermedades comunes, que no reflejan los factores de riesgo obvios y más importantes para el paciente, como son: el sexo y género.

La atención de la salud, desde la perspectiva de prevención de género con medidas o terapias específicas, son más eficaces que el habitual “talla única” y beneficiaría a pacientes de ambos géneros. Para ello se requiere de nuevos enfoques en muchos niveles, desde la formación personal médica a la medicina clínica, epidemiología y desarrollo de fármacos. A nivel de farmacia comunitaria, el estudio del seguimien-

to farmacoterapéutico, incluyendo las variables de sexo y género, nos ayudaría a entender mejor la fisiopatología de los problemas de salud y las reacciones adversas a medicamentos (RAM).

Esta *figura 3* resume cómo el sexo y el género están interrelacionados en biología y enfermedad⁵. Las construcciones de género influyen en la percepción de la enfermedad por parte de los pacientes, en el comportamiento de búsqueda de ayuda y uso individual de la atención médica pero también pueden influir en la toma de decisiones y desencadenar diferentes respuestas terapéuticas de los sanitarios, sesgadas por género. Es verdad que el hombre acude con menos frecuencia al médico que las mujeres, lo que repercute en el pronóstico de cualquier enfermedad. Y también es cierto que debido a que los umbrales diagnósticos se han construido con el hombre como referente, las mujeres tienen el doble de probabilidades de recibir un diagnóstico erróneo o insuficiente, un ejemplo de ello es la manifestación del infarto de miocardio que veremos más adelante.

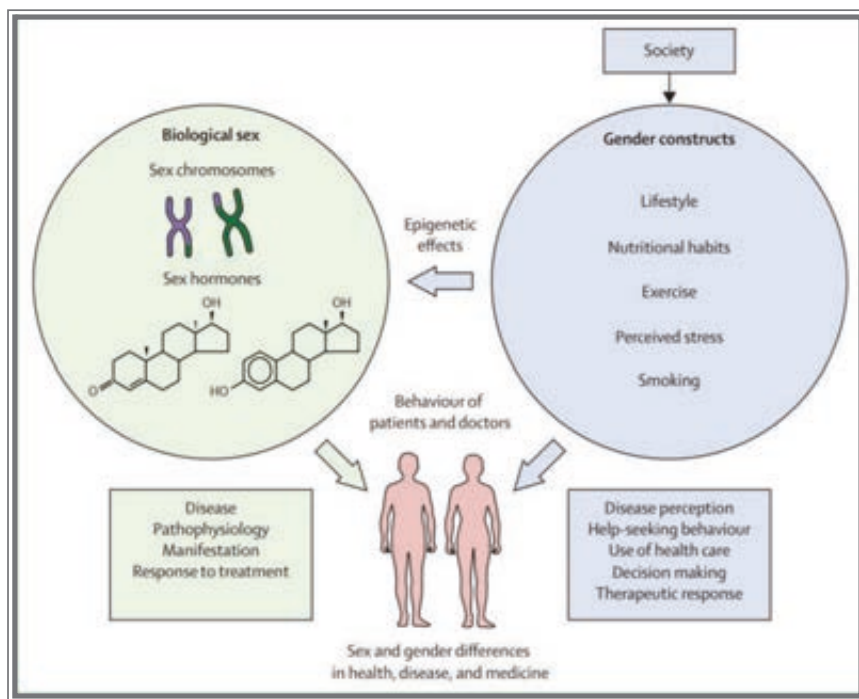


Figura 3.-Sexo y género diferencias en salud, enfermedad y medicina⁵

Para finalizar este primer punto me gustaría resaltar que recientemente la revista “JAMA”⁶ publica un artículo en el que plantea dos preguntas comunes que deben formularse todos los investigadores clínicos, estas son:

(1) ¿Se debe informar del sexo o género de los participantes del estudio?, y

(2) ¿Cuál es el término correcto para designar a los participantes, varón y mujer u hombres y mujeres?.

Las respuestas dependen de si los factores biológicos o psicosociales están en estudio. El sexo y el género no son mutuamente excluyentes, están integralmente relacionados e influyen en la salud de diferentes maneras. Los términos hombre y mujer deben usarse al describir el sexo de los participantes humanos u otros factores biológicos o fisiológicos relacionados con el sexo. Las descripciones de las diferencias entre hombres y mujeres deben referirse cuidadosamente a “diferencias de sexo” en lugar de “diferencias de género”.

En la actualidad, no existen herramientas validadas para evaluar el género. Se ha propuesto un enfoque de preguntas en dos pasos, primero se pregunta a los participantes tanto su sexo asignado al nacer como su identidad de género actual. Los investigadores deben considerar el uso apropiado de las palabras sexo y género para evitar confundir ambos términos.

No quiero dejar de mencionar a la Dra Carmen Valls Llobet y colaboradoras⁷, por su gran aportación al conocimiento de las diferencias existentes en el modo de enfermar y el tipo de enfermedades más frecuentes entre hombres y mujeres. La Doctora Valls es especialista en endocrinología y medicina con perspectiva de género y junto a su equipo ha introducido el término “morbilidad femenina diferencial” para describir y visibilizar estas diferencias. Estas autoras destacan como factores de riesgo diferenciales para la mortalidad prematura en la mujer los problemas cardiovasculares, el cáncer de mama y el de colon. En cuanto a la morbilidad, la menstruación y sus trastornos es el primer factor diferencial por edad y las enfermedades metabólicas y el dolor osteomuscular los que causan los problemas más prevalentes. Son también muy importantes en la mujer la deficiencia de hierro y las

carencias de vitamina D.

Las mujeres, en general, son las que presentan más patologías crónicas, que precisan de un abordaje multidisciplinar, y su demanda se expresa más en los servicios sanitarios ambulatorios ya que en gran medida sus patologías no precisan hospitalización.

3.- IMPACTO DE LAS DIFERENCIAS DE SEXO Y/O GÉNERO EN LA ENFERMEDAD.

La visión diferencial de la enfermedad en función del sexo y/o género es relativamente reciente, fue Lois Verbrugge en 1985⁸, socióloga estadounidense, la primera que empezó a analizar las diferencias que existían en las enfermedades que afectan a hombres y mujeres, señalando la mayor prevalencia de enfermedades crónicas y utilización de servicios sanitarios del sexo femenino. Afirmó que el estado de salud percibido por las mujeres era más pobre que el de los hombres y estaba más relacionado con hábitos adquiridos y aspectos psicológicos como el sedentarismo, el paro, el estrés físico y mental que las diferencias biológicas innatas.

Barbara Bernstein y Robert Kane⁹, médicos de atención primaria, ya en 1981 escribieron un capítulo en “*Medical Care*” sobre las actitu-

des del médico hacia la mujer paciente, debido a que los autores observaron que el 25% de las demandas de mujeres en atención primaria (AP) eran por problemas psicosomáticos, frente a sólo un 9% de hombres. Además, el primer motivo de consulta de la mujer era el dolor en alguna parte del cuerpo o en su totalidad, el segundo motivo de consulta el cansancio y el tercer motivo eran las consultas por ansiedad o depresión. Los autores puntualizaron también que el género y/o sexo femenino es el que presenta la mayoría de los síntomas sin diagnóstico en AP, situación que todavía se da, en muchas ocasiones, a día de hoy.



Figura 4.- Avance de la mujer en la ciencia, medicina y salud global¹⁰

El tema monográfico sobre el avance de la mujer en la ciencia, la medicina y la salud global, publicado por Lancet en 2019¹⁰ (*figura 4*), tuvo como objetivo mostrar investigaciones, comentarios y análisis que brindarán nuevas explicaciones y evidencias de acción hacia la equidad de género en el campo de la ciencia y la salud. Este objetivo generó como resultado la convocatoria de más de 300 ponencias en más de 40 países. Y la conclusión abrumadora de esta colección de trabajo es que, para lograr un cambio significativo, las acciones deben estar dirigidas a transformar los sistemas en los que trabajan las mujeres, haciendo que los enfoques informados por análisis femeninos sean esenciales¹⁰.

Asimismo, la Organización Mundial de la Salud, publica en 2019¹¹ una visión mundial de la cantidad de años vividos con plena salud, para hombres y mujeres de todo el mundo. Es decir, **esperanza de vida saludable** (HALE). Una de las conclusiones importantes es que a nivel mundial las mujeres son más longevas que los hombres, su esperanza de vida es mayor en unos 4,4 años de más: vida media de 74,2 en mujeres y 69,8 en hombres, sin embargo las mujeres presentan una incidencia más alta de enfermedad. Es decir, HALE o esperanza de vida saludable, es mayor en mujeres que en hombres al nacer alrededor de 2,8 años (64,8 versus 62,0 años) y a los 60 años con 2 años (16,8 frente a 14,8 años),

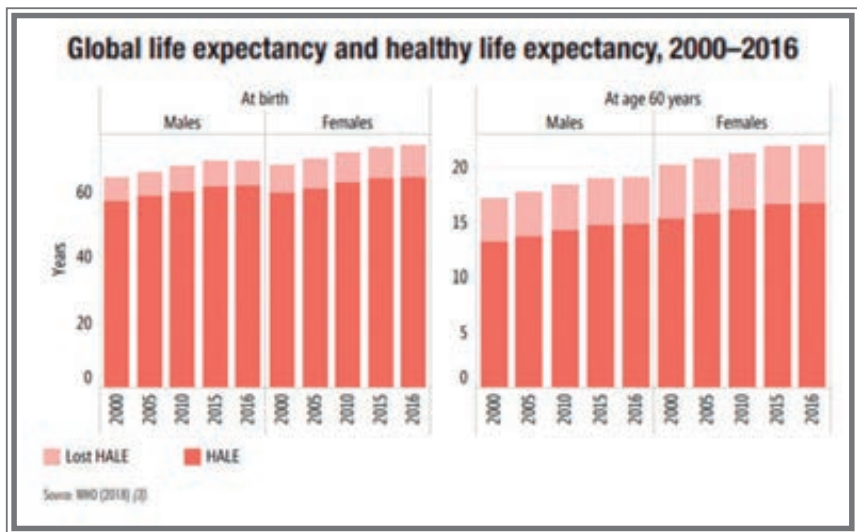


Figura 5- Expectativa global de vida y salud para hombres y mujeres, 2000-2016¹¹.

pero el número de años equivalentes perdidos de salud completa o vivir con mala salud desde el nacimiento también es mayor en mujeres que en hombres (9,5 frente a 7,8 años) (*Figura 5*).

La reducción de la esperanza de vida de los hombres, a nivel mundial, en comparación con las mujeres no se debe a una sola o a pocas causas. De 40 causas principales de muerte, 33 contribuyen más a la reducción de la esperanza de vida en los hombres que en las mujeres. Las principales causas de muerte que contribuyen a una vida inferior en los hombres son: enfermedad isquémica coronaria (0,84 años), traumatismos causados por la carretera (0,47 años), cáncer de pulmón (0,40 años), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (0,36 años), accidente cerebrovascular (0,32 años), cirrosis hepática (0,27 años), tuberculosis (0,23 años), cáncer de próstata (0,22 años) y violencia interpersonal (0,21 años). En la mujer son el cáncer de mama (0,30 años), las afecciones maternas (0,23 años) y el cáncer de cuello uterino (0,15 años).

Algunas de las diferencias en las tasas de mortalidad y la esperanza de vida se deben a diferencias biológicas de sexo entre mujeres y hombres. Por ejemplo, los reguladores inmunitarios ligados al cromosoma X pueden mejorar las respuestas inmunes en las niñas, lo que resulta en reducción de la mortalidad entre las niñas menores de 5 años. Otros están vinculados a normas y desigualdades de género que una sociedad determinada considera apropiados para los hombres, mujeres, niños y niñas. Un ejemplo representativo es el matrimonio infantil que aumenta los riesgos relacionados con el embarazo precoz entre las niñas, mientras que mayores tasas de empleo masculino en la industria del transporte exponen a los hombres a mayores riesgos de muerte en las carreteras. La exacta contribución que el sexo y los roles de género hacen al estado de salud a menudo son difíciles de determinar porque no funcionan de forma independiente¹¹.

En las *figuras 6 y 7*, se representa la distribución porcentual de las principales causas de muerte por sexo del año 2017, en Estados Unidos y del año 2018 en España. Los datos en ambos países son coincidentes en cuanto a las primeras y más importantes causas de muerte. Estos datos pueden ser extrapolados para todo el primer mundo ya que cada vez las causas de muerte son más globales^{12,13}.

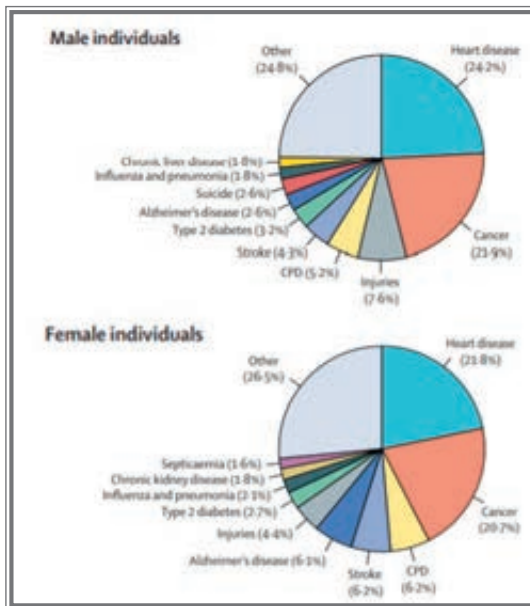


Figura 6.-Distribución porcentual de las principales causas de muerte por sexo. EE UU, 2017¹²



Fig 7. Distribución porcentual de las principales causas de muerte por sexo. ESPAÑA, 2018¹³.

Fuente INEM. (Consultado el 05-05-2021)
https://www.ine.es/ss/Satellite?_l=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259

Como podemos observar, la enfermedad cardiovascular (ECV), que forma parte de las enfermedades del sistema circulatorio, es la principal causa de morbi-mortalidad tanto en hombres como en mujeres. Le sigue el cáncer en el que sí se encuentran diferencias por sexo en los diferentes tipos de cáncer que afectan a hombres y mujeres. Otras enfermedades con evolución diferenciada y que suponen la tercera causa de muerte en mujeres son las enfermedades respiratorias.

También merece especial mención la enfermedad de Alzheimer, patología más prevalente en las mujeres ya que 2 de cada 3 enfermos son mujeres; así como enfermedades relacionadas con el sistema inmune (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedades del tiroides, esclerosis múltiple, etc) y enfermedades directamente relacionadas con la disminución de estrógenos durante la menopausia como son la osteoporosis y la ya comentada ECV.

Vamos a tratar de establecer las posibles causas de estas diferencias de prevalencia de determinadas enfermedades en ambos sexos y la posible influencia biológica y/o ambiental en el desarrollo de las mismas. Somos conscientes de que la investigación con perspectiva de género es muy reciente y todavía existen muchas lagunas en el porqué de estas diferencias.

Las enfermedades objeto de revisión son: enfermedades del sistema circulatorio (cardiovascular y cerebrovascular), enfermedad neoplásica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades autoinmunes, enfermedad de Alzheimer, depresión, osteoporosis y otros trastornos con diferencias claras en ambos sexos.

3.1.- Enfermedades del aparato circulatorio

La investigación en las diferencias por sexo y los sesgos de género en la atención sanitaria fue pionera en las enfermedades del sistema circulatorio, enfermedad cardiovascular (ECV) y enfermedad cerebrovascular.

Estas enfermedades son la principal causa de mortalidad en ambos géneros, sin embargo en la mujer predomina el ictus sobre la cardiopatía isquémica. Podemos decir que las enfermedades del sistema circulatorio debutan más tarde en la mujer que en el hombre (en general, alrededor de 50 años empiezan los problemas del sistema circulatorio en hombres y a partir de los 60 en las mujeres), coincidiendo con la posmenopausia y la bajada abrupta de estrógenos.

3.1.1.- Enfermedad Cardiovascular

Debido a que las mujeres presentan síntomas de enfermedad cardiovascular una media de unos diez años más tarde que los hombres, presentan una mayor prevalencia de comorbilidades asociadas y los factores de riesgo clásicos: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), tabaquismo, obesidad y dislipemia, desempeñan un papel más relevante en el desarrollo de esta enfermedad. Es decir, se encuentran en peores condiciones fisiológicas que los hombres¹⁴. Por ello, la hipertensión arterial sistólica, tabaquismo y diabetes se asocian con un mayor riesgo para infarto de miocardio en mujeres que en hombres¹⁵.

Desde el punto de vista fisiopatológico la insuficiencia cardíaca (IC) se puede definir como la incapacidad del corazón de bombear el volumen de sangre necesario para cubrir las necesidades metabólicas de los diferentes órganos y sistemas. Las últimas guías europeas, abordan su definición desde un punto de vista más clínico. Determinan que es un síndrome caracterizado por síntomas típicos (como disnea, edema de tobillos y fatiga) que puede ir acompañado de signos (como edema periférico, crepitantes pulmonares o presión venosa yugular elevada). Este cuadro clínico es la expresión de alguna anomalía cardíaca estructural o funcional que compromete la eyección y/o el llenado ventricular provocando una elevación de las presiones intracardíacas. Según la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo se diferencian varios tipos de IC. IC con FE reducida (ICFEr) cuando la FE es del 50 % y la IC con FE moderadamente reducida (ICFE_{mr}) cuando la FE se encuentra entre el 40 y el 50 %. La definición actual europea de la IC se limita a las fases de la enfermedad en que los síntomas clínicos son evidentes.

La **cardiopatía isquémica** y la **insuficiencia cardíaca (IC)** son importantes contribuyentes a la mortalidad por enfermedades cardíacas, siendo una de las causas principales de ingreso hospitalario en el mundo moderno y tienen importantes diferencias según el sexo. Por ejemplo, la insuficiencia cardíaca contribuye de manera desproporcionada a la mortalidad por enfermedad coronaria en mujeres¹⁶, potencialmente debido a un infradiagnóstico de cardiopatía isquémica en ellas^{17,18}, y por consiguiente a disponer de un diagnóstico de infarto de miocardio antes de ser hospitalizadas, debido a diferencias en la patogénesis de la cardiopatía.

Mientras que los hombres tienen más probabilidad de estar afectados por obstrucción de los grandes vasos arteriales coronarios, las mujeres tienen una alta prevalencia de disfunción microvascular que conduce a un miocardio isquémico crónico pero sin enfermedad arterial obstructiva¹⁹, es decir, la aterotrombosis se presenta en la mujer de manera más difusa y menos obstructiva, con arterias más rígidas que se ven afectadas por placas de ateroma más fáciles de erosionar que de romper, algo tal vez favorecido por un ambiente microvascular y endotelial más inflamatorio y protrombótico, con una mayor reactividad del músculo liso.

Es preocupante que las mujeres jóvenes tengan más posibilidades de fallecer al padecer un infarto de miocardio que los hombres de su mismo grupo de edad por infradiagnóstico.

Por otro lado, la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, es decir, con función sistólica normal es dos veces más prevalente en mujeres que en hombres. Por el contrario, la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida afecta más a hombres que a mujeres²⁰ (*figura 8*).

Tras una revisión sistemática de varios grupos de expertos en cardiología a nivel mundial²¹, se informó que después de un infarto agu-

Sex differences		Gender differences, women compared with men
Male sex	Female sex	
Heart disease	Younger age, more obstructive coronary artery disease, more heart failure with reduced ejection fraction	Older age, more coronary microvascular dysfunction, more heart failure with preserved ejection fraction
		Undiagnosed inflammatory artery disease, less evidence-based treatment, higher myocardial infarction mortality, fewer heart transplantations, although more frequent donors

Figura 8.- Diferencias de sexo y género en la mortalidad por enfermedad cardíaca⁵

do de miocardio, ambos sexos presentaban con mayor frecuencia dolor en el tórax, pero en comparación con los hombres, las mujeres tenían más probabilidades de presentar dolor en otras zonas: entre los omóplatos, presentar náuseas o vómitos y dificultad para respirar, y esto podía dificultar el diagnóstico temprano en mujeres.

3.1.2 - Enfermedad cerebrovascular _

El accidente cerebrovascular isquémico (por trombo o embolia) es el más frecuente en ambos sexos (87%)²², pero produce más mortalidad en las mujeres que en los hombres ya que para esta patología las mujeres representan una población especial. Comparado con los hombres, comorbilidades como la hipertensión y la fibrilación auricular, más frecuente en mujeres mayores de 75 años que en hombres, tienen mayor impacto vital y funcional en las mujeres. Podemos decir que el sexo femenino es un factor de riesgo independiente de ictus en presencia de fibrilación auricular (FA) y tiene peor resultado por ictus en cuanto a la función motora y cognitiva.

En España estas enfermedades vasculares cerebrales (EVC) también son una causa muy frecuente de morbilidad y hospitalización, y constituyen la tercera causa de mortalidad en la población general, y la primera en las mujeres. Además, suponen un gasto sociosanitario muy elevado, que se estima va a incrementarse en los próximos años debido al envejecimiento de nuestra población y a que el número de casos de ictus aumenta con la edad^{23,24}.

El aumento de la mortalidad por accidente cerebrovascular en mujeres que en hombres puede confundirse por el hecho de que las mujeres viven más años y la edad a la que sufren esta patología es mayor, pero las diferencias de sexo en la epidemiología del accidente cerebrovascular isquémico varían a lo largo de la vida y se ve afectado por factores de riesgo que son exclusivos de la mujer, como el embarazo (por los trastornos hipertensivos del embarazo, preeclampsia o eclampsia), el uso de anticonceptivos orales y por la posmenopausia y el envejecimiento que producen un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, siendo la prevalencia mucho mayor en mujeres que en hombres a partir de los 80 años.

Por otro lado, los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos incluyen la hemorragia intracerebral y la subaracnoidea. Se ha constatado que el riesgo de hemorragia subaracnoidea es un 45 % mayor en mujeres que en hombres, y factores de riesgo, especialmente el tabaquismo, tienen un efecto adverso más fuerte en mujeres que en hombres²⁵. Por último, es importante mencionar que se están iniciando estudios de marcadores genéticos predictores de ECV en las mujeres. La predicción del riesgo de ECV en las mujeres mediante una escala de riesgo genético exhaustiva basada en la bibliografía conocida daría luz a muchos interrogantes actuales.

3.2.- Enfermedad neoplásica

Los cánceres son la segunda causa principal de muerte en ambos géneros, sin embargo, los hombres desarrollan más cáncer que las mujeres en todo el mundo, en todas las razas y en todas las edades²⁶.

Los cánceres no reproductivos presentan una relación masculina casi de 2:1 y algunos llegan a 4:1 como es el de vejiga, es decir, cuatro veces más frecuentes en hombres que en mujeres. Aunque los tumores más frecuentes son claramente distintos, cerca de un tercio de los tumores en las mujeres son diagnosticados como cáncer de mama, mientras que en los hombres el predominio del cáncer más frecuente es el de próstata. La supervivencia también es más corta para hombres en general.

El mayor riesgo de cáncer en los hombres se explica parcialmente por construcciones de género como hábitos alimenticios o conductas de riesgo como el tabaquismo y el consumo de alcohol. Pero es poco probable que sea la única causa. Después del ajuste apropiado para estos factores de riesgo, los hombres adultos todavía tienen un riesgo de cáncer más alto que las mujeres. Por tanto el sexo parece también tener un papel importante, además del género, en la biología del cáncer. La explicación podría venir de los supresores de tumores con codificación X en células femeninas y de oncogenes codificados

por el cromosoma Y en células masculinas²⁷.

Por ejemplo, el carcinoma hepatocelular en el hombre ha sido vinculado a los efectos estimulantes de los andrógenos en hombres y el efecto protector de los estrógenos, y aunque las mujeres tienen una menor incidencia de cáncer de colon, tienen una mayor incidencia de cánceres de colon del lado derecho, que son de peor pronóstico. En el futuro, la prevención y el tratamiento del cáncer será mejorada mediante enfoques específicos por sexo y género.

Los tumores relacionados con el tabaco (laringe, cavidad oral, esófago, pulmón, vejiga urinaria, páncreas y riñón como los más relevantes) explican cerca de la mitad de los cánceres en los hombres por solo una quinta parte en las mujeres²⁷.

En España, los cánceres más frecuentes diagnosticados en hombres en el 2020, según la SEOM (sociedad española de oncología médica), son los de próstata, colon y recto, pulmón y vejiga urinaria. A mucha distancia de estos tendremos los cánceres de cavidad oral y faringe, hígado, riñón, linfomas no *Hodgkin*, y el cáncer de páncreas y estómago, todos ellos con más de 4.000 casos al año.

En mujeres los más diagnosticados son los de mama y colorrectal, cuerpo uterino, tiroides y pulmón que va cada año en aumento. **Cabe destacar que se espera un aumento de la incidencia de otros tumores relacionados con el tabaco, como son los de cavidad oral y faringe o vejiga urinaria en las mujeres por el incremento en el consumo de tabaco.**

En cuanto a la mortalidad se prevé que en varones el cáncer de pulmón será el responsable de una cuarta parte de las muertes por cáncer (17.346 fallecimiento; 25,6%), seguido por los cánceres colorrectales (9.640; 14,2%), de próstata (5.798; 8,6%) y de vejiga urinaria (4.433; 6,5%). En mujeres, los tipos de cáncer responsables de una mayor mortalidad serán los cánceres colorrectales (6.830; 15,1%), y los de mama (6.606; 14,6%), seguidos de cerca por los de pulmón (5.584; 12,3%)²⁸.

3.3.- Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

La EPOC se caracteriza por una limitación crónica, progresiva y poco reversible al flujo aéreo asociada a la exposición al humo de tabaco y en menor proporción a tóxicos inhalados laborales, ambientales o a productos derivados de la combustión de la biomasa. Son los fumadores de cigarrillos los que más riesgos tienen de desarrollar la enfermedad, influyendo tanto el tiempo como el número de cigarrillos/día²⁹

En España, durante el periodo 2001-2017, la prevalencia del consumo de tabaco se redujo en más de un 30%. Este descenso se ha producido mayoritariamente a expensas de los hombres, en los que ha disminuido un 35%, mientras que en las mujeres el descenso ha sido leve y a partir de 2017 se ha detenido.

A nivel mundial, la OMS estimaba que en 2010 padecían EPOC 328 millones de personas; además por primera vez la EPOC pasaba a ocupar el tercer puesto en el ranking mundial de muertes, detrás de la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular³⁰. Según los datos del estudio EPI-Scan, realizado en 2007 en España, la prevalencia de la EPOC en nuestro país era del 10,2% (15,1% en varones y 5,7% en mujeres) de la población entre 40 y 80 años³¹.

Sin embargo, recientemente se han presentado los resultados preliminares del estudio EPI-Scan II, justo una década después de la publicación de la primera fase, y los datos que se han adelantado reflejan un aumento de la prevalencia en nuestro país, siendo la prevalencia de un 14,6% para varones y un 9,4% para mujeres, es decir ha disminuido ligeramente respecto a hace 10 años en los hombres y ha casi duplicado sus cifras en el caso de las mujeres³². Este aumento estaría relacionado directamente con el aumento de la enfermedad tabáquica en la mujer. Campañas publicitarias sobre tabaquismo se focalizaron en la década de los 70-80 en las mujeres y el resultado son mayores tasas de tabaquismo en mujeres que contribuyen a un aumento de la EPOC.

La tasa de infradiagnóstico de EPOC en España alcanza el 73%, cifra a todas luces inadmisibile, con una importante variabilidad geográfica y una distribución desigual por sexo, siendo 1,27 veces más frecuente el infradiagnóstico en mujeres que en hombres³³.

Por otra parte, nuevos estudios apuntan a que el pulmón de la mujer parece ser más susceptible a la EPOC que el pulmón masculino, y las mujeres desarrollan síntomas de esta enfermedad a una edad más temprana y con menos exposición al tabaco que los hombres. El estudio de epidemiología genética de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (*COPD Gene study*) sugiere que la obstrucción crónica de inicio temprano de la enfermedad pulmonar puede originarse en el útero en mujeres susceptibles de alteraciones en el desarrollo pulmonar, potenciado por asma materno y tabaquismo, factores genéticos e influencias hormonales. Los estudios futuros deberán centrarse en la contribución de factores heredados de la madre como genes mitocondriales y del cromosoma X para comprender la patogenia de la enfermedad y las influencias hormonales.

Las mujeres son a menudo mal diagnosticadas y padecen de manera desproporcionada otras comorbilidades como ansiedad y depresión. La transición menopáusica supone también una disminución de la función pulmonar en mujeres con EPOC, y representa una ventana para la intensificación del tratamiento. Se sabe también que los pacientes con EPOC, sobre todo mujeres, tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes *mellitus* tipo 2 frente a la población general.

En cuanto a las mujeres asmáticas, estas suelen sufrir un empeoramiento antes de la menstruación, que se conoce como asma premenstrual, se da sobre todo en mujeres que sufren de asma grave, de larga duración y obesidad. Se cree que es debido a una caída de la progesterona y a diferencia de la EPOC, el control del asma suele mejorar después de la menopausia en las mujeres que no reciben terapia hormonal.

Podemos concluir que las enfermedades respiratorias en las mujeres se manifiestan de forma más grave que en los varones, con mayor expresión sintomática y más afectación de la calidad de vida, y generan un mayor consumo de recursos sanitarios. Por ello, el abordaje global de estas enfermedades en la mujer es prioritario para mejorar el problema del infradiagnóstico y para reducir las desigualdades en salud por género.

3.4.- Enfermedades autoinmunes

Las Inmunodeficiencias son un grupo heterogéneo de enfermedades en las que se observa un inadecuado funcionamiento del sistema inmune. Hay más de 80 trastornos autoinmunes distintos. Si bien cada enfermedad es única, muchas comparten síntomas distintivos, como la fatiga, los mareos y la febrícula. Para muchas enfermedades autoinmunes, los síntomas aparecen y desaparecen o pueden ser algunas veces leves y otras veces graves. Las mujeres tienen una mayor incidencia y prevalencia de enfermedades autoinmunes que los hombres, más del 85% de pacientes con enfermedades autoinmunes múltiples, son mujeres^{34,35}.

El sexo femenino se somete a cambios endocrinos radicales al menos dos veces durante su vida, pubertad y menopausia, y muchas mujeres atraviesan una transición adicional: el embarazo, que puede o no ir acompañado de lactancia materna, además de los cambios hormonales mensuales durante la edad fértil. Estas transiciones endocrinas ejercen efectos significativos sobre el sistema inmunológico debido a interacciones entre las hormonas, sistema inmunológico innato y adquirido y citokinas pro y antiinflamatorias que modulan la susceptibilidad de la mujer a las enfermedades autoinmunes. Por el contrario, las propias enfermedades autoinmunes preexistentes afectan también a las transiciones endocrinas.

Efectos dependientes de la concentración de estrógenos, el rol de la progesterona, andrógenos, leptina, oxitocina, prolactina y la interacción y equilibrio entre las citokinas tipo Th1 y tipo Th2 van a afectar a la defensa del huésped, tolerancia inmunológica y autoinmunidad³⁴.

Las peculiaridades del sistema inmunológico plantean, por tanto, un enigma científico y médico ya que las mujeres también pueden haber desarrollado una respuesta inmune rápida y fuerte para proteger el desarrollo de fetos y bebés recién nacidos. Una mejor comprensión del impacto de todos estos factores podría ayudar en la predicción, prevención y cura de estas enfermedades debilitantes en la mujer.

Los trastornos autoinmunes más importantes influidos por el sexo con respecto a la prevalencia son: síndrome de *Sjögren*, lupus eritematoso sistémico, enfermedades del tiroides, artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple, hepatitis autoinmune³⁵ (Figura 9).

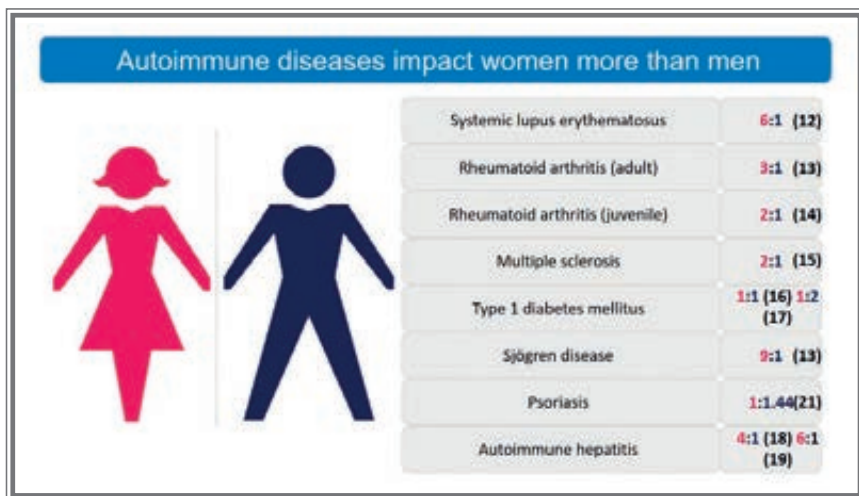


Figura 9. Diferencias de sexo en el ratio de prevalencia de enfermedades autoinmunes³⁵

El Síndrome de Sjögren: es una enfermedad crónica autoinmune caracterizada por un infiltrado inflamatorio a nivel de las glándulas exocrinas que conduce a un «síndrome seco», una combinación de ojo seco (xeroftalmía) y de boca seca (xerostomía); también puede presentar manifestaciones clínicas extraglandulares (cutáneas, articulares, pulmonares, renales, gastrointestinales). Es mucho más frecuente en mujeres que en hombres, sin conocer todavía las causas de esta diferencia.

Lupus eritematoso sistémico: enfermedad inflamatoria del tejido conjuntivo. Es más frecuente en mujeres y dos a tres veces más común en las mujeres afroamericanas y en las personas de ascendencia indígena americana y asiática que en las de raza caucásica.

Hepatitis autoinmune (HAI): es también más frecuente en el sexo femenino, está relacionada con algunos virus como el de hepatitis A, B y C, sarampión, fármacos como la metildopa, diclofenaco, atorvastatina, nitrofurantoína. Los pacientes con HAI pueden presentar síntomas asociados relacionados con la presencia de otros trastornos autoinmunes, entre un 10-50% de los casos. Las enfermedades más frecuentemente relacionadas son la tiroiditis, la diabetes *mellitus* tipo 1, la enfermedad celíaca y los trastornos reumatológicos.

Artritis reumatoide (AR): se trata de una inflamación de las articulaciones, con dolor en las articulaciones, rigidez, hinchazón y disminución del movimiento articular. Las más afectadas son las pequeñas articulaciones de las manos y los pies. Alrededor del 75% de los pacientes con AR son mujeres. De hecho, entre el 1 y el 3% de las mujeres pueden padecer artritis reumatoide en su vida. La enfermedad comienza con mayor frecuencia entre los 30 y 50 años.

Se ha identificado una predisposición genética en poblaciones de raza blanca, localizada en un epítipo compartido en el locus HLA-DR $\beta 1$ de antígenos de histocompatibilidad clase II. Se cree que factores ambientales desconocidos o no confirmados (p. ej., infecciones virales, tabaco) desencadenan y mantienen la inflamación articular.

Existen diferencias obvias entre los géneros en cuanto a la prevalencia, edad de inicio y el nivel de producción de los anticuerpos de la artritis reumatoide. Además, las mujeres suelen informar de más síntomas y obtienen puntuaciones peores en la mayoría de los cuestionarios, incluyendo los referidos al dolor, depresión y otros aspectos de la salud.

Se han buscado posibles razones de las diferencias de género en la AR sobre la base de las hormonas sexuales. La actividad de la enfermedad mejora en el 75% de las mujeres durante el embarazo y, después del parto se producen brotes hasta en un 90%. Los anticonceptivos orales y la terapia hormonal de reemplazo podrían proteger contra la AR, aunque los estrógenos tienen un impacto dicotómico sobre el sistema inmunológico al regular negativamente las respuestas inmunitarias inflamatorias y aumentar la producción de inmunoglobulinas³⁶.

Aún queda por realizar mucha investigación para poder esclarecer las bases de esta diferencia de género.

En cuanto a la **enfermedad tiroidea autoinmune** distinguimos: **tiroiditis de Hashimoto** o **hipotiroidismo**: afecta principalmente a las mujeres de mediana edad, aunque también puede presentarse en hombres y mujeres de cualquier edad y en niños y **enfermedad de Graves** o **Hipertiroidismo**: las personas que padecen otros trastornos del sistema inmunitario, como diabetes tipo 1 o artritis reumatoide, están en mayor riesgo de presentar la enfermedad de Graves. Los acontecimientos estresantes de la vida o las enfermedades pueden desencadenar esta patología en personas con predisposición genética. También durante el embarazo. El hipertiroidismo no tratado provoca fragilidad en los huesos porque afecta negativamente a la capacidad del cuerpo de incorporar calcio a los huesos, lo que agrava la enfermedad osteoporótica que ya es más prevalente en mujeres posmenopáusicas.

La Esclerosis múltiple (EM): es una enfermedad autoinmunitaria que afecta al sistema nervioso central (cerebro y médula espinal), prevalece en gran medida en las mujeres en edad reproductiva (entre 20 y 40 años), la relación es 2:1. Está estrechamente vinculada al ciclo reproductivo hormonal femenino y la mayoría de los casos de EM en la adolescencia se observan postpubertad. Sin embargo la aparición de la enfermedad en el hombre es a edad más tardía, a partir de los 60 años, siendo la progresión de la enfermedad y la neurodegeneración más rápida en los hombres.

Recientemente, en 2019, se ha publicado en la revista *Frontiers Endocrinology*³⁵, una revisión de la relación entre las enfermedades autoinmunes más prevalentes en mujeres y las tres transiciones endocrinas que sufre a lo largo de la vida. Durante las etapas de transición endocrina con niveles altos de hormonas femeninas (pubertad y embarazo), aumenta el riesgo de incidencia de lupus eritematoso sistémico y esclerosis múltiple, mientras que son un factor protector en la artritis reumatoide.

3.5.- Enfermedad de Alzheimer

Existe una comprensión cada vez mayor de las diferencias sexuales en la epidemiología, patogenia, curso clínico y diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (EA)³⁷.

La EA, es la forma más común de demencia neurodegenerativa y dos tercios de las personas con EA son mujeres. La edad es el mayor factor de riesgo, por lo que una mayor longevidad en las mujeres junto con un inicio más temprano de la patología durante la menopausia contribuyen a su carga desproporcionada en la mujer. El genotipo apolipo proteína *E épsilon 4* (APOE- ϵ 4), es el factor de riesgo genético más fuerte conocido para la aparición tardía de la enfermedad. La frecuencia del genotipo APOE- ϵ 4 no difiere según el sexo pero el riesgo de sufrir la enfermedad en los portadores de este genotipo es cuatro veces mayor en mujeres que en hombres entre las edades de 65 a 75 años. Este mayor riesgo en las mujeres portadoras de APOE- ϵ 4 se asocia con un mayor aumento de proteína tau fosforilada en presencia de ovillos neurofibrilares de B-amiloide frente a los hombres, además el curso clínico de la enfermedad es más rápido también en mujeres que en hombres³⁸. Trastornos como embarazos hipertensivos, ooforectomía bilateral precoz, menopausia precoz e inicio tardío de la terapia hormonal sustitutiva también se asocian con un mayor riesgo de EA en mujeres.

El metabolismo de la glucosa también parece representar un mecanismo fisiopatológico específico del sexo femenino en esta enfermedad. Existen estudios que han demostrado la aparición de déficits bioenergéticos en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas. Parece ser que la regulación estrogénica del metabolismo de la glucosa cerebral falla durante la perimenopausia lo que sugiere que la ventana de oportunidad óptima para la intervención terapéutica en las mujeres es en las primeras etapas del proceso de envejecimiento endocrino. Hay evidencia, sin embargo, de que las mujeres tienen menos probabilidades de recibir la dosis terapéutica adecuada y más probabilidades de consumir drogas con efectos cognitivos adversos frente a los hombres³⁹, como fármacos para el insomnio y ansiolíticos.

3.6.- Depresión

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una de las principales causas de carga de morbilidad en todo el mundo. Si bien la incidencia, los síntomas y el tratamiento del TDM apuntan hacia importantes diferencias sexuales, los mecanismos moleculares que subyacen a este dimorfismo sexual siguen siendo en gran parte desconocidos.

Algunos autores sugieren la influencia de la testosterona en la neuroquímica del cerebro, en las conexiones neuronales y en la función del mismo; estableciendo las diferencias entre los sexos en la salud mental. Sin embargo, las mujeres estarían en mayor riesgo de depresión durante períodos de flujos hormonales: ciclo menstrual, período periparto, período perimenopáusico y menopausia, lo que apoya un papel de las hormonas gonadales en la fisiopatología de la depresión⁵.

Existen otras teorías que apoyan que la mayor prevalencia de depresión en las mujeres, no es debido tanto a los cambios hormonales que sufre sino más bien por el rol de género que se le ha atribuido durante mucho tiempo, como mayor paro, más carga psicológica en la familia, mayor rol de cuidadora, mayor dependencia del hombre etc.

La investigación es cada vez más necesaria para cualquier enfermedad con un claro sesgo de sexo y/o género.

3.7.- Osteoporosis

La osteoporosis o fragilidad ósea facilita las fracturas que pueden llegar a ser espontáneas sin haber sufrido ningún traumatismo. El riesgo de sufrir una fractura a partir de los 50 años de edad es del 53,2% en las mujeres y del 20,7% en los hombres. La causa principal de la osteoporosis posmenopáusica es la privación estrogénica. El

aumento de la resorción ósea se produce en parte como resultado de la pérdida del efecto directo inhibitorio de los estrógenos sobre la función osteoclástica. Es posible que los estrógenos tengan también una acción estimuladora de la función osteoblástica. Además, la mujer es más propensa a sufrir osteoporosis debido al menor tamaño del esqueleto, el contenido mineral óseo total más reducido y la menor masa muscular, en comparación con los varones^{40,41}.

3.8.- Otros trastornos

Múltiples trastornos que aunque no se encuentran entre las principales causas de morbi-mortalidad, si son incapacitantes y causan una carga social, son también influidos por el sexo con respecto a la prevalencia. Por ejemplo, los trastornos del espectro autista son cuatro veces más prevalentes en hombres que en mujeres⁴¹. La enfermedad de Parkinson, la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente relacionada con la edad es más frecuente en hombres que en mujeres en una proporción 2:1.

En contraste, la migraña, fibromialgia y los trastornos alimentarios son tres veces más prevalentes en mujeres que en hombres.

La principal conclusión que podemos sacar de esta revisión, es que todavía estamos al principio de un largo camino para comprender la diferencia en la manera de enfermar entre los sexos por influencia de los polimorfismos genéticos, los cambios epigenéticos, hormonales, efectos dietéticos, factores ambientales y sistema inmune. Sin olvidar, además, el rol de género que ha adquirido la mujer a lo largo de la historia y que también ha ido contribuyendo a aumentar o disminuir la prevalencia de determinadas enfermedades.

4- IMPACTO DE LAS DIFERENCIAS DE SEXO Y/O GÉNERO EN LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS.

El sesgo en la participación de mujeres en los ensayos clínicos de diseño de fármacos proviene en parte de una decisión de 1977 de la FDA (*Food and Drugs Administration*) que prohibía a las mujeres en edad reproductiva participar en la fase I y la fase II de estudios de diseño de fármacos, a menos que se relacionasen con enfermedades. En estas etapas tempranas del diseño de fármacos se identifica la seguridad y efectividad de dosis, pero si sólo se incluía a hombres, es evidente que no se podían realizar los posteriores análisis de datos estratificados por sexo con la problemática añadida de qué si había un problema de eficacia y era específico del sexo femenino, no se podía averiguar hasta que se hubiera prescrito a muchas mujeres.

Entre 2004 y 2013, la FDA publicó que las mujeres sufrieron más de 2 millones de eventos adversos relacionados con los fármacos, en comparación con solo 1,3 millones para los hombres. Y de los diez me-

dicamentos retirados del mercado estadounidense entre 1997 y 2000, ocho fueron retirados por efectos secundarios que ocurrieron solo o principalmente en las mujeres. Aunque sigue habiendo una subrepresentación persistente de mujeres y adultos mayores en ensayos clínicos de fase temprana, fase I y fase II, cada vez es más evidente y así lo va apoyando la literatura científica que los efectos adversos de fármacos en las mujeres han contribuido a la creciente evidencia clínica de diferencias sexuales y a la necesidad de estudiar a hombres y mujeres durante todas las fases de desarrollo de fármacos⁴².

Algunos fármacos conocidos con diferencias farmacocinéticas en hombres y mujeres son por ejemplo: ondansetron, antiemético, antagonista serotoninérgico 5-HT₃. Sabemos por la publicación del año 2011 de la FDA (*figura 10*), sobre los efectos adversos a medicamentos, que las mujeres presentan mayor concentración plasmática de ondansetron (de 1,5 a 2 veces las concentraciones plasmáticas del fármaco) y un aclaramiento oral más bajo en comparación con los hombres.

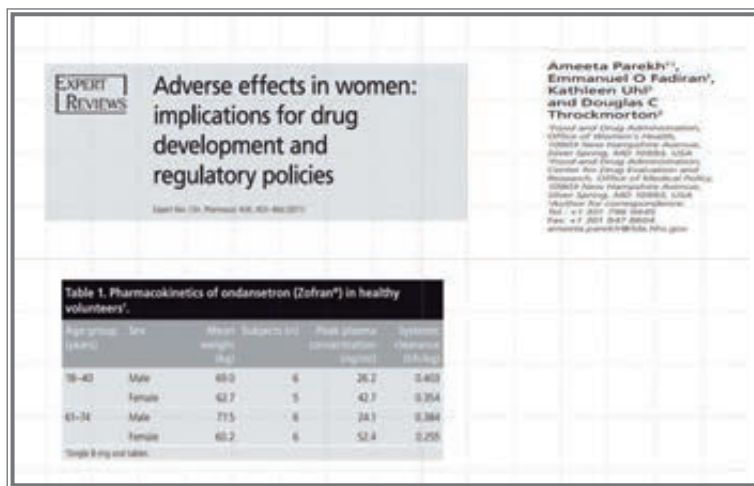


Figura 10. Efectos adversos de algunos fármacos en mujeres respecto a hombres.

Olanzapina: es un antipsicótico atípico aprobado para esquizofrenia y trastorno bipolar, cuya dosis inicial es de 5 a 10 mg/24h y dosis objetivo de 10 mg por día, excepto en poblaciones específicas que puedan acumular mayores concentraciones plasmáticas, como es el caso de las mujeres y adultos mayores de 65 años. Por ello en estas

poblaciones se recomienda 5 mg de dosis de mantenimiento y valorar eficacia. Además, una de las vías metabólicas es la del citocromo P450 1A2, enzima que es inducida por el tabaco, por lo que el aclaramiento de olanzapina es aproximadamente un 40% mayor en fumadores que en no fumadores. Los efectos combinados de edad, tabaquismo y sexo del paciente pueden conducir a diferencias farmacocinéticas; así las mujeres mayores no fumadoras pueden tener concentraciones plasmáticas más altas y más efectos adversos dosis dependientes que los hombres jóvenes fumadores⁴³.

Zolpidem: análogo de benzodiacepinas, para el tratamiento del insomnio a corto plazo, es uno de los ejemplos que tras 20 años en el mercado han tenido que sufrir unas recomendaciones de cambio de dosis en función del sexo, por un mayor ratio de efectos adversos en mujeres a las mismas dosis que los hombres, debido a la mayor proporción de grasa corporal en las mujeres que permite que el medicamento se acumule más tiempo. Hoy día se prescriben dosis de 5 mg en mujeres y 10 mg en hombres⁴⁴.

Bromuro de ipratropio: fármaco anticolinérgico utilizado en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica que induce una respuesta broncodilatadora mayor en mujeres que en hombres y los beneficios son particularmente notables en mujeres no obesas. Los pulmones femeninos tienen mayor expresión génica para el receptor muscarínico M3 en relación con los receptores M2 que los pulmones masculinos. Por tanto, es más probable que las mujeres se beneficien más de ipratropio que los hombres en la enfermedad EPOC⁴⁵.

Además, se sabe que los efectos adversos de los medicamentos **inhibidores del enzima angiotensina convertasa (IECAS)** como la tos, así como las mialgias y riesgo de diabetes por **estatinas**, son más frecuentes en mujeres que en hombres, y también hay evidencias que sugieren que ante una insuficiencia cardíaca las mujeres precisan para su supervivencia de menor dosis de **B-bloqueantes, IECAS y ARA II** (antagonistas de los receptores de angiotensina II) que los hombres^{5,46}.

Los anticonceptivos orales duplican e incluso triplican las cifras de hipertensión arterial en las mujeres que los toman, ya que aumentan de media las cifras de presión arterial en 7-8 mmHg⁵.

Desde que se aprobó la Ley de Revitalización del NIH en EE.UU. de 1993, muchos campos de la investigación biomédica han identificado diferencias en los sexos que influyen en la respuesta a los fármacos. Estos son sólo algunos de los ejemplos que van apareciendo en la literatura científica.

5.- CONCLUSIONES

Con esta exposición he pretendido hacer una amplia revisión bibliográfica sobre lo más conocido actualmente en la manera de enfermar y en la respuesta a los tratamientos farmacológicos desde la perspectiva del sexo y/o género. Es importante que desde cualquier ámbito de la salud: universidades, hospitales, clínicas, centros de salud, farmacias empecemos a ser conscientes de que hombres y mujeres no somos iguales a la hora de enfermar, ni de manifestar sintomatología ni a la hora de recibir un tratamiento. Tomar conciencia desde todos los ámbitos de la sociedad, sobre todo los sanitarios, es un primer paso para construir un mundo más justo tanto para hombres como para mujeres.

Necesitamos una ciencia que valore las diferencias entre mujeres y hombres. Esa es la gran asignatura pendiente.

He dicho.

MUCHAS GRACIAS

6 – BIBLIOGRAFÍA

1. Sugimoto CR , Ahn Y-Y, Smith E, Macaluso B, Larivière V. **Factors affecting sex-related reporting in medical research: a cross-disciplinary bibliometric analysis.** Lancet 2019; 393: 550–59.
2. Arnold AP. **A general theory of sexual differentiation.** J Neurosci Res 2017; 95: 291–300.
3. Nosek BA, Smyth FL, Sriram N, et al. **National differences in gender–science stereotypes predict national sex differences in science and math achievement.** Proc Natl Acad Sci USA 2009, 106: 10593–97.
4. Regitz-Zagrosek V. **Sex and gender differences in health.** Series on Sex and Science. EMBO Rep 2012;13 (7): 596-60. <https://doi.org/10.1038/embor.2012.87>.
5. Mauvais-Harvis F et al. **Lancet 2020;** 396:565-82.
6. Clayton JA, Tannenbaum C. **Reporting Sex, Gender, or Both in Clinical Research?.** JAMA 2016;316(18):1863-1864.
7. Valls C, Banqué M, Fuentes M, Ojuel J. **Morbilidad diferencial entre mujeres y hombres.** Anuario de psicología 2008; 39(1):9-22.
8. Verbrugge LM. **Gender and Health: An Update on Hypotheses and Evidence.** Journal

- of Health and Social Behavior 1985;26(3):156-182.
9. Bernstein B and Kane R. **Physicians' Attitudes toward Female Patients.** Medical Care 1998; 19(6): 600-608.
 10. Sugimoto C, Yong-Yeol A, Smith E, Macaluso B, Larivière V. **Factors affecting sex-related reporting in medical research: a cross disciplinary bibliometric analysis.** Lancet 2019; S0140-6736(18)32995-7.
 11. **World health statistics overview 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals.** Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/DAD/2019.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 12. Heron M. **Deaths: Leading Causes for 2017.** Natl Vital Stat Rep 2019; 68(6): 1–77.
 13. INEM, 2018. (Consultado el 05-05-2021).
https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259
 14. Kunstmann S, Gainza D. **Enfermedad cardiovascular en la mujer: fisiopatología, presentación clínica, factores de riesgo, terapia hormonal y pruebas diagnósticas.** Rev. med. clin. condes 2015; 26(2) 127-132.
 15. Millett ERC, Peters SAE, Woodward M. **Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants.** BMJ 2018; 363: k4247.
 16. Snyder ML, Love S-A, Sorlie PD, et al. **Redistribution of heart failure as the cause of death: the Atherosclerosis Risk in Communities Study.** Popul Health Metr 2014; 12: 10.
 17. Bugiardini R, Ricci B, Cenko E, et al. **Delayed care and mortality among women and men with myocardial infarction.** J Am Heart Assoc 2017; 6: e005968.
 18. Dreyer RP, Beltrame JF, Tavella R, et al. **Evaluation of gender differences in door-to-balloon time in ST-elevation myocardial infarction.** Heart Lung Circ 2013; 22: 861–69.
 19. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, et al. **Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study.** Am Heart J 2001; 141: 735–41.
 20. Petrov G, Dworatzek E, Schulze TM, et al. **Maladaptive remodeling is associated with impaired survival in women but not in men after aortic valve replacement.** JACC Cardiovasc Imaging 2014; 7: 1073–80.
 21. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, et al. **Ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA): developing evidencebased therapies and research agenda for the next decade.** Circulation 2017; 135: 1075–92.
 22. Howe MD, McCullough LD. **Prevention and management of stroke in women.** Expert

- Rev Cardiovasc Ther 2015; 13: 403–15.
23. Brea A, Laclaustra M, Martorell E, Pedragosa A. **Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en España.** Clínica e Investigación en aterosclerosis 2013; 25(5):211-17. DOI: 10.1016/j.arteri.2013.10.006
 24. **Atlas del ictus en España 2019** p56.
 25. Sundström J, Söderholm M, Söderberg S, et al. **Risk factors for subarachnoid haemorrhage: a nationwide cohort of 950 000 adults.** Int J Epidemiol 2019; 48: 2018–25.
 26. Wagner AD, Oertelt-Prigione S, Adjei A, et al. **Gender medicine and oncology: report and consensus of an ESMO workshop.** Ann Oncol 2019; 30: 1912–24.
 27. Dunford A, Weinstock DM, Savova V, et al. **Tumor-suppressor genes that escape from X-inactivation contribute to cancer sex bias.** Nat Genet 2017; 49: 10–16.
 28. GLOBOCAN 2020 **Gráfico: Global Cancer Observatory** (<http://gco.iarc.fr/>) © International Agency for Research on Cancer 2020.
 29. Hu G, Zhou Y, Tian J, Yao W, Li J, Li B, et al. **Risk of COPD from exposure to biomass smoke: a metaanalysis.** Chest. 2010;138:3-6.
 30. World Health Organization. **Global Burden of Disease Website.** 2020. https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death/top_10/en/ [acceso 18-5-2020].
 31. Ancochea J, Badiola C, Durán-Tauleria E, García Río F, Miravittles M, Muñoz L, et al. **Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España.** Arch Bronconeumol. 2009;45:41-7.
 32. Vademecum.[sede web] [acceso 18-5-2020] **Los resultados preliminares del estudio EPISCAN II revelan que Cataluña, Extremadura y Galicia son las autonomías con mayor prevalencia de EPOC.**
Disponible en: https://www.vademecum.es/noticia-191001los+resultados+prelimin角度s+del+estudio+episcan+ii+revelan+que+catalu+ntilde+a,+extremadura+y+galicia+s+on+las+autonom+iacute+as+con+mayor+prevalencia+de+epoc_13 445.
 33. Ancochea J, Miravittles M, García Río F, Muñoz L, Sánchez G, Sobradillo V, et al. **Infradiagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en mujeres: cuantificación del problema, determinantes y propuestas de acción.** Arch Bronconeumol. 2013;49:223-9.
 34. Berger A. **Th1 and Th2 responses: What are they?** BMJ 2000;321(7258):424. doi: 10.1136/bmj.321.7258.424.
 35. Desai MK and Brinton RD. **Autoimmune Disease in Women: Endocrine Transition and Risk Across the Lifespan.** Front. Endocrinol. 2019;10:265. doi: 10.3389/fendo.2019.00265.

36. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, Kautiainen H, Makinen H, Gogus F and the QUEST-RA Group. **Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA Study.** *Arthritis Research & Therapy* 2009; 11:R7 .doi:10.1186/ar2591.
37. Nebel RA, Aggarwal NT, Barnes LL, et al. **Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: a call to action.** *Alzheimers Dement* 2018; 14: 1171–83.
38. Neu SC, Pa J, Kukull W, et al. **Apolipoprotein E genotype and sex risk factors for Alzheimer disease: a meta-analysis.** *JAMA Neurol* 2017; 74: 1178–89.
39. Mosconi L, Berti V, Quinn C, et al. **Perimenopause and emergence of an Alzheimer's bioenergetic phenotype in brain and periphery.** *PLoS One* 2017; 12: e0185926.
40. Borgström F, Karlsson L, Ortsäter G, Norton N, Halbout P, Cooper C et al. **Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities.** *Arch Osteoporos* 2020; 15(1)59.
41. Cawthon PM. **Gender differences in osteoporosis and fractures.** *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469:1900-5.
42. Parekh A, Fadiran E, Uhl k, Throckmorton D. **Adverse effects in women: implications for drug development and regulatory policies.** *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011; 4(4): 453–466.
43. Zyprexa® (olanzapine) **US FDA drug product labeling** <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=31419> (Accessed 10 octubre 2020).
44. Tannenbaum C, Day D. **Age and sex in drug development and testing for adults.** *Pharmacological Research* 2017; 121:83-93.
45. Li X, Obeidat M, Zhou G, Leung J, Tashkin D, Wise R et al. **Responsiveness to Ipratropium Bromide in Male and Female Patients with Mild to Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** *Ebiom* 2017;19(5):139-45.
46. Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, Sama I, Ravera A, Regitz-Zagrosek V et al. **Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study.** *Lancet* 2019; 394: 1254–63.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

ILMO. SR. DR. D. AGUSTIN LLOPIS GONZÁLEZ

Ilmas autoridades

Excmos e Ilmos Señoras y Señores Académicos

Señoras y Señores

Es un gran honor para mí ser el responsable de pronunciar la contestación al discurso de entrada de una académica, que, ya siendo académica correspondiente de esta joven Institución, pasa a ser en el acto de hoy académica de número de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana. En el corto recorrido de esta Academia siempre es motivo de alegría incorporar académicas que pluralicen la Institución porque aportan sus conocimientos y experiencias sobre determinados aspectos de nuestra profesión. En el caso concreto que nos ocupa hoy la generación de nuevo conocimiento sobre la perspectiva de sexo y/o género en medicina y farmacología aporta información que ayuda a plantear por qué y cómo los sesgos por sexo pueden llevar a un concepto erróneo de ciertas enfermedades, sobre todo en las mujeres, e influir en sesgos de género en el proceso asistencial, tanto en el

esfuerzo diagnóstico (acceso, demora y espera desigual a la atención sanitaria oportuna desde el comienzo de los síntomas, y errores diagnósticos) como en el esfuerzo terapéutico derivado de ese diagnóstico.

También constituye para mí una satisfacción personal por cuanto comparto con la nueva académica parte de mi experiencia personal en farmacia comunitaria, además de haber sido su profesor en la asignatura de higiene cuando cursaba sus estudios de farmacia en la Universidad de Valencia.

La Dra Maite Climent nació en Benicolet (Valencia), el 1 de enero de 1962. Cursó la Licenciatura en farmacia en la Facultad de Farmacia de la Universitat de Valencia (1979-84). Al finalizar los correspondientes estudios se incorpora a la Cátedra de Parasitología en la referida Facultad de Farmacia como Ayudante de clases Prácticas, desde 1984 hasta 1988, así como a un grupo de Investigación en parasitofaunas bajo la dirección del Prof. Dr. Mas Coma (asesor de la OMS) y del Dr. Guillermo Esteban. Su *formación académica* se completa con la obtención del Título de Diplomada en Óptica y Acústica audiométrica por la Universidad de Santiago de Compostela, curso 1988-89. Más tarde Diplomada en Ortopedia por la Universidad Alcalá de Henares, 1994. Y Diplomada en Sanidad en 2008 por la escuela Nacional de Salud.

Su actividad profesional en farmacia comunitaria se inició en 1989 y desde entonces nunca ha dejado de trabajar en farmacia comunitaria. En el año 1998, junto a otros 10 compañeros formaron, gracias a la ayuda del Muy Ilustre Colegio de Farmacéuticos de Valencia, el primer grupo de investigación en Atención Farmacéutica de la Comunitat, el grupo LA NARANJA de investigación, con reuniones mensuales para debatir casos clínicos.

El 11 de septiembre de 2001, el día que atacaron las torres gemelas, fundó con el grupo LA NARANJA y otros compañeros de gran prestigio profesional la primera Sociedad Científica de farmacia familiar y comunitaria de la Comunitat valenciana: SFAC-CV.

La aplicación práctica de la farmacología en los pacientes con el estudio sobre la necesidad, efectividad y seguridad de los medicamentos en cada paciente de forma individual, es decir, la detección de problemas relacionados con los medicamentos y los resultados negativos

de la medicación los estudió primero al cursar el **Master de Experta en Seguimiento Farmacoterapéutico** (Universidad de Granada, 2004), y posteriormente cada día durante el ejercicio de su vida profesional.

En 2007 se le adjudicó por oposición pública de la *Conselleria de Sanitat* la autorización para la apertura de una nueva oficina de farmacia (DOGV 28-4-2006 nº5248, según consta en el acta 28-02-2007), en L'Olleria (Valencia), dónde realiza su labor asistencial desde entonces.

Doctora en Farmacia por la Universidad Cardenal-Herrera CEU, tesis desarrollada en el Departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias de la Salud, titulada *"Estudio de factores asociados al Deterioro Cognitivo. Prevención desde la Oficina de Farmacia"*. Diciembre, 2014, obteniendo la calificación de Sobresaliente *"Cum laude"*.

Desde el año 2014, que entra a formar parte de la Junta de Gobierno de SEFAC (Sociedad de Farmacia Familiar y Comunitaria) como Presidenta de SEFAC Comunidad Valenciana, no ha dejado de participar activamente en reuniones, webinars formativos y congresos científicos, formando parte en varios de ellos de los comités científico y organizador respectivamente. Además, ha sido Secretaria y Vicesecretaria del I y II Congreso Nacional médico farmacéutico SEMERGEN-SEFAC, durante los años 2019 y 2020 respectivamente.

En su carrera profesional también ha impartido **formación docente y práctica** en el título propio de "Especialista Universitario en Atención Farmacéutica y Farmacia Asistencial" (2001-2006) y en el "Máster Oficial de Atención Farmacéutica y Farmacia Asistencial" (2006-2010) de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Cardenal-Herrera CEU (con más de 120 horas impartidas). También participó por deseo del Departamento de Farmacología de la Universidad de Valencia en la docencia de atención farmacéutica en diabetes en el curso 2004-2005, asimismo participó en la impartición de numerosas ponencias en atención farmacéutica al paciente diabético en el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia desde los años 2002 hasta 2008.

Actualmente y desde el año 2013 es profesora colaborada externa de la asignatura "atención farmacéutica" a alumnos de 5º curso del grado en Farmacia de la Universidad Cardenal-Herrera CEU, en las asignaturas de "incumplimiento terapéutico o no adherencia al trata-

miento” y en “deterioro cognitivo leve”.

Asimismo, su actividad docente dentro de la Sociedad Científica a la que pertenece (SEFAC) es amplia, tanto en la dirección y coordinación de cursos (Salud de la Mujer en perimenopáusia 2016,2020, Cáncer de mama 2019, curso de formación en Osteoporosis 2021), como en la impartición de ponencias y clases en cursos de formación y congresos, todos ellos acreditados y consensuados con las respectivas sociedades científicas médicas sobre las que versa la formación.

En cuanto a su **actividad investigadora**, ha participado en diversos proyectos de investigación financiados tanto por fondos estatales (CAICYT) como autonómicos (GV05/179.2005-2007). También en varios proyectos de investigación de la Universidad de Granada en Seguimiento farmacoterapéutico. Presentó, por otra parte, en varios Simposios Dader diversos trabajos asistenciales en farmacia, durante los años 1998 hasta 2006.

Actualmente, forma parte del comité científico de investigación en tres grandes proyectos:

- **Proyecto CRIDECO.** Cribado de deterioro cognitivo en población con quejas subjetivas de memoria. Una actuación coordinada entre la farmacia comunitaria y la atención médica primaria. Este proyecto ha sido financiado con la obtención de la II BECA PROYECTO KNOW ALZHEIMER. Resolución mayo/2018. Proyecto avalado por la sociedad valenciana de neurología y la sociedad valenciana de médicos de atención primaria (Semergen), Universidad Cardenal Herrera CEU y SEFAC. Actualmente este proyecto, desde el año 2020, forma parte de la Cátedra CRIDECO de colaboración entre el Micof y la Universidad Cardenal Herrera CEU.
- **Proyecto COFARTEN:** Miembro del Comité Científico del proyecto de determinación del Riesgo Vascular y Rigidez Arterial en Atención Primaria. Inicio Diciembre de 2018. Este proyecto está avalado por la Sociedad Española de Hipertensión y Liga para la lucha de la Hipertensión arterial (SEHLELA), por la Sociedad Valenciana de Medicina Interna (SMICV) y por SEFAC.

- Proyecto “PROGRAMA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA A PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN FARMACIA COMUNITARIA: Detección de fármacos nefrotóxicos y ajuste de dosis”. Inicio junio 2019. Avalado por la Sociedad Valenciana de Nefrología.

En el apartado de **publicaciones** es autora de varios artículos en Revistas indexadas, algunas pertenecientes al percentil Q1 (RIC, Med Clin, *Artery Research*, *Frontiers in Pharmacology* 2018, 2019, J. Vis. Exp 2020). Autora de más de 50 posters en congresos nacionales y tres internacionales. Destaca el Primer premio especial en el VI Congreso Nacional de SEFAC, Málaga 2014 y Primer Premio en Categoría de Servicios Profesionales Farmacéuticos (Detección de Rigidez Arterial) del VII Congreso Nacional de SEFAC, Zaragoza 2016.

Ha escrito capítulos en varios libros como el Manual de Farmacología. Guía para el uso racional del medicamento, junto a Profesores como el Dr Antonio Zarzuelo y la Dra Lucrecia Moreno y el libro de práctica clínica en protocolos de indicación farmacéutica, junto a la Dra María José Faus Dáder y el Dr. Fernando Martínez (2019).

Gran defensora de la farmacia asistencial, es de destacar su labor asistencial e investigadora que no ha cesado desde la formación de SFAC-CV en el año 2001, participando además, de todo lo descrito anteriormente, en funciones de salud pública como son los cribados tanto de base poblacional como cribados dirigidos a población de riesgo con el fin de detectar posibles pacientes diabéticos ocultos, hipertensos de novo o mal controlados, pacientes con deterioro cognitivo leve y campañas de educación sanitaria con el fin de conseguir la participación de la población comunitaria en las medidas de prevención de la administración sanitaria, en colaboración con facultativos médicos de diferentes especialidades.

El tema del discurso de entrada como académica me ha resultado muy actual, interesante y de gran importancia tanto para la comunidad científica como para el ser humano como especie, ya que obviar las diferencias que nos separan biológicamente a los hombres y las mujeres, y tomar sólo como referencia de especie humana al hombre supone prácticamente obviar a la mitad de la población.

Es importante reconocer que la necesidad de comprender mejor estas diferencias ha llevado a muchos investigadores a utilizar cada vez más a varones y mujeres en los ensayos clínicos, e incluso ha animado a los investigadores a utilizar ratones macho y hembras en la investigación preclínica.

El hecho de que en Estados Unidos exista desde 1993 una ley federal que obligue a que los investigadores incluyan tanto a hombres como a mujeres en todos los ensayos clínicos, a menos que exista una razón científica específica por la que solo se deba incluir un sexo, y que en 2014 los Institutos Nacionales de Salud (NIH) emitieron el requisito de que los solicitantes de subvenciones utilizarán animales machos y hembras en su trabajo de laboratorio, ha contribuido a mejorar el avance de la medicina y farmacología desde la perspectiva de género, como nos ha explicado la Dra. Climent en su disertación.

Afortunadamente para todos, el cambio ya está surtiendo efecto. En la revisión de artículos de investigación biomédica publicada en 2019, el 49% de los trabajos ya utilizó varones y mujeres, frente al 28% que también utilizó ambos sexos en una revisión similar en 2009.

A medida que la investigación continúa teniendo un mayor equilibrio de género y se realizan más investigaciones sobre cómo la enfermedad afecta a ambos sexos de manera diferente, los científicos y personal sanitario aprenderán mejores formas de comprender, tratar y combatir una amplia variedad de enfermedades crónicas y de afecciones.

Quiero puntualizar varios aspectos importantes de este discurso, por un lado, señalar que la diferencia en los conceptos de sexo y de género. desde el punto de vista de la medicina es de vital interés, ya que el sexo se basa en diferencias en las configuraciones cromosómicas, en la secreción de hormonas y en procesos fisiológicos propios, y resulta bastante curioso que siendo el sexo una variable fundamental de la fisiología humana, rara vez se considera en el diseño de estudios fisiológicos básicos, y resulta una contradicción científica que el sexo del material experimental sea ignorado en una era de atención a la salud personalizada. Asimismo, las diferencias en la forma de enfermar por la condición de género están más relacionada con los roles que cada uno adquiere en la sociedad, y variará mucho si hablamos del primer mundo

o de mundos dónde la mujer, por desgracia, sigue estando considerada a merced del hombre. La equidad de género no es solo una cuestión de justicia y derechos, es crucial para producir la mejor investigación y brindar la mejor atención a los pacientes. El campo de la ciencia, la medicina y la salud global debe trabajar para mejorar la vida humana en todo el planeta, y por tanto representar a las sociedades a las que sirven, intentando siempre la equidad y la justicia entre todos los seres humanos.

Todos tenemos claro que las mujeres tienen una fisiología única, distinta a la del hombre, y su experiencia de la enfermedad y sus respuestas a las intervenciones terapéuticas a menudo son significativamente diferentes de las de los hombres. Tanto es así, que actualmente las autoridades científicas a nivel mundial sugieren que el sexo y/o género debe ser considerado como una variable en la investigación biomédica. Sin embargo, a pesar de la creciente evidencia de que el sexo de una persona es uno de los moduladores más importantes del riesgo de enfermedad y respuesta al tratamiento, se observa una falta de consideración de éste en cuanto a la toma de decisiones clínicas (incluida la elección de pruebas de diagnóstico, fármacos y otros tratamientos). Esto es sorprendente dado el creciente interés en la medicina de precisión, que debe empezar con la atención a las diferencias de género en la medicina.

Por otro lado, en 1991, un artículo fundamental publicado en *The New England of Medicine* inició el debate sobre los sesgos de género en la atención sanitaria. Se detectó una diferencia significativa según el sexo en la realización de angiografías coronarias en pacientes hospitalizados en los hospitales de *Harvard* y *New Haven* por enfermedad coronaria, mayor en los hombres que en las mujeres incluso al controlar por edad, comorbilidad y gravedad. Al no seguir las mujeres, el prototipo de enfermedad cardiovascular en síntomas ni signos al de los hombres, en muchas ocasiones, la enfermedad concreta, como es el caso de los infartos, no es sospechada en las mujeres. Las consecuencias son errores y demoras en el proceso diagnóstico y en la estrategia terapéutica, y pronósticos inciertos en términos de morbilidad y mortalidad.

Así pues, se ha demostrado ampliamente el sesgo diagnóstico en las mujeres que supone, como es el caso del infarto, la utilización del patrón de síntomas masculino. Tanto las pruebas diagnósticas como la

prueba de esfuerzo difieren entre hombres y mujeres en las enfermedades cardiovasculares; en las mujeres muchas veces pueden dar falsos negativos. Otra de las pruebas controvertidas es la coronariografía; si no se considera que las mujeres, especialmente las jóvenes, tienden a tener más problemas microvasculares, es difícil que se encuentren las obstrucciones que se esperaría ver en un problema coronario.

El ictus, a pesar de ser la primera causa de muerte en las mujeres en España, hasta hace poco aún se realizaban menos pruebas diagnósticas a las mujeres que a los hombres por la inespecificidad de la sintomatología ya que no se adhería al patrón masculino. Actualmente y gracias a las guías clínicas está revirtiendo esta situación. El debate debería comenzar por investigar los síntomas inespecíficos que acontecen para una determinada patología a hombres y mujeres y esclarecer que hay de común en ambos sexos, y por otra parte, qué es específico de mujeres y hombres. Sin olvidar que el foco de atención ha de estar más en los infartos cerebrales que en los de miocardio en el caso de las mujeres.

Por otro lado, las mujeres viven más tiempo que los hombres y por tanto las complicaciones cardiovasculares son mayores ya que la aterosclerosis se va desarrollando con los años y el sistema vascular de la mujer deja de estar protegido a partir de la menopausia. Es en esta etapa donde la mujer comienza a sufrir patología del sistema circulatorio, obesidad, síndrome metabólico que al no haber sido estudiado como en el hombre, no se ha hecho tanta labor preventiva sobre ella y cuando la enfermedad da síntomas el problema ya se ha cronificado.

Y a pesar de que hace siglos que sabemos que hay problemas de salud que atañen mayoritariamente al sexo femenino como los trastornos de la menstruación, los tumores ginecológicos o las patologías vinculadas al embarazo no todos saben, ni siquiera hoy, que la mayoría de personas mayores de 50 años con la tensión arterial alta son mujeres, que las miopatías afectan al 20% de la población femenina de más de 40 años, que las mujeres mayores de 50 años sufren más trastornos de las glándulas paratiroides por déficit de vitamina D y que por su biología las mujeres son más sensibles a los tóxicos medioambientales.

No obstante, la mujer también ha sufrido en las últimas décadas cambios sociales que han contribuido al aumento de estas patologías

y a la presencia de otras patologías que anteriormente eran casi exclusivas del hombre. Es el caso del aumento del número de mujeres fumadoras con el consiguiente aumento de la EPOC, además de que suelen ir sobrecargadas de trabajo porque siguen dedicando parte de su tiempo a cuidar de los demás, pero poco de ellas. Y cuando llegan a las consultas la presencia de dolores inespecíficos, cansancio, ansiedad y depresión, son síntomas muy recurrentes. Cada vez es más frecuente leer literatura médica con el concepto de medicina de género.

No es una mera cuestión de equidad, ya que considerar si el paciente es hombre o mujer significa mejorar los diagnósticos y tratamientos y, en consecuencia, la salud y bienestar de la población ya que las diferencias de sexo en el ámbito de la salud aducen a razones genéticas, por ello actualmente se está estudiando qué diferencias hay en la expresión genética de los cromosomas X e Y, hormonales y sociales.

Además, las transiciones endocrinas que sufre la mujer a lo largo de su vida influyen directamente en las enfermedades que padece. Durante la etapa fértil, tras la pubertad, la anemia ferropénica suele acompañarla hasta la menopausia y esa falta de hierro puede producir cansancio, malestar y dificultades de memoria o de concentración, confundiéndose el problema de salud con algún problema psicológico con prescripción de ansiolíticos o antidepresivos. Un dato curioso al respecto es que en España el 85% de los psicofármacos se administra a mujeres, quienes acuden más al médico de atención primaria por cansancio, dolor y ansiedad, síntomas que no suelen tener un diagnóstico y se atribuyen con frecuencia a una etiología psicológica sin buscar sus causas.

La menopausia es responsable directamente de dos patologías muy prevalentes en las mujeres a partir de los 60 años, la ECV y la osteoporosis. Pero también enfermedades relacionadas con el tiroides, la migraña o la depresión parecen estar relacionadas con los estrógenos y la serotonina. Actualmente se está estudiando si las diferencias en la expresión del dolor, mucho más frecuente en mujeres, está relacionado con el endotelio vascular, cargado de receptores estrogénicos que podrían justificar vasodilataciones y vasoconstricciones derivadas del nivel estrogénico y de los cambios hormonales que sufre la mujer en los distintos ciclos de su vida.

La problemática del cáncer es también muy interesante cuando se estudia con la perspectiva de género, si bien es cierto que los hombres padecen más cáncer de próstata y las mujeres de mama, la supervivencia es mayor en mujeres que en hombres incluso en cánceres de órganos similares, como el de colon y recto, vejiga urinaria, pulmón etc. Cuando la información relacionada con la salud se analiza con esta mirada hay datos que sorprenden, como el de que las mujeres sufren cáncer de colon a edades más tardías y en una localización distinta y responden mejor a los tratamientos con quimioterapia.

Por último es importante señalar que la menor presencia de las mujeres en los ensayos clínicos con medicamentos está relacionada con el temor de exponer a la mujer a riesgos durante la edad reproductiva, pero es muy importante que estén porque la mujer, debido a su menor masa corporal, su diferente sensibilidad al dolor y por su distinto metabolismo enzimático y su mayor grasa corporal, reacciona de forma diferente a muchos medicamentos, ya comentados en el discurso de ingreso, así como a tóxicos como el alcohol y el tabaco que a la misma dosis tienen un mayor efecto tóxico en la mujer. Sabemos que fármacos como la aspirina a dosis de 100 mg/día utilizado ampliamente en atención primaria como antiagregante plaquetario es mucho más efectiva y proporciona un mayor beneficio a mujeres que a hombres en la prevención del accidente cerebrovascular isquémico. Asimismo, se sabe que el sexo femenino es un factor de riesgo de insuficiencia hepática fulminante a dosis terapéuticas de paracetamol; hoy se aconseja reducir a 500 o 650 mg de paracetamol cada 8 h/día en mujeres y dejar dosis de 1 g/ 3 veces al día si es necesario en personas adultas varones, aunque no se conoce todavía los mecanismos que regulan estas diferencias entre ambos sexos.

Por tanto, hacen falta más análisis demográficos estratificados de los datos de las fases 1 y 2 por sexo y edad en los ensayos clínicos de fármacos, para aumentar la efectividad y reducción de reacciones adversas a los medicamentos.

La receta para cambiar esa ciencia que obvia a la mitad de la población es sencilla, en teoría. Bastaría con incluir **una perspectiva de sexo y/o género en las facultades de medicina, farmacia, enfermería etc**, así como en la investigación y en todas las actividades relacionadas con la salud.

Mi enhorabuena Dra. Maite Climent Catalá; es una gran satisfacción tanto a nivel institucional como personal tener la oportunidad de darle la bienvenida a la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana.

Muchas gracias



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

APORTACIÓN DE LA INMUNOFARMACOLOGÍA A LA TERAPÉUTICA ACTUAL

ILMA. DRA. DÑA. MARÍA JESÚS SANZ FERRANDO

Leído en Valencia, 20 de octubre 2021

SUMARIO

1.- Introducción

2. Anticuerpos monoclonales

2.1. Tipos de anticuerpos monoclonales

2.2. Nomenclatura de los anticuerpos monoclonales

3.- Anticuerpos monoclonales utilizados en enfermedades autoinmunes

3.1. Artritis Reumatoide (AR)

3.2. Psoriasis y artritis psoriásica

3.3. Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

3.4. Patologías Neurológicas

3.4.1. Esclerosis múltiple (EM)

3.4.2. Migraña

3.4.3. Enfermedad de Alzheimer (EA)

3.5. Asma

4. Anticuerpos monoclonales utilizados en patologías cardiovasculares y metabólicas

4.1. Complicaciones trombóticas

4.2. Hipercolesterolemia familiar

5. Direcciones futuras

6. Bibliografía

- Listado de publicaciones de la Dra. María Jesús Sanz Ferrando

- Discurso de contestación del académico numerario
Ilmo. Sr. Dr. D. Diego Cortes Martínez

DISCURSO DE RECEPCIÓN DE LA ACADÉMICA ELECTA

ILMA. SRA. DRA. DÑA. MARÍA JESÚS SANZ FERRANDO

Excmo. Sr. Presidente de la academia

Ilma. Sra. Decana,

Ilmo. Sr. Secretario general de la academia,

Autoridades, miembros de la academia, compañeros, familiares, amigos, señoras y señores:

En primer lugar, quisiera agradecer a la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana haber sido aceptada como miembro de número de esta reciente pero ilustre institución. Es para mí un honor formar parte de ella.

Quisiera así mismo agradecer de forma especial a los señores académicos que me propusieron para ocupar este puesto, al Excmo. Sr. José Luís Moreno Frigols, Fundador de la Academia, profesor mío en la licenciatura de Farmacia, al que he admirado constantemente y

que siempre ha depositado tanta confianza en mí. Al Ilmo. Sr. Javier Hernández Haba, también profesor mío en la licenciatura, al que me une un gran afecto y reconocimiento y del que nunca olvidaré mi primer día de clase con él y, por último, a mi gran amigo y compañero de Departamento, Ilmo. Sr. Diego Cortes Martínez. ¡Madre mía!, ¡todo lo que diría de ti!, Diego. Eres un claro ejemplo de lo que debe ser un Profesor Universitario, excelente docente y un muy reconocido investigador, pero por encima de todo, una gran persona que siempre ha estado y está a mi lado. Muchas gracias a los tres. Asimismo, también quiero expresar mi agradecimiento a los demás académicos fundadores por su respaldo y, en especial, al Excmo. Sr Fernando Ríus Alarcó, actual Presidente de la Academia, también profesor mío en mis estudios de Farmacia, al que me une una entrañable amistad y cariño.

Llegado este momento del discurso de ingreso, uno sabe que su presencia en este acto es debida a las muchas personas que han contribuido a ello, tanto en el ámbito profesional como personal.

En el profesional me gustaría agradecer a mis maestros la formación que he recibido de ellos. Cronológicamente empezaré por el Dr. Miguel Payá, mi director de Tesis, que tanto me aguantó en el inicio de mi carrera investigadora. Su entusiasmo y lucha hizo que pudiese llevar a cabo y finalizara con éxito mi Tesis Doctoral. A la Dra. María José Alcaraz, que al unirse los dos grupos de investigación y, con su gran experiencia y solidez, me introdujo en el campo de la Inflamación, el cual aún no he abandonado. Como no, agradecer a todos mis compañeros del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia, su apoyo, consejos, enseñanzas, colaboraciones y amistad en aquellos momentos tan difíciles en el que los fondos para investigación eran escasos pero había entusiasmo y dedicación. A todos me une un gran cariño porque, a pesar de las dificultades, siempre habían momentos entrañables y divertidos, éramos un Departamento muy joven...

Debo así mismo agradecer a la Dra. Sussan Nourshargh y los doctores Peter Jose y Timothy Williams sus enseñanzas en el Departamento de Farmacología Aplicada del Instituto Nacional de Corazón y Pulmón de Londres. Allí pase tres años que fueron claves en mi vida y donde aprendí y me adentré en el campo de la inmunofarmacología que, hasta entonces, era desconocido para mí. Ellos y todos los miembros de ese Departamento fueron cruciales en mi afianzamiento como

investigadora y en el desarrollo de proyectos futuros. Igualmente, mi trayectoria científica fue enormemente impulsada tras la realización de varias estancias cortas y largas en el Grupo de Investigación en Inmunología en el Instituto Snyder de Enfermedades Crónicas, perteneciente a la Universidad de Calgary, en Canadá y liderado por el Dr. Paul Kubes. En total, dos años más. Allí tuve la oportunidad de aprender técnicas tremendamente novedosas, algunas de las cuales pude poner a punto en nuestro Departamento, y adquirir un conocimiento más extenso tanto de mediadores como de diferentes actores inmunológicos, lo que incidió directamente en los proyectos de investigación que actualmente estamos desarrollando.

Siguiendo el orden cronológico, aunque a veces es difícil ya que las etapas se solapan, también quiero agradecer su apoyo y colaboración a mis compañeros de la Sección Departamental de Medicina del Departamento de Farmacología donde llevo a cabo mi labor docente e investigadora desde hace casi veinte años. En especial quisiera dar las gracias al anterior rector de nuestra Universidad, Prof. Esteban Morcillo y al Prof. Julio Cortijo por acogerme en su grupo y permitirme desarrollar mi trayectoria investigadora. Con ambos he colaborado durante mucho tiempo en proyectos y publicaciones. Quisiera destacar del Prof. Morcillo su compañerismo y amistad en todo momento. En los difíciles, porque siempre me apoyó y, en los restantes, porque siempre ha sido para mí un ejemplo a seguir. Me refiero a todos esos sabios consejos transmitidos durante tantas charlas compartidas, gracias Esteban por todo lo que aprendí y sigo aprendiendo de ti.

A pesar de lo indicado anteriormente, nadie llega a nada en este campo sin un grupo de investigación. Por este motivo quisiera agradecer a todos los miembros de mi grupo de investigación, tanto pasados como presentes a los cuales nombro, a Patrice, Elena, Rebeca, Luisa y Mireia, por la gran labor realizada. El progreso en ciencia solo es posible trabajando en equipo y yo no podría estar aquí si ellos y ellas, con su entusiasmo y dedicación, no me hubiesen ayudado.

Me gustaría hacer una mención especial a la Dra. Laura Piqueras, ella empezó conmigo muy al principio, a la vuelta de mi estancia en Londres. Tras la defensa de su Tesis y de su estancia posdoctoral, también en Londres, nos volvimos a unir para iniciar un proyecto conjunto. Ella ya es una investigadora senior y consolidada pero este grupo nunca

hubiese llegado a ser lo que es, sin la enorme contribución de Laura. Gracias Laura por ser una gran compañera, investigadora y sobretodo amiga, ¡es un lujo trabajar contigo!.

En el ámbito académico me gustaría agradecer asimismo a todas las personas con las que he colaborado a lo largo de estos años. Al Prof. Miguel Cerdá, a la Profas. Amparo Blázquez y Dolores Ivorra, a la Profas. Concha López y Cruz González, a la Profas. Nuria Cabedo y Herminia González, a los Profs. Juan Ascaso, José Real, y Sergio Martínez, al Prof. Federico Pallardó, al Prof. José Ignacio Blanes y, como no, al Prof. Carlos Hermenegildo, al que me une, además de una gran vocación científica, una gran amistad. Igualmente, quiero hacer constar mi especial aprecio por el Prof. Juan Viña y mostrar mi agradecimiento y reconocimiento, no solo por su amistad sino también por su entrega en la creación del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico Universitario de Valencia (INCLIVA), al cual pertenezco. Quisiera también agradecer al Prof. Guillermo Sáez, al que conozco desde pequeña, su dedicación y cariño, gracias por tu inestimable aprecio, Guillermo. Me dejo para el postre a mi admirado Prof. José Viña, con el cual, además de colaborar y aprender, compartimos muchos y muy divertidos momentos que seguro que continuarán, gracias Pepe por ofrecerme tu magnífica amistad.

Quiero agradecer también su ayuda a los miembros de la Junta directiva de la Sociedad Española de Farmacología, la cual presidí durante cinco años, a Mabel Loza, Concha Peiró, Ricardo Caballero, Juan Duarte, Juanjo García Veitez, Nuria Godessart, Josep Eladi Baños, Paco Ciruela y Amadeu Gavalda por acompañarme en esta gran tarea que se tradujo en la internacionalización de nuestra Sociedad. Igualmente, quisiera hacer extensivo este agradecimiento a los compañeros del comité ejecutivo de la Federación Europea de Sociedades de Farmacología (EPHAR) del que formo parte desde hace 5 años, a Mojca Kržan, Robin Hiley, Giuseppe Cirino, Andreas Papapetropoulos, Markus Forsberg, Antoinette Maassen-Van Den Brink, Ondřej Slanař y Markus Zeitlinger por el esfuerzo y dedicación, en estos momentos difíciles, para lograr que la Farmacología europea lidere la Farmacología mundial.

En el ámbito personal me gustaría empezar agradeciendo a todos mis amigos y amigas el apoyo recibido a lo largo de estos años,

muy especialmente a las “Carrington”, a mis amigos de las “cenar de los lunes”, los de “las comidas en Rocafort”, las “Chipironas”, mis amigas del campus de Burjassot y tantos otros con los que he compartido y comparto muchos momentos inolvidables. Asimismo, quisiera manifestar mi especial gratitud a aquellos con los que compartí y comparto tanto mi vida personal como científica ya que nunca han puesto trabar alguna al desarrollo de los desafíos profesionales que me iban surgiendo y espero que también culmine con éxito esta última ventura.

Por último, quiero agradecer a mi familia. A mis abuelos, especialmente a mi abuelo Isidro que, si bien quería que estudiase Medicina, se sintió muy feliz cuando decidí estudiar Farmacia. A mis padres, que aunque físicamente ya no están con nosotros, están presentes siempre. Fue mi madre la que ejerció una gran influencia en el desarrollo profesional de sus hijas, apostó por nuestra independencia y nos alentó a emprender cada iniciativa surgida, desde luego, no hay duda de que fue una mujer adelantada a su tiempo, quizás no tanto para ella pero sí para sus hijos. A mi hermana y hermanos, María José, Santiago y Borja y mis cuñados por estar siempre ahí, en los momentos difíciles y en los gratos. Finalmente, no me quiero olvidar de la siguiente generación, de Yago, Javier, Beltrán y Jacobo, a ellos les deseo lo mejor y espero que encuentren algún día un trabajo que les de las mismas satisfacciones que me ha dado a mí el mío.

A todos, muchas gracias.

APORTACIÓN DE LA INMUNOFARMACOLOGÍA A LA TERAPÉUTICA ACTUAL

1.- Introducción

La Inmunofarmacología, continua siendo una disciplina relativamente joven en el ámbito de la farmacología y la terapéutica que ha crecido ampliamente interconectando los campos clásicos de la inmunología y la farmacología.

Para algunos farmacólogos se entiende como el efecto de los agentes farmacológicos sobre el sistema inmune y sus funciones, así como los métodos que modifican selectivamente la función inmune en el tratamiento de diferentes patologías humanas. La procedencia de estos agentes farmacológicos es irrelevante ya que pueden ser endógenos, sintéticos o de origen microbiano. Sin embargo, otros farmacólogos consideran a esta disciplina como el logro de conseguir efectos farmacológicos con productos inmunológicos como anticuerpos, linfocinas y

otros factores, siendo la mayoría proteínas. Para los clínicos, la inmunofarmacología representa la base del tratamiento de patologías del sistema inmune, en concreto de enfermedades inmunes y reacciones anafilácticas o atópicas. En realidad, la inmunofarmacología abarcaría numerosos campos heterogéneos dentro de la farmacología como la inmunosustitución, la inmunosupresión, las sustancias antialérgicas o la inmunoestimulación.

El descubrimiento de la inmunidad celular y los mecanismos de rechazo, permitieron a principios de los 60 el uso de la inmunosupresión tanto en los trasplantes como en el tratamiento de enfermedades autoinmunes clásicas como el asma, la artritis, o la enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras. En este sentido, históricamente la inmunofarmacología se ha centrado en manejar fármacos antiinflamatorios, quimioterápicos, inmunosupresores, inmunoestimulantes y vacunas. Posteriormente, el descubrimiento de defectos en la inmunidad celular en patologías como el cáncer, la autoinmunidad, las alergias, las enfermedades infecciosas y asociadas al envejecimiento, generó un gran interés en el desarrollo de nuevos agentes inmunoterapéuticos.

Es más, a medida que nuestro conocimiento sobre la patología humana crece, es evidente que la inflamación juega un importante papel en muchas enfermedades no previamente asociadas al sistema inmune, tal es el caso de la aterosclerosis, la diabetes, el daño asociado a los procesos de isquemia-reperfusión, la sepsis y el daño multiorgánico, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad de Alzheimer y otras patologías neurodegenerativas, neuropsiquiátricas u oculares como las cataratas.

Más recientemente, una plétora de agentes biológicos se ha introducido en el arsenal terapéutico o se encuentran en fase de investigación preclínica o clínica. En este sentido, los avances recientes en bioingeniería de anticuerpos ha revolucionado el tratamiento de distintas patologías inmunológicas en los últimos veinte años. Asimismo, diferentes formatos de anticuerpos están siendo utilizados para la liberación de fármacos, la radioterapia o la inhibición directa de cascadas de señalización molecular. En este sentido, el bloqueo simultáneo de diferentes dianas terapéuticas es ahora posible bien utilizando combinaciones de anticuerpos o mediante el desarrollo de anticuerpos neutralizantes biespecíficos que están particularmente indicados frente a

proteínas accesibles desde la circulación como los ectodominios de las proteínas de membrana. Sin embargo, muchos anticuerpos presentan efectos secundarios sobre el sistema inmune y, además de determinar el título de anticuerpo, se requieren mayores estudios sobre los efectos a largo plazo derivados de su uso crónico. De todas formas, los anticuerpos más recientemente desarrollados, presentan gran especificidad, afinidad, efectividad y mínimos efectos indeseables. Actualmente, los esfuerzos de los investigadores básicos en inmunología han dado frutos al conseguir introducir anticuerpos monoclonales en la práctica clínica.

En el presente discurso nos centraremos en diferentes patologías para las que la introducción en su tratamiento de la administración de anticuerpos monoclonales ha supuesto un gran avance en su terapéutica. Sin embargo, dada la extensión del tema, no hemos introducido aquellos anticuerpos monoclonales empleados en el tratamiento de las patologías neoplásicas.

2. Anticuerpos monoclonales

Los avances en inmunología básica han contribuido a la identificación de distintas moléculas críticas implicadas en distintas reacciones inmunes y su respectivo papel pato-fisiológico en una variedad de enfermedades inmunológicas. Uno de los más importantes descubrimientos en los avances técnicos dentro de la investigación inmunológica fue el desarrollo de anticuerpos monoclonales. Este desarrollo fue liderado por los Premios Nobel Milstein y Köhler en el laboratorio de biología molecular de Cambridge (*Kohler et al., 1975*). Milstein y Köhler compartieron en 1984 Premio Nobel en Medicina junto con Jerne por “*las teorías respecto a la especificidad en el desarrollo y control del sistema inmune y el descubrimiento del principio de la producción de anticuerpos monoclonales*”.

La generación de anticuerpos monoclonales capaces de reconocer una gran variedad de dianas como moléculas de superficie celulares y diferentes citocinas así como el desarrollo de la citometría de flujo, ha permitido distinguir un elevado número de subtipos celulares en diferentes patologías. Este hecho ha dado lugar a un espectacular avance en el campo de la inmunología y otras patologías materializándose en el descubrimiento de nuevas y potenciales dianas terapéuticas (*Collado et al., 2018b; Collado et al., 2018c; Marques et al., 2019; Thomas, 1989*).

Los anticuerpos monoclonales que neutralizan e inactivan dianas moleculares o celulares se llevan utilizando desde hace ya tiempo en el tratamiento de diversas patologías (*Beck et al., 2010; Chan et al., 2010*). En este sentido, el primer ensayo llevado a cabo fue con **rituximab**, un anticuerpo monoclonal frente a CD20, para tratar el linfoma de células B deplecionando aquel linaje de linfocitos B que expresan este epítipo (*Reff et al., 1994*). En el ámbito de las enfermedades reumáticas, numerosos anticuerpos dirigidos hacia la neutralización del factor de necrosis tumoral α (TNF α) son habitualmente utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) como el **infliximab**, **adalimumab** y **golimumab**, que veremos posteriormente (*Breedveld, 2000; Feldmann*

et al., 2001). Además de TNF α , diferentes dianas se han utilizado en el desarrollo de nuevos tratamientos para esta enfermedad autoinmune, como la interleucina 6 (IL 6) y su receptor (**tocilizumab**), el antígeno citotóxico de linfocitos T CD4 (CTLA4) y otros. Además de la AR, otros desórdenes inmunológicos son también tratados con terapias basadas en la administración de anticuerpos monoclonales como la esclerosis múltiple con **alemtuzumab**, anticuerpo frente a CD52, la enfermedad inflamatoria intestinal, con anticuerpos frente a TNF α , la psoriasis con anticuerpos frente a IL17 o el asma con **omalizumab**, un anticuerpo frente a la inmunoglobulina E (IgE) (*Pelaia et al.*, 2012; *Scalapino et al.*, 2008; *Tanaka et al.*, 2012).

2.1. Tipos de anticuerpos monoclonales

Como ya hemos comentado, una de las principales ventajas de la terapia con anticuerpos monoclonales es su elevada especificidad por sus dianas, lo cual minimiza los efectos adversos no relacionados con su efecto terapéutico. A este respecto, es sorprendente que la depleción o la inactivación de una sola molécula por un anticuerpo monoclonal, altere la cascada de citocinas y bloquee las respuestas inflamatorias en ciertas patologías. Sin embargo, no hay que descartar los desafíos que emergen con la terapia con anticuerpos monoclonales como su inmunogenicidad, su administración por vía parenteral y, en la mayoría de los casos, su larga semivida biológica. A pesar de ello, la tecnología en bioingeniería ha permitido desarrollar anticuerpos monoclonales menos inmunogénicos como los quiméricos, los humanizados o los completamente humanos. La quimerización se desarrolló en 1984 (*Morrison et al.*, 1984) y consiste en la producción de anticuerpos monoclonales en los que solamente la región variable es de origen murino y el resto de las cadenas pesadas y ligeras es de origen humano. En el caso de los anticuerpos monoclonales humanizados sólo son murinas las regiones hipervariables de las cadenas ligeras y pesadas (*Gorman et al.*, 1990; *Mountain et al.*, 1992). Finalmente, están los anticuerpos completamente “humanos” que se consiguen en animales transgénicos portadores de genes de inmunoglobulinas humanas; los transgenes incluyen fragmentos de las regiones variables en línea germinal, lo que les facilita la capacidad recombinatoria de los anticuerpos humanos. Aunque la tecnología ha ido cambiando para obtener mayor especificidad

y rendimiento, éstos son los que presentan menor inmunogenicidad, mejor tolerancia y mayor semivida biológica.

Además de los anticuerpos monoclonales convencionales, la tecnología recombinante permite también la fabricación de varios tipos de fragmentos derivados de anticuerpos, entre ellos los Fab₂ que carecen de región Fc, los fragmentos Fab, los bivalentes o *diabodies*, o incluso trímeros o tetrámeros llamados *triabodies* y *tetrabodies*. Estos fragmentos permiten mejorar la avidéz y facilitar la unión a determinadas dianas. Asimismo, la pegilación de la porción Fab de las inmunoglobulinas G (IgGs), consiste en la unión de moléculas de polietilenglicol y un ejemplo sería el **certolizumab pegol** frente a TNF α . La pegilación puede inhibir la degradación por enzimas o disminuir la inmunogenicidad. También son utilizadas en clínica las proteínas de fusión compuestas por la fusión de la región Fc de la IgG con diversas dianas como el dominio extracelular de CTLA4, como ocurre con el **abatacept** o el dominio extracelular de uno de los receptores de TNF α como con el **etanercept**.

Por otro lado, una manera de modificar la capacidad efectora de los anticuerpos monoclonales es la conjugación con moléculas citotóxicas, con radiofármacos o con citocinas; esta última ha sido una estrategia utilizada en oncología mediante la creación de proteínas de fusión que incorporaban genes de IL-2, IL-12 o del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), entre otras. La conjugación de enzimas capaces de convertir un profármaco en fármaco con anticuerpos monoclonales dirigidos a células tumorales ha permitido una acción muy selectiva en el tejido tumoral del fármaco en cuestión.

Estos y, posiblemente, otros desarrollos permitirán facilitar la creación de anticuerpos monoclonales con menos efectos adversos y, quizás, incluso fármacos específicos para cada paciente (*Beck et al., 2010; Breedveld, 2000*).

2.2. Nomenclatura de los anticuerpos monoclonales

Para todos los medicamentos y agentes terapéuticos, la OMS (Organización mundial de la salud) asigna un nombre genérico que se conoce como DCI (Denominación Común Internacional) con el fin de fa-

cilitar la identificación de los principios activos que lo componen. La DCI para cada anticuerpo monoclonal está compuesta por un prefijo, dos partículas intermedias que atienden al tipo de diana al que va dirigido el anticuerpo monoclonal y a la especie de origen del mismo respectivamente, y un sufijo común para todos ellos.

Todos los nombres de anticuerpos monoclonales terminan con *-mab*. Según el origen, si el anticuerpo es quimérico, se precede de la partícula *-xi-*. Si se trata de un anticuerpo humanizado, se utiliza la partícula *-zu-*; si son quiméricos parcialmente humanizados, la partícula a utilizar es *-xizu-* y, si se trata de anticuerpos humanos puros, se utiliza *-u-*. Los anticuerpos híbridos de rata/ratón pueden ser diseñados con sitios de unión para dos antígenos diferentes, en este caso, son los denominados anticuerpos trifuncionales y se incluye el prefijo *-axo-*.

Según la diana, previo a la partícula de origen, se introduce *b(a)* si es bacteriana, *c(i)* si es cardiovascular, *f(u)* si es fúngica, *gr(o)* si se trata de un factor de crecimiento, *k(i)*, si es una interleucina, *l(i)* sistema inmune, *n(e)* neural, *s(o)*, hueso, *tox(a)* toxina, *t(u)* tumor y *v(i)* si es viral. Finalmente, si se trata de una proteína de fusión, la terminación es *cept* en vez de *mab*.

3.- Anticuerpos monoclonales utilizados en enfermedades autoinmunes

Los primeros anticuerpos monoclonales desarrollados generaban anticuerpos endógenos frente al anticuerpo monoclonal inactivándolos, es decir, presentaban elevada inmunogenicidad. Sin embargo, los avances recientes en bioingeniería han resuelto este problema (*Presta, 2006; Safdari et al., 2013*). Estas herramientas terapéuticas, mínimamente inmunogénicas, son estables y han revolucionado la terapia de numerosas enfermedades. De hecho, la terapéutica con anticuerpos monoclonales ha supuesto un cambio sustancial en el tratamiento de enfermedades inmunológicas y reumáticas (*Mascelli et al., 2007*), ya que patologías sin tratamiento ahora son curables.

3.1. Artritis Reumatoide (AR)

La artritis reumatoide (AR) es una patología inflamatoria autoinmune y sistémica que se caracteriza por una continua inflamación de las articulaciones que daña tanto al cartílago como al hueso, ello conlleva incapacidad y, eventualmente, complicaciones sistémicas. La progresión de la enfermedad provoca pérdida de la función, reduce la calidad de vida e incrementa la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. Es más, la AR puede afectar a otros órganos fuera de la articulación como el pulmón, la piel o el sistema cardiovascular (*Lopez-Pedreria et al., 2020*).

La etiología de esta patología es desconocida, si bien existen factores genéticos y ambientales asociados a su desarrollo. En general, parece que una alteración de la inmunidad adaptativa precede a las manifestaciones clínicas pero la contribución de la inmunidad innata no se descarta.

Diferentes estudios sugieren que las citocinas pro-inflamatorias más relevantes implicadas en la AR son el $\text{TNF}\alpha$, interleucina 1 (IL-1), -6,

-7, -12, -17, -18, -23 y -32. La mayoría son producidas por células mieloides, endoteliales, fibroblastos, queratinocitos y condrocitos. Estas citocinas están involucradas en la producción de metaloproteinasas, radicales libres, prostaglandinas que dan lugar a inflamación, activación de osteoclastos, osteoclastogénesis, neovascularización o angiogénesis (Mateen *et al.*, 2016).

El tratamiento de la artritis reumatoide (AR) ha liderado el uso de anticuerpos monoclonales en la terapia de las enfermedades inmunológicas y reumáticas. Tradicionalmente, el tratamiento de la AR se limitaba al uso de glucocorticoides y de un grupo de fármacos de dudosa eficacia como los “fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad”. En este último grupo se incluía la D-penicilamina, la salazosulfapiridina o la cloroquina e hidroxiclороquina. Más tarde se avanzó en el tratamiento de esta patología con la introducción del metotrexato (Tugwell *et al.*, 2000). Sin embargo, el gran avance se produjo con la introducción del primer anticuerpo monoclonal frente a TNF α , el **infiximab**. Este anticuerpo quimérico fue tremendamente efectivo en el tratamiento de la AR y numerosos derivados y análogos del mismo son actualmente de amplio uso clínico (Smolen *et al.*, 2014).

El TNF α es una citocina pro-inflamatoria secretada por macrófagos activados, células endoteliales y otros elementos del sistema inmune que son responsables de las complicaciones de la artritis y la destrucción de la articulación. La inhibición de la actividad de TNF α derivada de la administración de anticuerpos monoclonales limita la inflamación y mitiga varios síntomas de la AR. Por supuesto, presenta efectos adversos derivados de la inmunosupresión como la mayor susceptibilidad a sufrir infecciones bacterianas, fúngicas o víricas. Sin embargo, la mayoría de estos efectos adversos son tolerables.

El primer anticuerpo monoclonal con actividad terapéutica fue preparado a partir de hibridomas murinos, sin embargo, estos productos presentaban grandes problemas de inmunogenicidad al ser administrados a seres humanos. Actualmente, este problema ha sido resuelto ya que hoy en día se han generado anticuerpos monoclonales “humanizados” o totalmente “humanos”.

Como se ha indicado, el primer anticuerpo utilizado fue un anticuerpo quimérico, el **infiximab**, el cual presenta cierta inmunogenici-

dad (*Feldmann et al., 2008*). En un principio, los pacientes fueron tratados con **infliximab** en combinación con metotrexato para minimizar los efectos adversos asociados a **infliximab**. Posteriormente, se introdujeron en la práctica clínica **adalimumab** y **golimumab**, ambos anticuerpos monoclonales humanos frente a TNF α . Otra modificación de estos tipos de agentes biológicos fue la conjugación con polietilenglicol (PEG) de un fragmento “Fab” “humanizado” de un anticuerpo monoclonal recombinante frente a TNF α , concretamente el **Certolizumab-pegol** (*Markatseli et al., 2014*). Estos hechos le confieren varias ventajas: la conjugación con PEG aumenta su semivida biológica y la ausencia del fragmento Fc, reduce la activación del complemento y la citotoxicidad celular derivada del anticuerpo. Otra modificación se consiguió con el etanercept, en este caso se trata de una proteína dímera construida genéticamente por fusión del dominio extracelular del receptor 2 de TNF α (TNFR2/p75) con el dominio Fc de la IgG1 humana. Así, el etanercept se une al TNF α humano e impide su interacción con el receptor 2 presente en las células, impidiendo así su acción. Como vemos, aunque la diana de todos estos anticuerpos monoclonales es la misma, sus epítomos y modo de preparación son diferentes, ello hace que, si uno de estos agentes biológicos no es efectivo, los otros pueden ser efectivos en el tratamiento de esta patología autoinmune.

Otra diana en el tratamiento de la AR es la interleucina 6 (IL-6) y su receptor. La IL-6 es otra citocina pro-inflamatoria responsable de la inflamación artrítica y la destrucción ósea asociada a esta patología. El primer anticuerpo monoclonal “humanizado” frente a esta diana fue el **tocilizumab** que se desarrolló frente al receptor de IL-6 (*Ash et al., 2012; Tanaka et al., 2012*). Hoy en día parece que la neutralización de la actividad de IL-6 es, en ocasiones, el mejor tratamiento en la AR. Este efecto favorable llevó al desarrollo de **sarilumab**, un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente a los receptores IL-6 tanto solubles como unidos a membrana, e inhibe la acción de esta citocina. También se desarrolló el **sirukumab**, anticuerpo monoclonal humano frente a IL-6 pero que finalmente no llegó al mercado al no ser aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) al presentar problemas de seguridad.

Además de las dos dianas mencionadas, otra diana es la IL-1. Así se desarrolló el **anakinra**, la forma recombinante del antagonista

natural del receptor de la IL-1, el IL-1RA. Este fármaco biológico impide la acción de la IL-1 al evitar la unión a su receptor. Aunque no se trata de un anticuerpo monoclonal, es un fármaco biológico aprobado para el tratamiento de la AR en pacientes en los que otros tratamientos han fallado.

Aunque tanto el TNF α , la IL-6 o la IL-1 son citocinas críticas en la inflamación asociada a la AR, todavía sorprende que el bloqueo de una sola molécula sea tan efectivo paliando los síntomas de esta patología tan compleja. Sin embargo, es posible que exista resistencia al tratamiento y, en este caso, se puede combinar estos fármacos biológicos con la administración de metotrexato.

Por otro lado, la proteína citotóxica asociada a linfocitos T (*Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*, CTLA-4), inhibe la presentación de antígeno. Esta proteína es expresada por los linfocitos T y se une al epítipo CD80/86 en las células presentadoras de antígeno bloqueando la co-estimulación de los dos tipos celulares (Keating, 2013; Schiff, 2011). En la AR, la presentación de antígenos y la subsiguiente activación de las células T, está incrementada por mecanismos aún desconocidos. Frente a esta diana terapéutica se introdujo el **abatacept**, una proteína de fusión compuesta por la región Fc de la inmunoglobulina IgG1 fusionada al dominio extracelular del receptor proteico CTLA-4. Este anticuerpo está indicado en el tratamiento de la AR activa de moderada a grave cuando la respuesta es inadecuada a un tratamiento previo con metotrexato o la administración de los anti-TNF α . Parece reducir la progresión del daño articular y mejorar la función física. También se puede administrar en combinación con metotrexato. Asimismo se puede administrar solo o en combinación con metotrexato en el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con metotrexato y que no requieran tratamiento sistémico adicional para las lesiones cutáneas psoriásicas. Igualmente, también se emplea en otras enfermedades reumáticas como la artritis idiopática juvenil poliarticular activa de moderada a grave.

Finalmente, el **rituximab**, un anticuerpo monoclonal quimérico que actúa sobre el receptor CD20 de los linfocitos B causando su depleción y que fue aprobado en España para el tratamiento de la AR en junio de 2006. Puede administrarse en combinación con metotrexato en AR activa grave que haya presentado una respuesta inadecuada

o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos incluyendo uno o más tratamientos con anti-TNF α (Norris-Grey *et al.*, 2021).

3.2. Psoriasis y artritis psoriásica

La psoriasis es una enfermedad autoinmune de la piel que normalmente es resistente a la terapia con inmunosupresores convencionales como los corticosteroides (Caso *et al.*, 2016; Lubrano *et al.*, 2016). La psoriasis en placa es su forma más común y se caracteriza por la presencia de placas eritematoescamosas, es decir, placas rojizas cubiertas por una capa blanca formada por piel muerta. La artritis psoriásica (AP) es un tipo de AR que se da en una tercera parte de los pacientes con psoriasis y suele manifestarse a los 10 años de la aparición de las lesiones psoriásicas. Aunque los síntomas clínicos de la AP son similares a los de la AR, hay claras diferencias en su patogénesis y características clínicas tanto a nivel de marcadores séricos como aspectos radiológicos.

La patogénesis de la psoriasis se asocia a una desregulación del sistema inmune que da lugar a inflamación crónica y a la proliferación descontrolada de queratinocitos. Si bien en los primeros estudios llevados a cabo tanto TNF α como interferon γ (IFN γ) parecían estar implicados en la psoriasis, ninguna de las dos citocinas parece que regulen la proliferación de queratinocitos. Más tarde el subtipo de linfocitos colaboradores 17 (Th17) y la producción de IL-17 e IL-22 se identificaron como claves en el desarrollo de la patología de la psoriasis ya que ambas eran capaces de estimular los queratinocitos y perpetuar el reclutamiento de células Th17. Además de estos mediadores, se comprobó que la IL-23 también podía promover la diferenciación y proliferación de los linfocitos Th17 (Yang *et al.*, 2021).

El tratamiento de la psoriasis se ha centrado tradicionalmente en la supresión del sistema inmune y la proliferación de queratinocitos con fármacos como el metotrexato, la ciclosporina o glucocorticoides. El conocimiento de los procesos inmunológicos que subyacen a esta patología ha permitido la introducción en su terapéutica de fármacos biológicos cuyas dianas son el TNF α , la IL-17 y la IL-23. En primer lugar, se ensayaron las terapias frente a TNF α que habían funcionado con

éxito en la AR como **infliximab**, **certolizumab**, **etanercept**, **golimumab** y **adalimumab** y se comprobó su eficacia en el tratamiento de la AP.

Más adelante, al comprobar la relevancia de la IL-17 en la psoriasis, se desarrollaron varios anticuerpos monoclonales frente a esta diana que actualmente ya se encuentran en el mercado (Gossec *et al.*, 2015; Rothstein *et al.*, 2016). Entre estos anticuerpos destacan **secukinumab** (anticuerpo humano) e **ixekizumab** (anticuerpo humanizado), ambos capaces de neutralizar la acción de IL-17A. En esta misma línea se desarrolló el **brodalumab**, anticuerpo humano que, en este caso, es capaz de bloquear el receptor de la IL-17A, IL-17F, el heterodímero IL-17A/F e IL-25, el IL-17RA, y, por tanto, los efectos de estos mediadores inflamatorios (Yang *et al.*, 2021).

En el tratamiento de la psoriasis y la AP también se introdujo el **ustekinumab**, aprobado por la FDA para la primera prescripción en 2009 y en 2013 para la segunda. Es un anticuerpo monoclonal humano IgG1κ frente a la subunidad p40 del receptor de las citocinas IL-12 e IL-23, IL-12RB1. Por tanto, inhibe la actividad de ambas citocinas al impedir su unión al receptor expresado en la superficie de distintas células inmunitarias (Jacobs *et al.*, 2015; Yang *et al.*, 2021).

Por otro lado, el estudio de IL-23 como diana en el tratamiento de la psoriasis ha mejorado nuestro entendimiento sobre el papel del eje IL-23/Th17 en el desarrollo de esta patología. IL-23 está implicada en la activación de los linfocitos Th17 y la subsiguiente producción de citocinas proinflamatorias como TNFα, IL-26 e IL-29 que contribuyen a la hiperplasia epidérmica y al reclutamiento de células inmunitarias. Desde 2017 diferentes anticuerpos monoclonales han sido aprobados para el tratamiento de la psoriasis y la AP por la FDA, concretamente, **guselkumab** (anticuerpo monoclonal humano) y los anticuerpos monoclonales humanizados **tildrakizumab** y **risankizumab**. En todos los casos la diana es la subunidad p19 de IL-23, impidiendo las acciones de esta citocina. Mientras que **guselkumab** y **risankizumab** ejercen una inhibición competitiva, **tildrakizumab** es un modulador alostérico negativo. Estos anticuerpos están indicados en el tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave y en AP bien en monoterapia o en combinación con metotrexato cuando la patología está activa o en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con fármacos antirreumáticos. En

general, los ensayos clínicos llevados a cabo con la terapia frente a IL-23 han demostrado una eficacia superior a otras terapias incluida la de los anti-TNF α . Además, se ha detectado una mayor duración de la remisión de la patología tras cesar la administración, requieren menos frecuencia de administración y presentan un perfil de seguridad bastante benigno ya que los principales efectos adversos, detectados hasta el momento, son nasofaringitis, infección en vías respiratorias altas, jaqueca y dolor de espalda. Por tanto, parece que esta nueva clase de fármacos biológicos se van a posicionar en la vanguardia del tratamiento de la psoriasis y la AP (Yang *et al.*, 2021).

3.3. Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son dos enfermedades inflamatorias intestinales de etiología desconocida. La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se caracteriza por una alteración de la función de la barrera intestinal e infiltración de células tanto de la inmunidad innata como adaptativa dando lugar a inflamación de la mucosa intestinal y, como consecuencia, ulceración y fibrosis. Desde el punto de vista fenotípico, la EC provoca inflamación discontinua y afecta a cualquier tramo del tracto gastrointestinal mientras que la CU produce una inflamación continua de la mucosa del colon. Si bien inicialmente la terapia se inicia con sulfasalacina, glucocorticoides e inmunosupresores, en la mayoría de los casos, estos tratamientos no presentan una elevada eficacia. Sin embargo, la introducción de anticuerpos monoclonales en la terapia de la EII ha revolucionado el tratamiento de estas patologías. En este sentido, también el TNF α es una citocina clave en la EII y los anticuerpos neutralizantes de la función de TNF α (**infliximab**, **adalimumab**, **golimumab**, **certolizumab pegol**) fueron los primeros que mostraron una eficacia clínica convincente en el tratamiento de estas patologías (Bandzar *et al.*, 2013; Hedin *et al.*, 2021).

Igualmente, el **ustekinumab**, anticuerpo monoclonal que inhibe la actividad de las citocinas IL-12 e IL-23, es asimismo un anticuerpo que ha mostrado eficacia en el tratamiento de la EC y CU (Hedin *et al.*, 2021). Está especialmente indicado cuando cualquiera de las dos patologías esté activa de moderada a grave, que el paciente haya tenido una respuesta inadecuada, presente pérdida de respuesta o sea intolerante al

tratamiento convencional, a antagonistas de $\text{TNF}\alpha$ o presente contraindicaciones médicas a esos tratamientos.

Además de estos anticuerpos monoclonales frente a estos mediadores inflamatorios, se desarrolló una segunda generación de anticuerpos para el tratamiento de la EI que consistió en el bloqueo de la integrina $\alpha 4\beta 7$ presente en los linfocitos B y T. Esta integrina media la interacción de estos linfocitos con las moléculas de adhesión endoteliales *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) y *Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1* (MAdCAM-1), esta última se expresa principalmente en los vasos sanguíneos de la mucosa intestinal. La integrina $\alpha 4\beta 7$ también media la interacción de los linfocitos indicados con el fragmento CS-1 de fibronectina. El primer anticuerpo monoclonal desarrollado fue el **vedolizumab**, anticuerpo monoclonal humanizado de que en mayo de 2014 tanto la FDA como la EMA aprobaron su comercialización. Este anticuerpo bloquea la acción de la integrina $\alpha 4\beta 7$ y como consecuencia se inhiben las interacciones entre esta integrina con la molécula de adhesión endotelial MadCAM-1, pero no con VCAM-1 o el fragmento CS-1 de la fibronectina. Es decir, al inhibirse la adhesión de linfocitos, principalmente T colaboradores, con el endotelio intestinal, éstos no pueden migrar al espacio extravascular y, por tanto, existe una clara reducción del proceso inflamatorio asociado (*Hedin et al., 2021*). Este tratamiento está indicado cuando tanto la EC como la CU estén activas y sean moderadas o graves, cuando los pacientes hayan tenido una respuesta inadecuada a otros tratamientos convencionales, perdido la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o al tratamiento con anticuerpos frente a la actividad de $\text{TNF}\alpha$.

3.4. Patologías Neurológicas

3.4.1. Esclerosis múltiple (EM)

El Sistema Nervioso Central (SNC) está, normalmente exento de ataques inmunológicos, es decir, suele encontrarse en un medio anti-inflamatorio. Esto es debido a la protección que ejerce la barrera hemato-encefálica (BHE), sin embargo, si la BHE colapsa, puede desarrollarse inflamación autoinmune. La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad típica inflamatoria y autoinmune del sistema nervioso que

produce desmielinización y es, normalmente, intratable. La patología es heterogénea y multifactorial. En su desarrollo existen componentes genéticos y ambientales que a día de hoy son parcialmente desconocidos. Tras una fase silente, la forma clínica más común de la EM es la remitente-recidivante donde las lesiones se acentúan en las fases de recidiva y, con el tiempo, la enfermedad puede pasar al estado de progresiva sin periodos de remisión, aunque algunos pacientes directamente desarrollan desde el principio la patología progresiva (*Khoy et al., 2020*). La introducción de anticuerpos monoclonales ha revolucionado el tratamiento de esta patología tanto en la EM remitente-recidivante como en las formas progresivas.

El primer anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA para el tratamiento de esta patología fue el **natalizumab**, un anticuerpo humanizado. Este anticuerpo se une a la subunidad $\alpha 4$ de las integrinas $\alpha 4\beta 1$ (CD49d o VLA-4) y $\alpha 4\beta 7$. Las integrinas $\alpha 4$ se expresan en la superficie de monocitos, linfocitos y otros subtipos leucocitarios a excepción de los neutrófilos. Estas integrinas median la adhesión de los leucocitos que las expresan con sus correspondientes ligandos presentes en la superficie endotelial como VCAM-1, MAdCAM-1 así como al fragmento CS-1 de la fibronectina. En el SNC, estas interacciones son responsables de la entrada de estos subtipos leucocitarios al parénquima del SNC. El **natalizumab** redujo la frecuencia de las recidivas y la progresión de la discapacidad en estos pacientes. Merece destacar que en su descubrimiento y desarrollo participó un excelente inmunólogo español, Francisco Sánchez Madrid, Premio Nacional ‘Santiago Ramón y Cajal’ en el área de Biología 2021 (*Yednock et al., 1992*). Actualmente el **natalizumab** se emplea como fármaco de segunda elección en el tratamiento de la EM muy activa o en la EM remitente-recidivante grave de evolución rápida. Este fármaco presenta una excelente relación beneficio/riesgo a largo plazo, aunque se puede desarrollar hipersensibilidad, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), infecciones oportunistas en paciente de elevado riesgo (inmunodeprimidos), entre otras (*Gklinos et al., 2021; Khoy et al., 2020*).

Años más tarde, en 2017, la FDA aprobó la incorporación del **ocrelizumab**, anticuerpo monoclonal humanizado, al arsenal terapéutico para el tratamiento de la EM. Este anticuerpo presenta como diana los linfocitos B que expresan el antígeno de superficie celular CD20.

Como consecuencia afecta a los pre-linfocitos B, los linfocitos B maduros y los linfocitos B de memoria, pero no a las células madre linfoides ni a otras células plasmáticas. Se emplea en el tratamiento de las formas recurrentes de EM con enfermedad activa y fue el primero en aprobarse para el tratamiento de la EM primaria progresiva temprana ya que mostró un claro beneficio sobre la discapacidad y la pérdida de volumen cerebral (*Gklinos et al., 2021*). Con esta misma diana terapéutica, en 2020 se aprobó el uso del **ofatumumab** en el tratamiento de la EM ya que originalmente fue aprobado en la terapia de la leucemia linfocítica crónica. Al igual que **ocrelizumab**, **ofatumumab** redujo la frecuencia de recidivas y la discapacidad en estos pacientes. Su ventaja reside en la posibilidad de su autoadministración (*Gklinos et al., 2021*).

Otro anticuerpo empleado en el tratamiento de la EM es el **alemtuzumab**, anticuerpo monoclonal humanizado cuya diana es el antígeno de superficie CD52. En un corto espacio de tiempo, depleciona tanto a los linfocitos T como B a través de la citólisis celular dependiente de anticuerpos y la lisis mediada por el complemento. Está indicado en la EM remitente-recurrente muy activa y concretamente en pacientes que no han respondido a otros tratamientos o en aquellos que evolucionen rápidamente a EM remitente-recurrente grave (*Gklinos et al., 2021*).

Por último, aunque **daclizumab**, anticuerpo monoclonal humanizado frente al antígeno de superficie CD25 presente en la subunidad α del receptor de IL-2 presente en los linfocitos T (*Loleit et al., 2014*), su uso en el tratamiento de esta patología fue retirado por la EMA en 2018 debido a la aparición de reacciones adversas graves como hepatitis autoinmune fulminante o encefalitis autoinmune (*Gklinos et al., 2021*).

3.4.2. Migraña

La migraña es una cefalea primaria caracterizada por episodios recurrentes de dolor, de 4 a 72 horas de duración, que se acompaña de síntomas gastrointestinales y autonómicos. La cefalea suele ser de intensidad moderada a grave, unilateral y pulsátil, empeorando con la actividad física; suele acompañarse de náuseas, fonofobia y fotofobia. La frecuencia de los episodios es variable, pudiendo oscilar entre uno al año y varios por semana. En función de esta frecuencia se clasifican en

migraña episódica (si el paciente presenta cefalea menos de 15 días al mes) y migraña crónica (si el paciente presenta cefalea 15 o más días al mes durante más de tres meses, de los que al menos 8 días sea de tipo migrañoso) (*Riesco et al., 2016*). Se trata de un trastorno frecuente y se presenta con mayor prevalencia en mujeres que en hombres afectando al 11-13% de la población adulta occidental.

Además de la predisposición genética, el abuso de fármacos, la elevada frecuencia de crisis, la alteración de neuro-receptores nociceptivos, factores psicopatológicos y mecanismos de sensibilización central y periféricos parecen influir en la cronicidad de la patología (*Carod-Artal et al., 2012*). A pesar de ser una enfermedad con síntomas transitorios, muestra una elevada prevalencia y limita la realización de actividades habituales durante las crisis.

Hasta el momento, cuatro anticuerpos monoclonales han sido aprobados por la FDA y la EMA entre 2018 y 2020 para el tratamiento profiláctico de la migraña. Todos presentan como diana terapéutica el “péptido relacionado con el gen de la calcitonina” (CGRP). El CGRP es un neuropéptido que modula las señales nociceptivas y un vasodilatador que se ha asociado a la fisiopatología de la migraña. Su receptor está localizado en lugares relevantes en la fisiopatología de esta enfermedad como el ganglio del trigémino. Mientras que el **erenumab** es un anticuerpo monoclonal humano cuya diana es el receptor del CGRP, la diana del **eptinezumab**, **fremanezumab** y **galcanezumab** es el mismo CGRP, es decir, el ligando (*Gklinos et al., 2021*). Estos anticuerpos reducen la media de los días de migraña al mes, presentan una relación beneficio/riesgo favorable y elevada tolerancia, su principal desventaja reside en su elevado coste. La mayoría han sido autorizados para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes.

3.4.3. Enfermedad de Alzheimer (EA)

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa asociada a la edad que se manifiesta como deterioro cognitivo y trastornos conductuales. Es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente y la forma más común de demencia. Con el envejecimiento de la población se espera que en España en el 2050 se llegue al millón de

afectados. Durante las últimas décadas se ha dedicado un gran esfuerzo encaminado al descubrimiento de nuevos tratamientos para la EA. La mayoría de anticuerpos monoclonales desarrollados se han basado en la hipótesis amiloide. Lo que se pretendía era reducir la carga del péptido β amiloide en el parénquima cerebral. A pesar de los esfuerzos, la mayoría de los anticuerpos desarrollados no mostraron claros beneficios clínicos (*Gklinos et al., 2021*).

En junio de este mismo año, la FDA ha aprobado la comercialización de **aducanumab** en el tratamiento de la EA. Este anticuerpo monoclonal humano tiene como diana las formas agregadas del péptido β amiloide. Indicar que su aprobación está llena de controversias ya que, si bien disminuye los agregados del péptido β amiloide y parece enlentecer el deterioro cognitivo (*Gklinos et al., 2021*), el panel de expertos independientes indicaron que los datos presentados por los estudios de la compañía fabricante no aportaron suficiente evidencia como para asegurar que el tratamiento beneficiaría a los pacientes (*Alexander et al., 2021*). Es más, su coste es muy elevado (56.000\$ anuales), puede producir hemorragias y edemas cerebrales y ha generado falsas esperanzas tanto a los pacientes como a sus familiares (*Fleck, 2021*).

La falta de una clara eficacia de las terapias frente al péptido β amiloide ha llevado a los científicos a explorar a la proteína tau como otra posible diana en el tratamiento de esta patología. En este sentido, parece que existe una mayor correlación en la EA entre el deterioro cognitivo y la acumulación de tau que con el péptido β amiloide. La generación de anticuerpos monoclonales frente a los oligómeros solubles de la proteína tau, que parecen ser las formas más neurotóxicas de esta proteína, está suscitando mayores expectativas y su eficacia está siendo evaluada actualmente (*Gklinos et al., 2021*).

3.5. Asma

El asma es una patología respiratoria crónica que cursa con inflamación de las vías aéreas y remodelado, los cuales son responsables de la limitación de flujo de aire y de la hiperreactividad bronquial. Es una

enfermedad mediada por anticuerpos IgE y diferentes materiales extraños denominados alérgenos. Entre ellos proteínas del polvo casero, cucarachas, pelo de animales, moho y pólenes los cuales desencadenan la producción de estos anticuerpos. Actualmente en el mundo hay más de 300 millones de personas que sufren esta patología y, en un futuro, este número se incrementará. En el desarrollo del asma intervienen, como en casi todas las patologías autoinmunes, factores genéticos y ambientales. Aunque la mayoría de individuos son controlados con la terapia convencional (glucocorticoides y agonistas β_2 inhalados, anti-muscarínicos, etc.), entre un 5 a un 10% de los pacientes, sufren una patología incontrolada por estos tratamientos. De hecho, aquellos pacientes con asma severa requieren un tratamiento adicional basado en terapias biológicas con anticuerpos monoclonales. En concreto, estos anticuerpos monoclonales van dirigidos hacia moléculas específicas implicadas en la patología de tipo 2 (T2) eosinofílica alérgica y no alérgica e incluyen a la inmunoglobulina E (IgE), la IL-5 y su receptor así como al receptor de la IL-4 e IL-13 que comparten una subunidad (*Pelaia et al., 2020*).

Respecto a las funciones de las citocinas Th2, la IL-4 provoca la generación de anticuerpos IgE por linfocitos B, la IL-13 contribuye, principalmente, a la producción de moco, el remodelado de las vías aéreas y la hiperreactividad bronquial y la IL-5 es una citocina clave en la diferenciación, activación y supervivencia de eosinófilos. Por tanto, actualmente hay cinco anticuerpos monoclonales aprobados para el tratamiento del asma severa: **omalizumab**, **mepolizumab**, **reslizumab**, **benralizumab** y **dupilumab** (*Pelaia et al., 2020; Wenzel, 2021*).

El **omalizumab** fue el primero en aprobarse. Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la IgE formando inmunocomplejos IgE/anti-IgE bloqueando la unión de los anticuerpos IgE a su receptor de membrana de alta afinidad Fc ϵ RI y al de baja afinidad Fc ϵ R2/CD23. Como consecuencia de ello, **omalizumab** inhibe todos los eventos celulares y moleculares dependientes de IgE implicados en la cascada inmuno/inflamatoria del asma alérgica. Es un tratamiento adicional a corticosteroides diarios inhalados a dosis altas, más agonista- β_2 inhalado de larga duración para el asma alérgica grave persistente (*Pelaia et al., 2020; Wenzel, 2021*). También se utiliza en la rinosinusitis crónica con pólipos nasales grave cuando la terapia con corticosteroides intranasales no proporciona un control adecuado de la enfermedad y la

urticaria crónica espontánea con respuesta inadecuada al tratamiento con antihistamínicos H_1 .

El **mepolizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une con gran afinidad a la IL-5, evitando su interacción con la subunidad α del receptor de IL-5 (IL-5R α) y, por tanto, su acción. Este anticuerpo es muy efectivo tanto en pacientes alérgicos como no alérgicos con asma eosinofílica refractaria grave. Además, si hay un inadecuado control de la patología con el tratamiento con **omalizumab**, la sustitución por **mepolizumab** es adecuada (*Pelaia et al., 2020; Wenzel, 2021*). Asimismo, **reslizumab** es otro anticuerpo monoclonal humanizado con un mecanismo de acción similar al de **mepolizumab** aunque quizás presente mayor potencia y, de hecho, las indicaciones son las mismas que las de **mepolizumab**. Frente a esta misma diana terapéutica, está **benralizumab**, un anticuerpo monoclonal humanizado afucosilado que presenta un mecanismo de acción dual. Por un lado, se une a la subunidad α del receptor de IL-5 (IL-5R α) a través de su fragmento Fab, impidiendo, por tanto, la acción biológica de IL-5 en sus células diana (eosinófilos, basófilos y células linfoides innatas 2 o ILC2). Por otro lado, a través de su dominio Fc, **benralizumab** interacciona con el receptor de superficie Fc γ RIIIa de la células NK desencadenando la apoptosis de los eosinófilos que es claramente potenciada por la ausencia de fucosa en el dominio Fc (*Pelaia et al., 2020; Wenzel, 2021*). Se emplea en el tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica no controlada, a pesar de la administración de corticosteroides inhalados a dosis altas y agonistas β_2 de acción prolongada.

Finalmente, **dupilumab** es un anticuerpo monoclonal humano, que reconoce la subunidad α del receptor de IL-4 e IL-13, inhibiendo las acciones de ambas citocinas (*Pelaia et al., 2020; Wenzel, 2021*). El **dupilumab** es efectivo como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes con asma grave con inflamación T2 que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados a altas dosis en combinación con otros fármacos broncodilatadores. Asimismo, se puede utilizar en la rinosinusitis crónica con poliposis nasal combinado con corticosteroides intranasales para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía, no proporciona un control adecuado de la enfermedad. Además, también se emplea en el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave (*Pelaia et al., 2020; Wenzel, 2021*).

4. Anticuerpos monoclonales utilizados en patologías cardiovasculares y metabólicas

4.1. Complicaciones trombóticas

Las patologías cardiovasculares constituyen la mayor causa de mortalidad en países desarrollados. Las plaquetas juegan un papel crucial en el desarrollo de la trombosis arterial y otras patologías asociadas a fenómenos isquémicos. En este sentido, cuando la pared arterial se daña, las plaquetas se adhieren al subendotelio interaccionando con el factor de von Willebrand (vWF). Esta adhesión reversible permite a las plaquetas rodar sobre el área dañada, éstas disminuyen su velocidad y se produce una activación fuerte de las mismas. La activación provoca cambios conformacionales activándose la integrina GPIIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$), se produce la adhesión al fibrinógeno y la subsiguiente agregación plaquetaria. Cada una de estas interacciones (colágeno-vWF, vWF-GPIIb y GPIIb/IIIa-fibrinógeno) juegan un papel crucial en la homeostasis y la pérdida de cualquiera de estas interacciones produce hemorragia, siendo ésta la base del desarrollo de nuevos fármacos anti-trombóticos.

Entre estos agentes antitrombóticos está el **abciximab**, fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal quimérico que bloquea a la integrina GPIIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) impidiendo la unión de las plaquetas al fibrinógeno e inhibiendo, así, la agregación plaquetaria. Asimismo, también se une al receptor de vitronectina ($\alpha_{IIb}\beta_3$) que se encuentra en las plaquetas y en las células endoteliales. El receptor de vitronectina está implicado en las propiedades procoagulantes plaquetarias y en las propiedades proliferativas del endotelio y las células musculares lisas de la pared vascular (*De Meyer et al., 2006*). El **abciximab** ha demostrado gran eficacia en humanos previniendo diversas complicaciones isquémicas

y se emplea asociado a heparina y aspirina en la prevención de complicaciones cardíacas isquémicas en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (angioplastia con balón, aterectomía y colocación de stent). También se emplea en la reducción, a corto plazo (1 mes), del riesgo de infarto de miocardio en pacientes con angina inestable sin respuesta a tratamiento convencional y programados para intervención coronaria percutánea.

4.2. Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un desorden genético caracterizado por niveles circulantes elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Su incidencia es de 1:200–1:500 individuos a nivel mundial, es decir, afecta a alrededor de 34 millones de personas (*Cartier et al., 2016*). Por otro lado, la hipercolesterolemia primaria (HP) que incluye tanto a la HF autosómica dominante como la hipercolesterolemia no familiar poligénica, está asociada a inflamación sistémica de bajo grado y a disfunción endotelial, ambos eventos claves en el desarrollo de aterosclerosis prematura (*Barale et al., 2018; Collado et al., 2018a; Steyers et al., 2014*). De hecho, los individuos con HF presentan un riesgo 3–13- mayor de padecer aterosclerosis prematura que aquellos que presentan niveles plasmáticos de LDL normales (*Cartier et al., 2016; Santos et al., 2016*). En general, la estatinas constituyen la primera línea en el tratamiento de la HF, sin embargo, muchos pacientes tratados con estatinas o bien no alcanzan los niveles de LDL deseables o están contraindicadas (*Cartier et al., 2016; Mytilinaiou et al., 2018*), por ello se requiere utilizar una estrategia alternativa para bajar sus niveles.

La proproteína convertasa subtilisina/kexina9 (PCSK9) es una serin-proteasa expresada ubicuamente en varios tejidos y células, mayoritariamente en el hígado, que controla el metabolismo de las LDL. La PCSK9 circula por el torrente sanguíneo y tiene afinidad por el receptor de las LDL (LDL-R), con el cual forma un complejo promoviendo su degradación. Como consecuencia, se reduce la captación de las LDL en

el hígado y su metabolismo (*Lambert et al., 2012*). En este escenario, aumentan los niveles plasmáticos de LDL y el riesgo aterogénico. Recientemente, dos anticuerpos monoclonales capaces de neutralizar la acción de PCSK9, **alirocumab** y **evolocumab**, se han introducido en el mercado y han demostrado una gran eficacia reduciendo los niveles de LDL en pacientes con HF (*Qian et al., 2017*). Ambos son humanos y al inhibir la unión de la PCSK9 al LDL-R, aumenta el número de receptores de LDL disponibles para eliminar las LDL, reduciendo así sus niveles plasmáticos.

Ambos se administran subcutáneamente y evidencias recientes indican que estos anticuerpos además de presentar un impacto favorable en la HF, también lo manifiestan a nivel cardiovascular ya que, no solo reducen los niveles de LDL sino que asimismo disminuyen la inflamación sistémica de bajo grado asociada a esta patología. (*Liu et al., 2018*). A este respecto, en un estudio reciente llevado a cabo por nuestro grupo de investigación y que acaba de ser aceptado para su publicación (*Marques et al, 2021, en prensa*), comprobamos que los pacientes con HF tratados con **alirocumab** durante 2 meses, mostraron un claro descenso de la inflamación sistémica de bajo grado y de la disfunción endotelial. En concreto, se detectó menor adhesión leucocitaria al endotelio disfuncional y reducción del estado de activación tanto de plaquetas como de la mayoría de poblaciones leucocitarias. Sin embargo, el hallazgo más sorprendente fue el aumento de la activación de linfocitos T-reguladores (anti-inflamatorios), de los niveles plasmáticos de la citocina anti-inflamatoria IL-10 y la disminución de los niveles circulantes de distintos mediadores inflamatorios.

Tanto **alirocumab** como **evolocumab** están indicados en pacientes con HP o dislipidemia mixta, como tratamiento complementario a la dieta. También en combinación con una estatina o una estatina con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar los niveles óptimos de LDL plasmáticos con la dosis máxima tolerada de una estatina en monoterapia o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes con intolerancia a estatinas o cuando éstas están contraindicadas. Asimismo, actualmente están indicados en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (infarto de miocardio, ictus o enfermedad arterial periférica) para reducir el riesgo cardiovascular, disminuyendo los niveles de LDL,

como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo. En este caso pueden administrarse en combinación con la dosis máxima tolerada de una estatina con o sin otros tratamientos hipolipemiantes o solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que son intolerantes a estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas. En el caso del evolocumab, además, está indicado en HF homocigótica, en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.

5. Direcciones futuras

Hoy en día no hay duda que el desarrollo immuno-farmacológico está ofreciendo nuevas opciones terapéuticas para las necesidades médicas aun insatisfechas como el cáncer, las patologías inflamatorias, autoinmunes, metabólicas e infecciosas. Los recientes avances en inmunología y farmacología enfatizan la necesidad de no solo explotar nuevas clases de fármacos como las citocinas, los inhibidores de las protein cinasas o los anticuerpos monoclonales sino también mejorar aquellos que ya están en uso. La traslación óptima de los datos experimentales (*Siebenhaar et al., 2015*), la caracterización de la relación entre los factores genéticos, epigenéticos y no genéticos (*Almouzni et al., 2014*) y la aplicación de las tecnologías “ómicas”, son, probablemente, la vía para identificar nuevas dianas terapéuticas o el reposicionamiento de fármacos (*Holgate, 2013*). Mientras que en un futuro cercano nuevos agentes farmacológicos se introducirán en el arsenal terapéutico, el desafío común de los investigadores básicos y clínicos en el campo de la inmunología, la farmacología y el desarrollo de nuevos fármacos, será mejorar la eficacia y seguridad de las diversas clases de fármacos aquí descritas.

En el campo de la inflamación, el nuevo concepto de “resolución fisiológica o catábasis” es tremendamente atractivo ya que nuevos compuestos como las lipoxinas, resolvinas, protectinas, anexinas o incluso los endocannabinoides necesitan ser ampliamente explorados.

Finalmente, otra área de interés dentro de la inmunofarmacología implica el estudio de los efectos inmunológicos de fármacos cuya diana molecular primaria se encuentra fuera del sistema inmune, siendo este el caso de la morfina o algunos fármacos antidepresivos o profundizar en el impacto de los neurotransmisores clásicos como la noadrenalina, la dopamina, el glutamato, la acetilcolina o el GABA, entre otros, sobre el funcionamiento del sistema inmune.

En conclusión, la investigación en el campo de la inmunofarmacología es imparable en el momento actual y se está profundizando en el conocimiento de diferentes patologías con alteración inmune asociada que hasta ahora había sido inexplorada. El descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas permitirá el desarrollo de nuevos fármacos biológicos capaces de incrementar el arsenal terapéutico para su aplicación en enfermedades de diversa índole todavía sin tratamiento eficaz. No hay duda que el desarrollo inmunofarmacológico nos proporcionará muchas alegrías en un futuro no muy lejano.

6. Bibliografía

- Alexander GC, & Karlawish J (2021). *The Problem of Aducanumab for the Treatment of Alzheimer Disease*. Ann Intern Med.
- Almouzni G, Altucci L, Amati B, Ashley N, Baulcombe D, Beaujean N, Bock C, Bongcam-Rudloff E, Bousquet J, Braun S, Bressac-de Paillerets B, Bussemakers M, Clarke L, Conesa A, Estivill X, Fazeli A, Grgurevic N, Gut I, Heijmans BT, Hermouet S, Houwing-Duistermaat J, Iacobucci I, Ilas J, Kandimalla R, Krauss-Etschmann S, Lasko P, Lehmann S, Lindroth A, Majdic G, Marcotte E, Martinelli G, Martinet N, Meyer E, Miceli C, Mills K, Moreno-Villanueva M, Morvan G, Nickel D, Niesler B, Nowacki M, Nowak J, Ossowski S, Pelizzola M, Pochet R, Potocnik U, Radwanska M, Raes J, Rattray M, Robinson MD, Roelen B, Sauer S, Schinzer D, Slagboom E, Spector T, Stunnenberg HG, Tiligada E, Torres-Padilla ME, Tsonaka R, Van Soom A, Vidakovic M, & Widschwendter M (2014). *Relationship between genome and epigenome--challenges and requirements for future research*. BMC Genomics 15: 487.
- Ash Z, & Emery P (2012). *The role of tocilizumab in the management of rheumatoid arthritis*. Expert Opin Biol Ther 12: 1277-1289.
- Bandzar S, Gupta S, & Platt MO (2013). *Crohn's disease: a review of treatment options and current research*. Cell Immunol 286: 45-52.
- Barale C, Frascaroli C, Senkeev R, Cavalot F, & Russo I (2018). *Simvastatin Effects on Inflammation and Platelet Activation Markers in Hypercholesterolemia*. Biomed Res Int 2018: 6508709.
- Beck A, Wurch T, Bailly C, & Corvaia N (2010). *Strategies and challenges for the next generation of therapeutic antibodies*. Nature reviews Immunology 10: 345-352.
- Breedveld FC (2000). *Therapeutic monoclonal antibodies*. Lancet 355: 735-740.
- Carod-Artal FJ, Irimia P, & Ezpeleta D (2012). *[Chronic migraine: definition, epidemiology, risk factors and treatment]*. Rev Neurol 54: 629-637.
- Cartier JL, & Goldberg AC (2016). *Familial Hypercholesterolemia: Advances in Recognition and Therapy*. Progress in cardiovascular diseases 59: 125-134.
- Caso F, Del Puente A, Peluso R, Caso P, Girolimetto N, Del Puente A, Scarpa R, & Costa L (2016). *Emerging drugs for psoriatic arthritis*. Expert Opin Emerg Drugs 21: 69-79.

- Collado A, Marques P, Domingo E, Perello E, González-Navarro H, Martínez-Hervás S, Real JT, Piqueras L, Ascaso JF, & Sanz M-J (2018a). *Novel Immune Features of the Systemic Inflammation Associated with Primary Hypercholesterolemia: Changes in Cytokine/Chemokine Profile, Increased Platelet and Leukocyte Activation*. J Clin Med 8: 18.
- Collado A, Marques P, Domingo E, Perello E, Gonzalez-Navarro H, Martinez-Hervas S, Real JT, Piqueras L, Ascaso JF, & Sanz MJ (2018b). *Novel Immune Features of the Systemic Inflammation Associated with Primary Hypercholesterolemia: Changes in Cytokine/Chemokine Profile, Increased Platelet and Leukocyte Activation*. J Clin Med 8.
- Collado A, Marques P, Escudero P, Rius C, Domingo E, Martinez-Hervas S, Real JT, Ascaso JF, Piqueras L, & Sanz MJ (2018c). *Functional role of endothelial CXCL16/CXCR6-platelet-leucocyte axis in angiotensin II-associated metabolic disorders*. Cardiovasc Res 114: 1764-1775.
- Chan AC, & Carter PJ (2010). *Therapeutic antibodies for autoimmunity and inflammation*. Nature reviews Immunology 10: 301-316.
- De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Ulrichts H, Staelens S, Feys HB, Salles I, Fontayne A, & Deckmyn H (2006). *Development of monoclonal antibodies that inhibit platelet adhesion or aggregation as potential anti-thrombotic drugs*. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets 6: 191-207.
- Feldmann M, & Maini RN (2001). *Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned?* Annual review of immunology 19: 163-196.
- Feldmann M, & Maini SR (2008). *Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics*. Immunological reviews 223: 7-19.
- Fleck LM (2021). *Alzheimer's and Aducanumab: Unjust Profits and False Hopes*. Hastings Cent Rep.
- Gklinos P, Papadopoulou M, Stanulovic V, Mitsikostas DD, & Papadopoulos D (2021). *Monoclonal Antibodies as Neurological Therapeutics*. Pharmaceuticals (Basel) 14.
- Gorman SD, & Clark MR (1990). *Humanisation of monoclonal antibodies for therapy*. Semin Immunol 2: 457-466.
- Gossec L, & Smolen JS (2015). *Treatment of psoriatic arthritis: management recommendations*. Clin Exp Rheumatol 33: S73-77.
- Hedin CRH, Sonkoly E, Eberhardson M, & Stahle M (2021). *Inflammatory bowel disease and psoriasis: modernizing the multidisciplinary approach*. J Intern Med.
- Holgate ST (2013). *Immune circuits in asthma*. Curr Opin Pharmacol 13: 345-350.
- Jacobs A, & Rosumeck S (2015). *Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis: comment*. Clin Exp Dermatol 40: 810-811.

- Keating GM (2013). *Abatacept: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis*. Drugs 73: 1095-1119.
- Khoy K, Mariotte D, Defer G, Petit G, Toutirais O, & Le Mauff B (2020). *Natalizumab in Multiple Sclerosis Treatment: From Biological Effects to Immune Monitoring*. Frontiers in immunology 11: 549842.
- Kohler G, & Milstein C (1975). *Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity*. Nature 256: 495-497.
- Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJ, & Hovingh GK (2012). *The PCSK9 decade*. Journal of lipid research 53: 2515-2524.
- Liu A, & Frostegård J (2018). *PCSK9 plays a novel immunological role in oxidized LDL-induced dendritic cell maturation and activation of T cells from human blood and atherosclerotic plaque*. Journal of internal medicine 284: 193-210.
- Loleit V, Biberacher V, & Hemmer B (2014). *Current and future therapies targeting the immune system in multiple sclerosis*. Curr Pharm Biotechnol 15: 276-296.
- Lopez-Pedrerá C, Barbarroja N, Patino-Trives AM, Luque-Tevár M, Collantes-Estevez E, Escudero-Contreras A, & Perez-Sanchez C (2020). *Effects of Biological Therapies on Molecular Features of Rheumatoid Arthritis*. Int J Mol Sci 21.
- Lubrano E, & Perrotta FM (2016). *Beyond TNF Inhibitors: New Pathways and Emerging Treatments for Psoriatic Arthritis*. Drugs 76: 663-673.
- Markatseli TE, Papagoras C, Nikoli A, Voulgari PV, & Drosos AA (2014). *Certolizumab for rheumatoid arthritis*. Clin Exp Rheumatol 32: 415-423.
- Marques P, Collado A, Martínez-Hervás S, Domingo E, Benito E, Piqueras L, Real JT, Ascaso JF, & Sanz MJ (2019). *Systemic Inflammation in Metabolic Syndrome: Increased Platelet and Leukocyte Activation, and Key Role of CX3CL1/CX3CR1 and CCL2/CCR2 Axes in Arterial Platelet-Proinflammatory Monocyte Adhesion*. J Clin Med 8.
- Mascelli MA, Zhou H, Sweet R, Getsy J, Davis HM, Graham M, & Abernethy D (2007). *Molecular, biologic, and pharmacokinetic properties of monoclonal antibodies: impact of these parameters on early clinical development*. J Clin Pharmacol 47: 553-565.
- Mateen S, Zafar A, Moin S, Khan AQ, & Zubair S (2016). *Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis*. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry 455: 161-171.
- Morrison SL, Johnson MJ, Herzenberg LA, & Oi VT (1984). *Chimeric human antibody molecules: mouse antigen-binding domains with human constant region domains*. Proc Natl Acad Sci U S A 81: 6851-6855.
- Mountain A, & Adair JR (1992). *Engineering antibodies for therapy*. Biotechnol Genet Eng Rev 10: 1-142.

- Mytilinaiou M, Kyrou I, Khan M, Grammatopoulos DK, & Randeva HS (2018). Familial Hypercholesterolemia: *New Horizons for Diagnosis and Effective Management*. Front Pharmacol 9: 707.
- Norris-Grey C, Cambridge G, Moore S, Reddy V, & Leandro M (2021). *Long-term persistence of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation of the UCL cohort from 1998 to 2020*. Rheumatology (Oxford).
- Pelaia C, Crimi C, Vatrella A, Tinello C, Terracciano R, & Pelaia G (2020). *Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma*. Frontiers in immunology 11: 603312.
- Pelaia G, Vatrella A, & Maselli R (2012). *The potential of biologics for the treatment of asthma*. Nat Rev Drug Discov 11: 958-972.
- Presta LG (2006). *Engineering of therapeutic antibodies to minimize immunogenicity and optimize function*. Adv Drug Deliv Rev 58: 640-656.
- Qian LJ, Gao Y, Zhang YM, Chu M, Yao J, & Xu D (2017). *Therapeutic efficacy and safety of PCSK9-monoclonal antibodies on familial hypercholesterolemia and statin-intolerant patients: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials*. Scientific reports 7: 238.
- Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, Newman RA, Hanna N, & Anderson DR (1994). *Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20*. Blood 83: 435-445.
- Riesco N, Garcia-Cabo C, & Pascual J (2016). [Migraine]. Med Clin (Barc) 146: 35-39.
- Rothstein B, & Gottlieb A (2016). *Secukinumab for treating plaque psoriasis*. Expert Opin Biol Ther 16: 119-128.
- Safdari Y, Farajnia S, Asgharzadeh M, & Khalili M (2013). *Antibody humanization methods - a review and update*. Biotechnol Genet Eng Rev 29: 175-186.
- Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, Baum SJ, Catapano AL, Chapman MJ, Defesche JC, Folco E, Freiburger T, Genest J, Hovingh GK, Harada-Shiba M, Humphries SE, Jackson AS, Mata P, Moriarty PM, Raal FJ, Al-Rasadi K, Ray KK, Reiner Z, Sijbrands EJ, & Yamashita S (2016). *Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel*. The lancet Diabetes & endocrinology 4: 850-861.
- Scalapino KJ, & Daikh DI (2008). *CTLA-4: a key regulatory point in the control of autoimmune disease*. Immunological reviews 223: 143-155.
- Schiff M (2011). *Abatacept treatment for rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford) 50: 437-449.
- Siebenhaar F, Falcone FH, Tiligada E, Hammel I, Maurer M, Sagi-Eisenberg R, & Levi-Schaffer F (2015). *The search for mast cell and basophil models--are we getting closer to pathophysiological relevance?* Allergy 70: 1-5.

- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgereit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, & van der Heijde D (2014). *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update*. Ann Rheum Dis 73: 492-509.
- Steyers CM, & Miller FJ (2014). *Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases*. Int J Mol Sci 15: 11324-11349.
- Tanaka T, Narazaki M, & Kishimoto T (2012). *Therapeutic targeting of the interleukin-6 receptor*. Annu Rev Pharmacol Toxicol 52: 199-219.
- Thomas ML (1989). *The leukocyte common antigen family*. Annual review of immunology 7: 339-369.
- Tugwell P, Welch V, Suarez-Almazor M, Shea B, & Wells G (2000). *Efficacy and toxicity of old and new disease modifying antirheumatic drugs*. Ann Rheum Dis 59 Suppl 1: i32-35.
- Wenzel SE (2021). *Severe Adult Asthmas: Integrating Clinical Features, Biology, and Therapeutics to Improve Outcomes*. Am J Respir Crit Care Med 203: 809-821.
- Yang K, Oak ASW, & Elewski BE (2021). *Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review*. Am J Clin Dermatol 22: 173-192.
- Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, Sanchez-Madrid F, Steinman L, & Karin N (1992). *Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin*. Nature 356: 63-66.

Listado de publicaciones de la Dra. María Jesús Sanz Ferrando

- Villar A, **Sanz MJ**, Payá M. Hypotensive effect of *Pistacia lentiscus* L. *Int.J. Crude Drug Res.* **25** (1987) 1-3.
- **Sanz MJ**, Terencio MC, Payá M. *In vivo* hypotensive activity of *Pistacia lentiscus* L. *Phytother Res.* **2** (1988) 201-203.
- Terencio MC, **Sanz MJ**, Payá M. A hypotensive procyanidin-glycoside from *Rhamnus lycioides* L. *J. Ethnopharmacol.* **30** (1990) 205-214.
- Terencio MC, **Sanz MJ**, Payá M. Antihypertensive action of a procyanidin-glycoside from *Rhamnus lycioides* L. *J. Ethnopharmacol.* **31** (1991) 109-114.
- **Sanz MJ**, Terencio MC, Payá M. Isolation and hypotensive activity of a polymeric procyanidin glycoside from *Pistacia lentiscus* L. *Pharmazie.* **47** (1992) 466-467.
- Terencio MC, **Sanz MJ**, Fonseca ML, Mañez S, Ríos JL. Phenolic compounds from *Lactuca viminea* L. *Z. Naturforsch.* **47c** (1992) 17-20.
- Bustos G, Ferrándiz ML, **Sanz MJ**, Blasco R, Payá M, Boisset F, Alcaraz MJ. Topical anti-inflammatory activity of some Mediterranean marine species. *Planta Med.* (Stuttgart) **58** (1992) 483.
- **Sanz MJ**, Terencio MC, Payá M. Pharmacological actions of a new procyanidin polymer from *Pistacia lentiscus* L. *Pharmazie.* **48** (1993) 152-153.
- Payá M, Ferrándiz ML, **Sanz MJ**, Bustos G, Blasco R, Ríos JL, Alcaraz MJ. Study of the antioedema activity of some seaweed and sponge extracts from the Mediterranean coast in mice. *Phytother. Res.* **7** (1993) 159-162.
- Payá M, Ferrándiz ML, **Sanz MJ**, Alcaraz MJ. Effects of phenolic compounds on bromobenzene mediated hepatotoxicity in mice. *Xenobiotica* **23** (1993) 327-332.
- Recio MC, Terencio MC, Arenas JA, Giner R, **Sanz MJ**, Mañez S, Ríos JL. Luteolin-7-O-galactosyl glucuronide, a new flavonoid from *Andryala ragusina*. *Pharmazie*, **48** (1993) 228.
- Terencio MC, Giner R, **Sanz MJ**, Mañez S, Ríos JL. On the occurrence of caffeoyl tartronic acid and other phenolics in *Chondrilla juncea*. *Z.Naturforsch.* **48c** (1993) 417-419.
- **Sanz MJ**, Terencio MC, Mañez S, Ríos JL, Soriano C. A new quercetin-acyl glucuronide from *Scolymus hispanicus*. *J. Nat. Prod.* **56** (1993) 1995-1998.
- Ferrándiz ML, **Sanz MJ**, Bustos G, Payá M, Alcaraz MJ, De Rosa S. Avarol and avarone, two new anti-inflammatory agents of marine origin. *Eur. J. Pharmacol.* **253** (1994) 75-82.
- Gil B, **Sanz MJ**, Terencio MC, Ferrándiz ML, Payá M, Gunasegaran R, Alcaraz MJ. Effects of flavonoids on *Naja naja* and human recombinant synovial phospholipases A₂ and inflammatory responses in mice. *Life Sci.* **54** (1994) 333-338.
- Mañez S, Recio MC, Giner R, **Sanz MJ**, Terencio MC, Peris JB, Stübing G, Ríos JL. A chemotaxonomic review of the subtribe Crepidinae based on its phenol constituents. *Biochem. System. Ecol.* **22** (1994) 297-305.

- **Sanz MJ**, Ferrándiz ML, Cejudo M, Terencio MC, Gil B, Bustos G, Ubeda A, Gunasegaran R, Alcaraz MJ. Influence of a series of natural flavonoids on free radical generating systems and oxidative stress. *Xenobiotica* **24** (1994) 689-699.
- **Sanz MJ**, Weg VB, Walsh DT, Williams TJ, Nourshargh S. Differential effects of the PAF receptor antagonist UK-74505 on neutrophil and eosinophil accumulation in guinea-pig skin: an investigation into the role of leucocyte PAF receptors in leucocyte accumulation in vivo. *Br. J. Pharmacol.* **113** (1994) 513-521.
- Bustos G, Ferrándiz ML, **Sanz MJ**, Payá M, Alcaraz MJ. A study of the novel anti-inflammatory agent florfenine. Topical anti-inflammatory activity and influence on arachidonic acid metabolism and neutrophil functions. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **351** (1995) 298-304.
- Gil B, Ferrándiz ML, **Sanz MJ**, Terencio MC, Ubeda A, Rovirosa J, San-Martín A, Alcaraz MJ, Payá M. Inhibition of inflammatory responses by epitaondiol and other marine natural products. *Life Sci.* **57** (1995) 25-30.
- **Sanz MJ**, Weg VB, Bolanowski MA, Nourshargh S. IL-1 is a potent inducer of eosinophil accumulation in rat skin. Inhibition of response by platelet-activating factor antagonist and an anti-human IL-8 antibody. *J. Immunol.* **154** (1995) 1364-1373.
- Bustos G, Ferrándiz ML, **Sanz MJ**, Payá M, Alcaraz MJ. Antinociceptive activity of flenadol on inflammatory pain. *Life Sci.* **57** (1995) 181-186.
- Gil B, **Sanz MJ**, Terencio MC, Giulio A, De Rosa S, Alcaraz MJ, Payá M. Effects of marine 2-polyprenyl-1,4-hydroquinones on phospholipase A_2 activity and some inflammatory responses. *Eur. J. Pharmacol.* **285** (1995) 281-288.
- Ballesteros JF, **Sanz MJ**, Ubeda A, Miranda MA, Iborra S, Payá M, Alcaraz MJ. 2'-Hydroxylchalcones and flavones inhibitors of inflammatory mediators generation. *J. Med. Chem.* **38** (1995) 2794-2797.
- Ferrándiz ML, Gil B, **Sanz MJ**, Ubeda A, Erazo S, González E, Negrete R, Pacheco S, Payá M, Alcaraz MJ. Effect of bakuchiol on leukocyte functions and some inflammatory responses in mice. *J. Pharm. Pharmacol.* **48** (1996) 975-980.
- Wakelin MW, **Sanz MJ**, Dewar A, Albelda SM, Larkin SW, Boughton-Smith N, Williams TJ, Nourshargh S. An anti-platelet-endothelial- cell adhesion molecule-1 antibody inhibits leukocyte extravasation from mesenteric microvessels in vivo by blocking the passage through the basement membrane. *J. Exp. Med.* **184** (1996) 229-239.
- Gil B, **Sanz MJ**, Terencio MC, Gunasegaran R, Payá M, Alcaraz MJ. Morelloflavone, a novel biflavonoid inhibitor of human secretory phospholipase A_2 with anti-inflammatory activity. *Biochem. Pharmacol.* **53** (1997) 733-740.
- **Sanz MJ**, Hartnell A, Chisholm P, Williams C, Davies D, Weg VB, Feldman M, Bolanowski MA, Lobb RR, Nourshargh S. Tumor necrosis factor α -induced eosinophil accumulation in rat skin is dependent on α_a integrin/Vascular cell adhesion molecule-1 adhesion pathways. *Blood* **90** (1997) 4144-4152.
- **Sanz MJ**, Ponath PD, Mackay CR, Newman W, Miyasaka M, Tamatani T, Flanagan BF, Lobb RR, Williams TJ, Nourshargh S, Jose PJ. Human eotaxin induces α_4 and β_2 integrin dependent eosinophil accumulation in rat skin in vivo: delayed generation of eotaxin in response to IL-4. *J. Immunol.* **160** (1998) 3569-3576.

- **Sanz MJ**, Marinova-Mutafchieva L, Green P, Lobb RR, Feldman M, Nourshargh S. IL-4-induced eosinophil accumulation in rat skin is dependent on endogenous TNF α and α_4 integrin/VCAM-1 adhesion pathways. *J. Immunol* **160** (1998) 5637-5645.
- Davies D, Larbi K, Allen A, **Sanz MJ**, Weg VB, Haskard DO, Lobb RR, Nourshargh S. VCAM-1 contributes to rapid eosinophil accumulation induced by the chemoattractants PAF and LTB $_2$: evidence for basal expression of functional VCAM-1 in rat skin. *Immunology* **97** (1999) 150-158.
- Calatayud S, **Sanz MJ**, Canet A, Bello R, Diaz de Rojas F, Espulgues JV. Mechanisms of gastroprotection by transdermal nitroglycerin in the rat. *Br. J. Pharmacol.* **127** (1999) 1111-1118.
- **Sanz MJ**, Johnston B, Issekutz AC, Kubes P. Endothelin-1 causes P-selectin dependent leukocyte rolling and adhesion within rat mesenteric microvessels. *Am. J. Physiol.* **277** (1999) H1823-H1830.
- **Sanz MJ**, Jose PJ, Williams TJ. Measurement of eosinophil accumulation *in vivo* Para: "Chemokine protocols" Ed: Proudfoot AEI, Wells TNC and Power CA. Methods in Molecular Biology, **138** (2000) 273-281, Humana Press Inc., Totowa, NJ. USA.
- Piqueras L, Kubes P, Alvarez A, O'Connor JE, Issekutz AC, Espulgues JV, **Sanz MJ**. Angiotensin II induces leukocyte-endothelial cell interactions *in vivo* via AT $_1$ and AT $_2$ receptor-mediated P-selectin upregulation. *Circulation* **102** (2000) 2118-2123.
- Boira H, **Sanz MJ**, Blazquez MA. Chemical variations in the essential oil of *Sideritis tragonigarum*. *Planta. Med.* **66** (2000) 775-777
- Calatayud S, Ramirez MC, **Sanz MJ**, Moreno L, Hernandez C, Bosch J, Piqué JM, Espulgues JV. Gastric mucosal resistance to acute injury in experimental portal hypertension. *Br. J. Pharmacol.* **132** (2001) 309-317.
- Alvarez A, Piqueras L, Bello R, Canet A, Moreno L, Kubes P, **Sanz MJ**. Angiotensin II is involved in nitric oxide synthase and cyclo-oxygenase inhibition-induced leukocyte-endothelial cell interactions *in vivo*. *Br. J. Pharmacol.* **132** (2001) 677-684.
- Alvarez A, Piqueras L, Blázquez MA, **Sanz MJ**. Cyclic AMP elevated agents and nitric oxide modulate angiotensin II-induced leukocyte-endothelial cell interactions *in vivo*. *Br. J. Pharmacol.* **133** (2001) 485-494.
- Alvarez A, **Sanz MJ**. Reactive oxygen species mediate angiotensin II-induced leukocyte-endothelial cell interactions *in vivo*. *J. Leukoc. Biol.* **70** (2001) 199-206.
- **Sanz MJ**, Hickey MJ, Johnston B, McCafferty DM, Raharjo E, Huang PL, Kubes P. Neuronal nitric oxide synthase (NOS) regulates leukocyte-endothelial cell interactions in endothelial NOS deficient mice. *Br. J. Pharmacol.* **134** (2001) 305-312.
- **Sanz MJ**, Alvarez A, Piqueras L, Cerdá M, Issekutz AC, Lobb RR, Cortijo J, Morcillo EJ. Rolipram inhibits leukocyte-endothelial cell interactions *in vivo* through P- and E-selectin downregulation. *Br. J. Pharmacol.* **135** (2002) 1872-1881.
- López-Martín J, Anam EM, Boira H, **Sanz MJ**, Blazquez MA. Chromone and Phenanthrene alkaloids from *Dennettia tripetala*. *Chem. Pharm. Bull.* **50** (2002) 1613-1615.
- Alvarez A, Hermenegildo C, Issekutz AC, Espulgues JV, **Sanz MJ**. Estrogen inhibit angiotensin II-induced leukocyte-endothelial cell interactions *in vivo* via rapid nitric oxide synthase and cyclo-oxygenase activation. *Circ. Res.* **91** (2002) 1142-1150.

- Estellés R, López-Marín J, Milián L, O'Connor JE, Martínez-Losa M, Cerdá-Nicolàs M, Anam EM, Ivorra MD, Issekutz AC, Cortijo J, Morcillo EJ, Blázquez MA, Sanz MJ. Effect of two phenanthrene alkaloids on Angiotensin-II-induced leukocyte-endothelial cell interactions *in vivo*. *Br. J. Pharmacol* **140** (2003) 1057-1067.
- Milián L, Estellés R, Abarca B, Ballesteros R, Sanz MJ, Blázquez MA. ROS Generation Inhibited by Aporphine and Phenanthrene Alkaloids Semi-Synthesized from natural Boldine. *Chem. Pharm. Bull.* **52** (2004) 696-699.
- Álvarez A, Cerdá-Nicolás JM, Naim Abu Nabah Y, Mata M, Issekutz AC, Panés J., Lobb RR, Sanz MJ. Direct evidence of leukocyte adhesion in arterioles by angiotensin II. *Blood*. **104** (2004) 402-408.
- Naim Abu Nabah Y, Mateo T, Estellés R, Mata M, Zagorski J, Sarau H, Cortijo J, Morcillo EJ, Jose PJ, Sanz MJ. Angiotensin II induces neutrophil accumulation *in vivo* through generation and release of CXC chemokines. *Circulation*. **110** (2004) 3581-3586.
- Sanz MJ, Naim Abu Nabah Y, Cerdá-Nicolás JM, O'Connor JE, Issekutz AC, Cortijo J, Morcillo EJ. Erythromycin exerts *in vivo* anti-inflammatory activity down-regulating cell adhesion molecule expression. *Br. J. Pharmacol.* **144** (2005) 190-201.
- Sanz MJ, Cortijo J, Morcillo EJ. PDE4 inhibitors as new anti-inflammatory drugs: Effects on cell trafficking and cell adhesion molecules expression. *Pharmacol. Ther.* **106** (2005) 269-297.
- Naim Abu Nabah Y, Mateo T, Cerdá-Nicolás JM, Álvarez A, Martínez M, Issekutz AC, Sanz MJ. L-NAME induces direct arteriolar leukocyte adhesion which is mainly mediated by angiotensin-II. *Microcirculation*. **12** (2005) 443-453.
- Estellés R, Milián L. Naim Abu Nabah Y, Mateo T, Cerdá-Nicolás JM, Ivorra MD, Issekutz AC, Cortijo J, Morcillo EJ, Blázquez MA, Sanz MJ. Effect of Boldine, Secoboldine and Boldinemethine on angiotensin II-induced neutrophil recruitment *in vivo*. *J. Leukocyte Biol.* **78** (2005) 696-704.
- Sanz MJ, Ibáñez J. El farmacéutico y las alergias. Para: *Manual de Farmacología para el uso racional del medicamento*. Ed: López Castellano, A., Moreno Royo, A. y Villagrasa Sebastián, V. Elsevier España S.A., Madrid. España (2005). ISBN: 84-8174-654 -4.
- Cortijo J, Sanz MJ, Iranzo A, Montesinos JL, Naim Abu Nabah Y, Alfón J, Gómez LI, Morcillo EJ. TR14035 an $\alpha_v\beta_3/\alpha_v\beta_5$ dual antagonist reduces leukocyte infiltration and airway hyperreactivity in an experimental model of allergic asthma. *Br. J. Pharmacol.* **147** (2006) 661-670.
- Mateo T, Naim Abu Nabah Y, Abu Taha M, Mata M, Proudfoot AEI, Stahl RAK, Issekutz AC, Cortijo J, Morcillo EJ, Jose PJ, Sanz MJ. Angiotensin II induced mononuclear leukocyte interactions with arteriolar and venular endothelium are mediated by the release of different CC chemokines. *J. Immunol.* **176** (2006) 5577-5586.
- Buenestado A, Cortijo J, Sanz MJ, Naim Abu Nabah Y, Martínez-Losa M, Mata M, Martí-Bonmati E, Morcillo EJ. Olive oil-based lipid emulsion neutral effects on neutrophil functions and leukocyte-endothelial cell interactions. *J Parenter Enteral Nutr.* **30** (2006) 286-296.
- Morcillo EJ, Sanz MJ, Cortijo J. Implication of smooth muscle in airways hyper-responsiveness: studies through different experimental studies. Para: *New frontiers in smooth muscle biology and physiology*. Ed. Savineau, JP. Transworld Research Network. Trivandrum, Kerala, India (2007). ISBN: 978-81-7895295-6.
- Martínez-Losa M, Cortijo J, Juan G, O'Connor JE, Sanz MJ, Santangelo F, Morcillo EJ. Inhibitory effects of N-acetylcysteine on the functional responses of human eosinophils *in vitro*. *Clin. Exp. Allergy* **37** (2007) 714-722.

- Martínez-Losa M, Cortijo J, Juan G, Ramon M, **Sanz MJ**, Morcillo EJ. Modulatory effects of N-acetylcysteine on human eosinophil apoptosis. *Eur. Respir. J.* **30** (2007) 436-442.
- Mateo T, Naim Abu Nabah Y, Losada M, Estellés R, Company C, Bedrina B, Cerdá-Nicolás JM, Poole S, Jose PJ, Cortijo J, Morcillo EJ, **Sanz MJ**. A critical role for TNF α in the selective attachment of mononuclear leukocytes to angiotensin-II-stimulated arterioles. *Blood* **110** (2007) 1895-1902.
- **Sanz MJ**, Cortijo J, Abu Taha M, Cerdá-Nicolás JM, Schatton E, Burgbacher B, Klar J, Tenor H, Schudt C, Issekutz AC, Hatzelmann A, Morcillo EJ. Roflumilast inhibits leukocyte-endothelial cell interactions, adhesion molecules expression and microvascular permeability. *Br. J. Pharmacol.* **152** (2007) 481-492.
- Naim Abu Nabah Y, Losada M, Estellés R, Mateo T, Company C, Piqueras L, Lopez-Ginés C, Sarau H, Cortijo J, Morcillo EJ, Jose PJ, **Sanz MJ**. CXCR2 blockade impairs angiotensin II-induced CC chemokine synthesis and mononuclear leukocyte infiltration. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **27** (2007) 2370-2376.
- **Sanz MJ**. Nuevos modelos funcionales en inflamación. Aplicaciones en patología pulmonar. Para *Aportaciones de los estudios funcionales a la investigación farmacológica básica*. Ed. Badia A. Monografía Dr. Antonio Esteve nº 34. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve. 37-46 (2008).
- Nicolette R, Lima KD, Júnior JM, Jose PJ, **Sanz MJ**, Faccioli LH. Prostaglandin E(2)-loaded microspheres as strategy to inhibit phagocytosis and modulate inflammatory mediators release. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **70** (2008) 784-790.
- Nicolette R, Rius C, Piqueras L, Jose PJ, Sorgi CA, Soares EG, **Sanz MJ**, Faccioli LH. Leukotriene B4-loaded microspheres: a new therapeutic strategy to modulate cell activation. *BMC Immunol.* **9** (2008) 36.
- Morcillo EJ, **Sanz MJ**, Cortijo J. Mediadores celulares III. Angiotensinas, cininas, citocinas y otros mediadores peptídicos. Para *Farmacología Humana*. 5ª Edición. Ed. Flórez J, Armijo J.A., Mediavilla, A. Elsevier España S.L., Barcelona. España 407-420 (2008).
- Martínez-Losa M, Cortijo J, Piqueras L, **Sanz MJ**; Morcillo EJ. Taurine chloramine inhibits functional responses of human eosinophils in vitro. *Clin. Exp. Allergy* **39** (2009) 537-546.
- Abu-Taha M, Rius C, Hermenegildo C, Noguera I, Cerdá-Nicolás JM, Issekutz AC, Jose PJ, Cortijo J, Morcillo EJ, **Sanz MJ**. Menopause and ovariectomy cause a low grade of systemic inflammation that may be prevented by chronic treatment with low doses of estrogen or losartan. *J. Immunol.* **183** (2009) 1393-1402.
- Piqueras L, **Sanz MJ**, Perretti M, Morcillo EJ, Norlin GL, Mitchell JA, Li Y, Bishop-Bailey D. Activation of PPAR β/δ inhibits leukocyte recruitment, cell adhesion molecule expression, and chemokine release. *J. Leukocyte Biol.* **86** (2009) 115-122.
- Nicolette R, Arakawan NS, Rius C, Nomizo A, Jose PJ, Da Costa FB, **Sanz MJ**, Faccioli LH. Budlein A inhibits leukocyte-endothelial cell interactions, adhesion molecule expression and inflammatory mediators release. *Phytomedicine.* **16** (2009) 904-915.
- Azcutia V, Abu-Taha M, Romacho T, Vazquez-Bella M, Matesanz N, Luscinskas F, Rodriguez-Manas L, **Sanz MJ**, Sanchez-Ferrer CF, Peiro C. Inflammation determines the early pro-atherosclerotic actions of high extracellular D-glucose. *PLoS ONE.* **5** (2010) e10091.
- Cuenca-Lopez MD, Brea D, Galindo MF, Anton-Martinez D, **Sanz MJ**, Agulla J, Castillo J, Jordan J. Respuesta inflamatoria durante los procesos de isquemia: moléculas de adhesión e inmunomodulación. *Rev. Neurol.* **51** (2010) 30-40.

- Rius C, Abu-Taha M, Hermenegildo C, Piqueras L, Cerdá-Nicolás JM, Issekutz AC, Estañ L, Cortijo J, Morcillo EJ, Orallo F, **Sanz MJ**. *Trans- but not cis- resveratrol impairs angiotensin-II-mediated vascular inflammation through inhibition of NFκB activation and PPARγ up-regulation. J. Immunol.* **185** (2010) 3718-3727.
- **Sanz MJ**, Ibáñez J. El farmacéutico y las alergias. Para: *Manual de Farmacología 2ªEd. Guía para el uso racional del medicamento*. Ed: López Castellano, A., Moreno Royo, A. y Villagrasa Sebastián, V. Elsevier España S.A., Madrid. España (2010).
- García MT, Blázquez MA, Ferrándiz MJ, **Sanz MJ**, Silva-Martín N, Hermoso JA, de la Campa AG. New alkaloid antibiotics that target the DNA topoisomerase I of *Streptococcus pneumoniae*. *J. Biol. Chem.* **286** (2011) 6402-6413.
- Company C, Piqueras L, Naim Abu Nabah Y, Escudero P, Blanes JI, Jose PJ, Morcillo EJ, **Sanz MJ**. Contributions of ACE and mast cell chymase to endogenous angiotensin II generation and leukocyte recruitment in vivo. *Cardiovascular Res.* **92** (2011) 48-56.
- Marti C, **Sanz MJ**, Aznar J. Impacto de las actuaciones farmacéuticas realizadas en un servicio de farmacia hospitalaria. *Pharm. Care Esp.* **13** (2011) 66-73.
- Milián L, Ballesteros R, **Sanz MJ**, Blázquez MA. Synthesis and reactive oxygen species scavenging activity of halogenated alkaloids from boldine. *Med. Chem. Res.* (2011) DOI 10.1007/s00044-9844-5.
- **Sanz MJ**, Kubes-P. Neutrophil-active chemokines in *in vivo* imaging neutrophil trafficking. *Eur. J. Immunol.* **42** (2012) 278-283.
- **Sanz MJ**, Albertos F, Otero E, Juez M, Morcillo EJ, Piqueras L. Retinoid X Receptor (RXR) agonists impair arterial mononuclear cell recruitment through peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation. *J. Immunol.* **189** (2012) 411-424.
- Rius C, Piqueras L, González-Navarro H, Albertos F, Company C, López-Ginés C, Ludwig A, Blanes JI, Morcillo EJ, **Sanz MJ**. Arterial and venous endothelia display differential functional fractalkine (CX₃CL1) expression by angiotensin-II. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **33** (2013) 96-104.
- Rius C, Company C, Piqueras L, Cerdá-Nicolás M, González C, Servera E, Ludwig A, Morcillo EJ, **Sanz MJ**. Critical role of fractalkine (CX₃CL1) in cigarette smoke-induced mononuclear cell adhesion to the arterial endothelium. *Thorax.* **68** (2013) 177-186.
- González-Navarro H, Vinué A, **Sanz MJ**, Delgado M, Pozo MA, Serrano M, Burks DJ, Andrés V. Increased dosage of *lnk4/Arf* protects against glucose intolerance and insulin resistance associated with aging. *Aging Cell* **12** (2013) 102-111.
- Galán A, Moreno L, Párraga J, Serrano A, **Sanz MJ**, Cortes D, Cabedo N. Novel isoquinoline derivatives as antimicrobial agents. *Bioorgan. Med. Chem.* **21** (2013) 3221-3230.
- Moreno L, Cabedo N, Ivorra MD, **Sanz MJ**, Castel AL, Álvarez MC, Cortes D. 3,4-Dihydroxy- and 3,4-methylenedioxy- phenanthrene-type alkaloids with high selectivity for D2 dopamine receptor. *Bioorg Med Chem Lett.* **23** (2013) 4824-4827.
- Párraga J, Cabedo N, Andujar S, Piqueras L, Moreno L, Galán A, Angelina E, Enriz RD, Ivorra MD, **Sanz MJ**, Cortes D. 2,3,9- and 2,3,11-Trisubstituted Tetrahydroprotoberberines as D2 Dopaminergic Ligands. *Eur. J. Med. Chem.* **68C** (2013) 150-166.
- Moreno L, Cabedo N, Boulangé A, Párraga J, Galán A, Leleu S, **Sanz MJ**, Cortes D, Franck X. Synthesis of pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-4-ones and oxazino[2,3-*a*]isoquinolin-4-ones: New inhibitors of mitochondrial respiratory chain. *Eur. J. Med. Chem.* **69** (2013) 69-76.

- Morcillo EJ, **Sanz MJ**, Cortijo J. Mediadores celulares III. Angiotensinas, cininas, citocinas y otros mediadores peptídicos. Para *Farmacología Humana*. 6ª Edición. Ed. Flórez J, Armijo J.A., Mediavilla, A. Elsevier España S.L., Barcelona. España. 407-420 (2013)
- Quintela AM, Jimenez R, Piqueras L, Gomez-Guzman M, Haro J, Zarzuelo MJ, Cogolludo A, **Sanz MJ**, Toral M, Romero M, Perez-Vizcaino F, Duarte J. Peroxisome proliferator-activated receptor- β activation restores the high glucose-induced impairment of insulin signaling in endothelial cells. *Br. J. Pharmacol* **171** (2014) 3089-3102.
- Martínez-Hervás S, Vinué A, Núñez L, Andrés-Blasco I, Piqueras L, Real JT, Ascaso JF, Burks DJ, **Sanz MJ**, González-Navarro H. Insulin resistance aggravates atherosclerosis by reducing vascular smooth muscle cell survival and increasing CX3CL1/CX3CR1 axis. *Cardiovasc. Res.* **103** (2014) 324-336.
- Párraga J, Moreno L, Diaz A, El Aouad N, Galán A, **Sanz MJ**, Enriz RD, Caignard BF, Cabedo N, Cortes D. Efficient synthesis of hexahydroindenopyridines and their potential as melatonergic ligands. *Eur. J. Med. Chem.* **86** (2014) 700-709.
- Lee WY*, **Sanz MJ***, Wong CH, Hardy PO, Salman-Dilgimen A, Moriarty TJ, Chaconas G, Marques A, Krawetz R, Mody CH, Kubes P. Invariant natural killer T cells act as an extravascular cytotoxic barrier for joint-invading Lyme *Borrelia*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **111** (2014) 13936-13941.
- Párraga J, Galán A, **Sanz MJ**, Cabedo N, Cortes D. Synthesis of hexahydrocyclopenta [ij] isoquinolines as a new class of dopaminergic agents. *Eur. J. Med. Chem.* **90** (2015) 101-106.
- Escudero P, Martínez de Marañón A, Collado A, Gonzalez-Navarro H, Hermenegildo C, Peiró C, Piqueras L, **Sanz MJ**. Combined sub-optimal doses of Rosuvastatin and Bexarotene impairs angiotensin II-induced arterial mononuclear cell adhesion through inhibition of Nox5 signaling pathways and increased RXR/PPAR α and RXR/PPAR γ interactions. *Antioxid Redox Signal.* **22** (2015) 901-920.
- Escudero P, Navarro A, Ferrando C, Furió E, Gonzalez-Navarro H, Juez M, **Sanz MJ***, Piqueras L*. Combined treatment with Bexarotene and Rosuvastatin reduces angiotensin-II-induced abdominal aortic aneurysm in apoE^{-/-} mice and angiogenesis. *Br. J. Pharmacol.* **172** (2015) 2946-2960.
- Rius C, **Sanz MJ**. Intravital microscopy in the cremaster muscle microcirculation for endothelial dysfunction studies. Para *Methods in Mouse Atherosclerosis*. Ed. Andrés V, Dorado B. Springer Science+Business Media LLC, NY. *Methods Mol Biol.* **1339** (2015) 357-366.
- Kolaczowska E, Jenne CN, Surewaard BG, Thanabalasurari A, Lee WY, **Sanz MJ**, Mowen K, Opendakke G, Kubes P. Molecular mechanisms of NET formation and degradation revealed by intravital imaging in the liver vasculature. *Nat. Commun.* **6** (2015) 6673. doi: 10.1038/ncomms7673.
- Boulangé A, Párraga J, Cabedo N, Galán A, Leleu S; Cortes D, **Sanz MJ**, Franck X. Synthesis and antibacterial activities of cadiolides A, B and C and analogues. *Bioorgan. Med. Chem.* **23** (2015) 3618-3628.
- Collado A, Perez-Alós L, Escudero P, Piqueras L, Blanes JI, **Sanz MJ**. El ratón deficiente en apolipoproteína E (apoE^{-/-}), un modelo traslacional para el estudio de la aterosclerosis. *Angiología*. **67** (2015) 342-351.

- Vinué Á, Andrés-Blasco I, Herrero-Cervera A, Piqueras L, Andrés V, Burks DJ, Sanz MJ, González-Navarro H. Ink4/Arf locus restores glucose tolerance and insulin sensitivity by reducing hepatic steatosis and inflammation in mice with impaired IRS2-dependent signalling. *Biochim Biophys Acta. Molecular Basis of Disease* **1852** (2015) 1729-1742.
- Andrés-Blasco I, Herrero-Cervera A, Vinué A, Martínez-Hervás S, Piqueras L, Sanz MJ, Burks DJ, González-Navarro H. Hepatic lipase deficiency produces glucose intolerance, inflammation and hepatic steatosis. *J. Endocrinol.* **227** (2015) 179-191.
- Andrés-Blasco I, Vinué Á, Herrero-Cervera A, Martínez-Hervás S, Nuñez L, Piqueras L, Ascaso JF, Sanz MJ, Burks DJ, González-Navarro H. Hepatic lipase inactivation decreases atherosclerosis in insulin resistance by reducing LIGHT/Lymphotoxin -Receptor pathway. *Thromb. Haemost.* **116** (2016) 379-393.
- Martorell S, Hueso L, Gonzalez-Navarro H, Collado A, Sanz MJ*, Piqueras L*. Vitamin D Receptor Activation Reduces Angiotensin-II-Induced Dissecting Abdominal Aortic Aneurysm in Apolipoprotein E-Knockout Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **36** (2016) 1587-1597.
- Párraga J, Andujar SA, Rojas S, Gutierrez LJ, El Aouad N, Sanz MJ, Enriz RD, Cabedo N, Cortes D. Dopaminergic isoquinolines with hexahydrocyclopenta[ij]-isoquinolines as D2-like selective ligands. *Eur. J.Med.Chem.* **122** (2016) 27-42.
- Sanz-Garcia C, Sánchez Á, Contreras-Jurado C, Cales C, Barranquero C, Muñoz M, Merino R, Escudero P, Sanz MJ, Osada J, Aranda A, Alemany S. Map3k8 Modulates Monocyte State and Atherogenesis in ApoE^{-/-} Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **37** (2017) 237-246.
- Tío L, Orellana C, Pérez-García S, Piqueras L, Escudero P, Juarranz Y, Garcia-Giralt N, Montañés F, Farran A, Benito P, Gomariz RP, Sanz MJ, Monfort J. Effect of chondroitin sulphate on synovitis of knee osteoarthritic patients. *Med Clin (Barc).* **149** (2017) 9-16.
- Hueso L, Ríos-Navarro C, Ruiz-Saurí A, Chorro FJ, Núñez J, Sanz MJ, Bodí V, Piqueras L. Dynamics and implications of circulating anti-angiogenic VEGF-A165b isoform in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Scientific Reports* **7** (2017) 9962.
- Abajo FJ, Albanell F, Delgado-Sánchez O, Klein K, Moreno-Muelas JV, Ruiz S, Sanz MJ, Thorpe R, Zaragoza F. Roundtable on biosimilars: Pharmacovigilance, traceability, immunogenicity, 15 November 2016, Spain. *GaBi J.* **6** (2017) 31-37.
- Parravicini O, Bogado ML, Rojas S, Angelina EL, Andujar SA, Gutierrez LJ, Cabedo N, Sanz MJ, M. López-Gresa MP, Cortes D, Enriz RD. Tetrahydroisoquinolines functionalized with carbamates as selective ligands of D2 Dopamine Receptor. *J. Mol. Model.* **23** (2017) 273.
- Ríos-Navarro C, Hueso L, Miñana G, Núñez J, Ruiz-Saurí A, Sanz MJ, Cànoves J, Chorro FJ, Piqueras L, Bodí V. Coronary Serum Obtained After Myocardial Infarction Induces Angiogenesis and Microvascular Obstruction Repair. Role of Hypoxia-inducible Factor-1 α . *Rev. Esp. Cardiol.* **S1885-5857** (17) (2017) 30361-30364.
- Marques P, Collado A, Escudero P, Rius C, González C, Servera E, Piqueras L, Sanz MJ. Cigarette smoke increases endothelial CXCL16-leukocyte CXCR6 adhesion in vitro and in vivo. Potential consequences in COPD. *Front. Immunol.* **8** (2017) 1766.
- Sanz MJ, Piqueras L. Histamina y fármacos antihistamínicos. Farmacología de otros mediadores antiinflamatorios. Para Velázquez. Farmacología Básica y Clínica. 19ª Edición. Ed. P. Lorenzo, A. Moreno, J.C. Leza, I. Lizasoain, M.A. Moro, A. Portolés. Editorial Médica Panamericana (2017).

- Petri B, Sanz MJ. Neutrophil Chemotaxis. *Cell Tissue Res* **371** (2018) 425-436.
- Furio E, García-Fuster MJ, Redon J, Marques P, Ortega R, Sanz MJ*, Piqueras L*. CX3CR1/CX3CL1 AXIS mediates platelet-leukocyte adhesion to arterial endothelium in younger patients with a history of idiopathic deep vein thrombosis. *Thromb. Haemost.* **118** (2018) 562-571.
- Collado A, Marques P, Escudero P, Rius C, Domingo E, Martínez-Hervás S, Real JT, Ascaso JF, Piqueras L, Sanz MJ. Functional role of endothelial CXCL16/CXCR6-platelet-leukocyte axis in Angiotensin II-associated metabolic disorders. *Cardiovascular Res.* **114** (2018) 1764-1775.
- Hueso L, Ortega R, Selles F, Wu-Xiong NY, Ortega J, Civera M, Ascaso JF, Sanz MJ Real JT, Piqueras L. Upregulation of angiostatic chemokines IP-10/CXCL10 and I-TAC/CXCL11 in human obesity and their implication for adipose tissue angiogenesis. *Int. J. Obesity.* **42** (2018) 1406-1417.
- Plens-Galaska M, Szelag M, Collado A, Marques P, Vallejo S, Ramos-González M, Wesoly J, Sanz MJ, Peiró C, Bluyssen HAR. Genome-wide inhibition of pro-atherogenic gene expression by multi-STAT targeting compounds as a novel treatment strategy of CVDs. *Front. Immunol.* **9** (2018) 2141.
- Collado A, Marques P, Domingo E, Perello E, González-Navarro H, Martínez-Hervás S, Real JT, Piqueras L, Ascaso JF, Sanz MJ. Novel Immune Features of the Systemic Inflammation Associated with Primary Hypercholesterolemia: Changes in Cytokine/Chemokine Profile, Increased Platelet and Leukocyte Activation. *J Clin Med.* **8** (1) (2018) 18.
- Vinué Á, Martínez-Hervás S, Herrero-Cervera A, Sánchez-García V, Andrés-Blasco I, Piqueras L, Sanz MJ, Real JT, Ascaso JF, Burks DJ, González-Navarro H. Changes in CDKN2A/2B expression associate with T-cell phenotype modulation in atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus. *Transl Res.* **203** (2019) 31-48.
- Vettorazzi M, Vila L, Lima S, Acosta L, Yépes F, Palma A, Cobo J, Tengler J, Malik I, Alvarez S, Marqués P, Cabedo N, Sanz MJ, Jampilek J, Spiegel S, Enriz RD. Synthesis and biological evaluation of sphingosine kinase 2 inhibitors with anti-inflammatory activity. *Arch Pharm (Weinheim).* **16** (2019) e1800298.
- Romero A, San Hipólito-Luengo Á, Villalobos LA, Vallejo S, Valencia I, Michalska P, Pajuelo-Lozano N, Sánchez-Pérez I, León R, Bartha JL, Sanz MJ, Erusalimsky JD, Sánchez-Ferrer CF, Romacho T, Peiró C. The angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis protects from endothelial cell senescence via klotho and Nrf2 activation. *Aging Cell.* **17** (2019) e12913.
- Marques P, Collado A, Martínez-Hervás S, Domingo E, Benito E, Piqueras L, Real JT, Ascaso JF, Sanz MJ. Systemic Inflammation in Metabolic Syndrome: Increased Platelet and Leukocyte Activation, and Key Role of CX3CL1/CX3CR1 and CCL2/CCR2 Axes in Arterial Platelet-Proinflammatory Monocyte Adhesion. *J Clin Med.* **8** (5) (2019) 708.
- Vila-Caballer M, González-Granado JM, Zorita V, N Abu Nabah Y, Silvestre-Roig C, Del Monte A, Molina-Sánchez P, Ait-Oufella H, Andrés-Manzano MJ, Sanz MJ, Weber C, Kremer L, Gutiérrez J, Mallat Z, Andrés V. Disruption of the CCL1-CCR8 axis inhibits vascular Treg recruitment and function and promotes atherosclerosis in mice. *J Mol Cell Cardiol.* **132** (2019) 154-163.
- Ortega R, Collado A, Selles F, Gonzalez-Navarro H, Sanz MJ*, Real JT*, Piqueras L*. SGLT-2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibition Reduces Ang II (Angiotensin II)-Induced Dissecting Abdominal Aortic Aneurysm in ApoE (Apolipoprotein E) Knockout Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **39** (2019) 1614-1628.

- Bermejo A, Collado A, Barrachina I, Marqués P, El Aouad N, Franck X, Garibotto F, Dacquet C, Caignard DH, Suvire FD, Enriz RD, Piqueras L, Figadère B, **Sanz MJ***, Cabedo N*, Cortes D. Polycerasoidol, a Natural Prenylated Benzopyran with a Dual PPAR α /PPAR γ Agonist Activity and Anti-inflammatory Effect. *J Nat Prod.* **82** (2019) 1802-1812.
- Bermejo A, Barrachina I, El Aouad N, Franck X, Chahboune N, Andreu I, Figadère B, Vila L, Hennuyer N, Staels B, Dacquet C, Caignard DH, **Sanz MJ**, Cortes D, Cabedo N. Synthesis of benzopyran derivatives as PPAR α and/or PPAR γ activators. *Bioorg Med Chem.* **27**(24) (2019) 115162.
- Silva AG, Vila L, Marques P, Moreno L, Loza M, **Sanz MJ**, Cortes D, Castro M, Cabedo N. 1-(2'-Bromobenzyl)-6,7-dihydroxy-*N*-methyl-tetrahydroisoquinoline and 1,2-Demethyl-nuciferine as Agonists in Human D₂ Dopamine Receptors. *J Nat Prod.* **83** (2020) 127-133.
- Piqueras L, **Sanz MJ**. Angiotensin II and Leukocyte Trafficking: New Insights for an Old Vascular Mediator. Role of Redox-Signaling Pathways. *Free Radic Biol Med.* **157** (2020) 38-54.
- **Sanz MJ**, Alcaraz MJ. Pharmacological modulation of redox signaling pathways in disease. *Free Radic Biol Med.* **157** (2020) 1-2.
- Ríos-Navarro C, Hueso L, Díaz A, Marcos-Garcés V, Bonanad C, Ruiz-Sauri A, Vila JM, **Sanz MJ**, Chorro FJ, Piqueras L, Bodi V. Role of Antiangiogenic VEGF-A₁₆₅ B in Angiogenesis and Systolic Function After Reperfused Myocardial Infarction. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* **74** (2021) 131-139.
- Moreno-Pérez B, Benito E, Civera M, Alabadi B, Martínez-Hervas S, Peiro M, González-Navarro H, Piqueras L, **Sanz MJ**, Ascaso JF, Real JT. Postprandial triglyceridaemia is modulated by insulin resistance but not by grade of obesity in abdominal and morbid obese subjects. *Int J Clin Pract.* **75** (4) (2021) e13776.
- Rahman I, Collado Sánchez A, Davies J, Rzeniewicz K, Abukscem S, Joachim J, Hoskins Green HL, Killock D, **Sanz MJ**, Charras G, Parsons M, Ivetic A. L-selectin regulates human neutrophil transendothelial migration. *J Cell Sci.* **134**(3) (2021) jcs250340.
- Collado A, Domingo E, Marques P, Perello E, Martínez-Hervás S, Piqueras L, Ascaso JF, Real JT, **Sanz MJ**. Oral unsaturated fat load impairs postprandial systemic inflammation in primary hypercholesterolemia patients. *Front. Pharmacol.* **12** (2021) 656244.
- Ortega R, Hueso L, Benito E, Ortega J, Civera M, **Sanz MJ***, Real JT*, Piqueras L*. The nuclear retinoid-related orphan receptor ROR α controls adipose tissue inflammation in patients with morbid obesity and diabetes. *Int J Obes (Lond).* **45** (2021)1369-1381.
- Marques P, Piqueras L, **Sanz MJ**. An updated overview of e-cigarette impact on human health. *Respir Res.* **22** (1) (2021) 151.
- Ascaso P, Palanca A, Martínez-Hervás S, **Sanz MJ**, Ascaso JF, Piqueras L, Real JT. Peripheral blood levels of CXCL10 are a useful marker for diabetic polyneuropathy in subjects with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract.* **75** (8) (2021) e14302.
- Collado A, Domingo E, Piqueras L, **Sanz MJ**. Primary hypercholesterolemia and development of cardiovascular disorders: cellular and molecular mechanisms involved in low-grade systemic inflammation and endothelial dysfunction. *Int J Biochem Cell Biol.* (En prensa, 2021).
- Lopez-Riera M, Ortega R, Hueso L, Montesinos MC, Gomez-Cabrera MC, **Sanz MJ**, Real JT, Piqueras L. Activation of the Constitutive Androstane Receptor Inhibits Leukocyte Adhesiveness to Dysfunctional Endothelium. *Int J Mol Sci.* (En prensa, 2021).

- Moreno B, Hueso L, Ortega R, Benito E, Martínez-Hervás S, Peiró M, Civera M, **Sanz MJ**, Piqueras L, Real JT. Association of chemokines IP-10/CXCL10 and I-TAC/CXCL11 with insulin resistance and enhance leukocyte endothelial arrest in obesity. *Microvasc Res* (En prensa, 2021).
- Marques P, Domingo E, Rubio A, Martínez-Hervás S, Ascaso JF, Piqueras L, Real JT, **Sanz MJ**. Beneficial effects of PCSK9 inhibition in familial hypercholesterolemia involve modulation of new immune players. *Biomed. Pharmacother.* (En prensa, 2021).

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

ILMO. SR. DR. D. DIEGO CORTES MARTÍNEZ

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

Ilmas. e Ilmos. Sres. Académicos,

Autoridades,

Sras. y Sres.

La incorporación de una nueva académica a esta docta institución es, sin duda, un acto de particular relevancia y, en consecuencia, debo agradecer la distinción que me otorga la junta directiva de la Academia haciéndome su portavoz para presentar y glosar los notables méritos de la nueva Académica de Número, la Ilma. Sra. D^a María Jesús Sanz Ferrando.

La Dra. Sanz se licenció en Farmacia en 1985 en la Universitat de Valencia obteniendo el Premio Extraordinario de Licenciatura y el 3er Premio Nacional de Terminación de Estudios. En 1989 defendió su Tesis doctoral titulada “Estudio del efecto hipotensor de *Pistacia lentiscus L.*” y consiguió el Premio Extraordinario de Doctorado. Desde 2009 es Catedrática de Farmacología en la Universitat de València y co-directora del Grupo de Investigación en Inflamación del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA

Su principal línea de investigación se ha centrado en dilucidar los mecanismos implicados en la actividad proinflamatoria de angiotensina-II (Ang-II) y su modulación. Más concretamente, en los mecanismos que intervienen en las interacciones de las células mononucleares con el endotelio arterial resultantes de la disfunción endotelial provocada por el péptido. Asimismo, el estudio del impacto de la inflamación sistémica en el desarrollo de patologías cardiovasculares también constituye otra de sus áreas de interés, habiéndose adentrado en la caracterización de la inflamación vascular ocasionada por la menopausia y otros factores de riesgo de la aterosclerosis como: diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipercolesterolemia primaria y familiar, síndrome metabólico, etc. Estos trabajos se han publicado en revistas como *Circulation*, *Circulation Research*, *Blood*, *PNAS*, *Nature Communications*., *Journal of Experimental Medicine*, *Journal of Immunology*, *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, *Thorax*, *Cardiovascular Research*, *British Journal of Pharmacology*, entre otras.

Globalmente, ha publicado alrededor de 130 artículos originales y revisiones en revistas indexadas y 10 capítulos de libro. De las revistas indexadas, el 70% de los artículos se han publicado en revistas del primer cuartil de la categoría y de éstas un 40% se encuentran en el primer decil del área. Presenta un índice *h* de 39. Ha impartido un total de 25 ponencias invitadas y seminarios en foros nacionales e internacionales y presentado alrededor de 200 comunicaciones a congresos tanto nacionales como internacionales.

Ha realizado numerosas estancias en distintos Centros de Investigación Extranjeros concretamente en el *Laboratorium voor Planten-biochemie* de la Universidad Católica de Lovaina, Bélgica; en el Departamento de Farmacología Aplicada del Instituto Nacional de Corazón y Pulmón de Londres, Reino Unido donde estuvo más de 3 años y en el

Instituto Snyder de Enfermedades Crónicas perteneciente a la Universidad de Calgary en Canadá donde estuvo 2 años entre estancias cortas y largas.

Ha dirigido 14 Tesis Doctorales y todas ellas recibieron la calificación de Sobresaliente *Cum Laude*, la mayoría con Doctorado Internacional y con Mención de Calidad. Asimismo, algunas de ellas obtuvieron el Premio Extraordinario de Doctorado. Paralelamente ha dirigido un total de 35 Tesinas, Diplomas de estudios avanzados, Trabajos Fin de Master o Trabajos Fin de Grado.

Ha conseguido financiación continua desde 1999 como Investigadora Principal en 14 proyectos de investigación obtenidos en convocatorias competitivas nacionales y autonómicas. En el ámbito de la transferencia, ha obtenido financiación a través de contratos con la Industria Farmacéutica y ha conseguido patentes.

Es revisora de revistas internacionales (*Circulation Research*, *Blood*, *PNAS*, *Journal of Immunology*, *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, *British Journal of Pharmacology*...) y pertenece al Comité Editorial de otras.

Asimismo formó parte de una acción COST de la Unión Europea y pertenece al consorcio WHRI-ACADEMY, programa COFUND. Ha sido adjunto de la ANEP en Biomedicina (2009-2013) y evaluado proyectos para distintas agencias nacionales (ANEP, FIS, ACSUCYL AGAUR o Junta de Andalucía) e internacionales (Comisión Europea, Proyectos H2020; Canada Foundation for Innovation; Queen Mary University de Londres, Reino Unido, Wellcome Trust, etc). En la actualidad es colaboradora del área de Biomedicina (BME) de la Agencia Estatal de Investigación desde Julio 2018.

En 2002 recibió el primer Premio en Farmacología, otorgado por la Sociedad Española de Farmacología conjuntamente con la empresa Almirall-Prodesfarma. Fue Presidenta de la Sociedad Española de Farmacología desde 2014 a 2019 y actualmente es miembro electo del Comité Ejecutivo de la Federación Europea de Sociedades de Farmacología (EPHAR) desde octubre de 2016. También es miembro de otras Sociedades Científicas como la Sociedad Británica de Inmunología, la Asociación Americana de Inmunólogos o la Sociedad Europea de

Aterosclerosis (EAS). Finalmente, indicar que también obtuvo el título de Farmacéutico Especialista en Análisis y Control de Medicamentos y Drogas.

En su discurso de recepción titulado “Aportación de la inmunofarmacología a la terapéutica actual”, la Dra. Sanz ha realizado una revisión actualizada de los principales anticuerpos monoclonales empleados en el tratamiento de diferentes patologías. La introducción de estos fármacos en el arsenal terapéutico ha dado lugar, bien a una terapia eficaz en el control de patologías para las que no existía tratamiento alguno, o bien a complementar la terapia existente en aquellos pacientes para los cuales el tratamiento convencional no era totalmente eficaz, en otras palabras, a una medicina más personalizada. En cualquier caso, en los últimos veinte años, estos fármacos biológicos han revolucionado el tratamiento no solo de las patologías inmunológicas sino también el de aquellas en que recientemente se ha comprobado que el sistema inmune ejerce un papel crucial.

En este sentido, cada vez es más evidente la necesidad de investigación en el campo de la inmunofarmacología ya que, a medida que se profundiza en el conocimiento de la patología humana, se descubren nuevas dianas terapéuticas susceptibles de desarrollo farmacológico. Hoy en día se sabe que el sistema inmune juega un importante papel en muchas enfermedades no previamente asociadas a él, tal es el caso de la aterosclerosis, la diabetes, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad de Alzheimer o el cáncer, de hecho, el descubrimiento de defectos en la inmunidad celular en estas patologías, ha propiciado el desarrollo de nuevos agentes inmunoterapéuticos.

En su discurso, la Dra. Sanz ha repasado diferentes patologías para las que la introducción en su tratamiento de la administración de anticuerpos monoclonales ha supuesto un gran avance en su terapéutica. Así, el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) fue el que lideró el uso de anticuerpos monoclonales y numerosos anticuerpos dirigidos hacia la neutralización del factor de necrosis tumoral α (TNF α), están siendo ampliamente utilizados con éxito, pero también aquellos cuya diana terapéutica es la interleucina 6 o la interleucina 1. En la psoriasis la introducción de anticuerpos frente a interleucina 17 o 23 ha revolucionado su tratamiento. Al igual que en la artritis, los anticuerpos monoclonales frente a TNF α supusieron un gran avance en el control

de la enfermedad inflamatoria intestinal. En el ámbito de las patologías neurológicas, la esclerosis múltiple es, quizás, la más representativa de aquellas que cursan con alteración del sistema inmune. En este caso, las dianas de los anticuerpos monoclonales desarrollados han sido más bien celulares que de factores solubles, tal es el caso del **natalizumab** cuya diana es la subunidad $\alpha 4$ de las integrinas $\alpha 4\beta 1$ y $\alpha 4\beta 7$ presentes en leucocitos mononucleares u otros anticuerpos desarrollados frente a epítomos presentes en distintos subtipos de linfocitarios. Destacar, asimismo, la introducción muy reciente de anticuerpos monoclonales para el tratamiento profiláctico de la migraña (2018-2020), en este caso, todos presentan como diana terapéutica el “péptido relacionado con el gen de la calcitonina” (CGRP). En este campo de las patologías neurológicas, en junio de este mismo año, la FDA aprobó la comercialización de **aducanumab** en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, expertos independientes han indicado que los datos presentados por la compañía fabricante no aportan suficiente evidencia de su eficacia. Otra de las enfermedades autoinmunes clásicas, es el asma. Si bien normalmente su terapéutica se basa en el uso de glucocorticoides inhalados junto con broncodilatadores, en ocasiones es necesaria la introducción de un fármaco adicional cuando la patología es incontrolable. Es en estas circunstancias es cuando los anticuerpos monoclonales frente a inmunoglobulinas E o la neutralización de las citocinas IL-4, IL-5 o IL-13, tiene sentido. Por último, la introducción de anticuerpos anti-plaquetarios ha mejorado el control de los fenómenos trombóticos y, en el caso de la hipercolesterolemia familiar, la terapia con anticuerpos frente a PCSK9 no solo ha permitido controlar los niveles de LDL-colesterol, sino también la inflamación sistémica de bajo grado y la disfunción endotelial asociada a este desorden metabólico que parece prevenir el desarrollo de complicaciones cardiovasculares.

En general, lo sorprendente de estas terapias es que la depleción de unas células o la inactivación de una sola molécula, permita controlar patologías tan complejas. Es más, si uno de estos agentes biológicos no es efectivo, otros alternativos, incluso frente a la misma diana terapéutica, pueden ser efectivos, lo que amplía el arsenal terapéutico actual.

Finalizar indicando que, el campo de la inmunofarmacología y del desarrollo bio-tecnológico de fármacos biológicos es inmenso y ofre-

cerá nuevas opciones terapéuticas para las necesidades médicas aun insatisfechas.

Como decíamos al inicio, la recepción de nuevos académicos son eventos muy satisfactorios para la Academia, pero va a ser el valor científico y humano, del que cada Académico es portador, lo que verdaderamente resulta enriquecedor para esta Corporación.

En este caso, la llegada de la Dra. María Jesús Sanz Ferrando, estoy convencido de que así será, y no defraudará lo que de ella se espera.

Bienvenida a la Academia.

He dicho



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

SOLEMNE SESIÓN DE RECEPCIÓN
COMO ACADÉMICA DE HONOR
DE LA EXCMA. SRA. DRA.
D^{ÑA}. ANA MARÍA PASCUAL-LEONE PASCUAL



PALABRAS DE SALUDO Y BIENVENIDA
DEL EXCMO. SR. D. FERNANDO RIUS ALARCÓ,
PRESIDENTE DE LA ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

Excmo. Sr. Dr. D. Álvaro Pascual-Leone García

Excmos. e Ilmos. Sras., Sres. Académicos

Ilmas. Autoridades académicas y profesionales

Sras. y Sres.

Ante todo, excuso la asistencia del Presidente de la RANF, Excmo. Sr. D. Antonio Doadrio Villarejo, con quien hemos conversado hace unos minutos, que por motivos personales no ha podido acudir a este acto como era su deseo.

Quisiera en estas primeras palabras, transmitir en nombre de esta Corporación nuestro afectuoso recuerdo a la Excma. Sra. Dña. María Teresa Miras Portugal, que fuese Presidenta de la Real Academia Nacional de Farmacia, y que hace pocos días nos dejaba; nuestras condolencias a compañeros, amigos y familiares.

Esta Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana iniciaba su historia el 16 de enero del año 2019. Así, han pasado poco más de

dos años desde su creación. Lamentablemente, el día 5 de marzo del pasado año 2020 nos vimos obligados a cancelar, por los motivos ya conocidos, las actividades académicas, actos estos que fueron retomados el pasado 31 de marzo, no de la manera como nos hubiese gustado ni a la que estábamos acostumbrados.

Hoy, 7 de junio, de la forma y con las limitaciones que actualmente nos exigen las circunstancias, tenemos la satisfacción de proceder a la recepción como Académica de Honor de la Excma. Sra. Dra. Dña. Ana María Pascual-Leone Pascual.

Decía poco antes que esta A.F.C.V. veía la luz el 16 de enero de 2019, tras la solemne Sesión Inaugural llevada a cabo en este Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia, sede de la Academia. Días después repetíamos las correspondientes Sesiones Inaugurales en los Colegios Oficiales de Farmacéuticos de Castellón y Alicante, con los que también contamos como sede de esta Corporación que representa a la Comunitat Valenciana.

HOY DAMOS LA BIENVENIDA A LA PRIMERA ACADÉMICA DE HONOR QUE TIENE LA SATISFACCIÓN DE RECIBIR ESTA JOVEN ACADEMIA.

Tan solo un breve comentario previo al preceptivo DISCURSO DE PRESENTACIÓN de la nueva académica, discurso que pronunciará el Excmo. Sr. Dr. D. Rafael Sentandreu Ramón, Académico de Número de esta Corporación.

Nuestra nueva académica de Honor, la Excma. Sra. Dña. Ana María Pascual-Leone forma parte de una familia con una notable tradición farmacéutica y médica en la Comunitat Valenciana.

Su abuelo, D. Salvador Pascual, ejerció como farmacéutico en oficina de farmacia en la ciudad de Alicante.

Su padre, D. Juan Pascual-Leone Fornet, fue un prestigioso médico pediatra que desempeñó su carrera profesional en la ciudad de Valencia.

Su madre Dña. Josefina Pascual Devesa, continuó el camino de su padre, estudió Farmacia siendo **Premio extraordinario de Licenciatura** en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona; completaría sus estudios en el *Instituto Pasteur*, en donde realizó la Tesis Doctoral y trabajó algún tiempo; más tarde ejerció como farmacéutica en la provincia de Alicante. Fue la 2ª mujer que se colegió en el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Alicante (año 1926) siendo titular de una oficina de farmacia durante 49 años (desde 1927 a 1976).

Nuestra nueva académica tiene una hermana, Elena, que fue, digamos, la excepción en este ámbito, pues se dedicó a la Historia, de la que sería Catedrática.

Sus dos hermanos siguieron el camino de la medicina; Álvaro, brillante Profesor de Neurología, tuve la suerte de ser su alumno en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, falleció en el año 2016.

Su otro hermano Juan, médico también, se especializó en psiquiatría en Ginebra y actualmente reside en Toronto, Canadá, donde ejerció dicha especialidad; se encuentra ya retirado de la práctica psiquiátrica.

Y finalmente una mención especial a su sobrino, también valenciano, Álvaro, de quién es su madrina; reside en Boston desde 1997, es Catedrático de Neurología en la Escuela Médica de Harvard; casual y afortunadamente se encuentra ahora entre nosotros.

La Excm. Sra. Dña. Ana María Pascual-Leone, cursó sus estudios de Farmacia en Barcelona, licenciándose con premio extraordinario. Regresó a Valencia y se incorporó al Departamento de Bioquímica y Endocrinología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, realizando la Tesis Doctoral bajo la dirección del Profesor José María García-Blanco Oyarzábal, a la vez compartiendo la docencia y la investigación con colaboradores como Santiago Grisolia, Alberto Sols y José Viña Giner. Permaneció algunos años en Valencia, sin embargo, su futuro profesional estaba en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas en Madrid, allí acudió desde donde continuaba sintiéndose como una valenciana más.

Sin duda, el apellido Pascual-Leone responde a una tradición profesional y a un presente académico que ensalza a la Farmacia y a la Medicina en general, y en particular en la Comunitat Valenciana. Hoy, con la recepción de la Excm. Sra. Dña. Ana María Pascual-Leone, se engrandece sin duda esta recientemente creada corporación.

La Real Academia Nacional de Farmacia está representada oficialmente en este Solemne nombramiento a través del Excmo. Sr. D. Rafael Sentandreu Ramón, según correspondiente saluda emitido por el académico secretario de la misma, Excmo. Sr. D. Antonio Ramón Martínez Fernández.

El propio Dr. D. Rafael Sentandreu procederá al correspondiente DICURSO de PRESENTACIÓN de la nueva ACADÉMICA DE HONOR.

Muchas gracias

PALABRAS DE PRESENTACIÓN DEL EXCMO.

SR. D. RAFAEL SENTANDREU RAMÓN

ACADÉMICO DE NÚMERO DE LA ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

Excelentísimo Sr. Presidente

Excelentísimas e ilustrísimas Señoras y Señores Académicos.

Señoras y señores.

Amigas y amigos.

Hoy es un día especial para nuestra Academia dado que la Dra. Ana María Pascual Leone Investigadora Científica *ad honorem* del CSIC va a tomar posesión como Académica de Honor de nuestra Academia, de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana. Para mí también lo es porque he sido propuesto por el Excelentísimo Sr. Presidente para hacer su presentación, y lo agradezco con sinceridad, por considerarlo un privilegio y un honor derivado de ser la Dra. Pascual Leone y el que les habla compañeros y amigos en la Real Academia Nacional de Farmacia de Madrid. Cumpro con el privilegio de realizar su presen-

tación, que enfocaré, más allá de mi amistad y admiración hacia una erudita brillante, por el trabajo lúcido, ingenioso e imaginativo que ha desarrollado como investigadora.

Quiero que mis palabras cumplan con los brillos necesarios que debe tener una presentación de este nivel y que, según Bertold Brecht, son cinco: debo tener valor para exponerla, sagacidad para conocerla, arte para expresarla, juicio para darle eficacia y astucia para propagarla.

TRAYECTORIA PERSONAL

La Dra. Pascual Leone nació en Valencia en 1930 realizando sus estudios de bachillerato en el Instituto San Vicente Ferrer de nuestra capital en el año 1940, el primer año después de la guerra civil que asoló España entre 1937 y 1939. La Dra. destacó desde la iniciación de sus estudios no sólo por ser la más joven del curso sino por sus matrículas de honor anuales, y siempre conservó como un valor añadido importante el de haber atesorado hasta hoy excelentes relaciones de amistad con sus antiguas compañeras de Instituto.

Van a permitir ahora una pequeña digresión para comentar una curiosidad histórica sobre Instituto San Vicente Ferrer, y es que éste fue creado mediante decreto el 26 de agosto de 1933 con el nombre de Instituto Nacional de Segunda Enseñanza “Blasco Ibáñez”, creación que se enmarca en la época y obra educativa de la Segunda República. El fin de la guerra civil significó el comienzo de una nueva época para el Instituto que, por orden Ministerial del 20 de abril de 1939, pasó a llamarse Instituto Nacional de Enseñanza Media “San Vicente Ferrer”, convirtiéndose, por Orden del 5 de agosto del mismo año, en exclusivamente femenino.

Ana María conoció a Antonio, su marido, al final del Bachillerato, y como por sincronía ambos se presentaron al mismo Examen de Estado, examen que se debía aprobar para poder matricularse en la Univer-

sidad española. Nuestra Académica de Honor tenía 17 años y continuó con estudios en la Escuela Normal de Valencia, obteniendo el título de Maestra Nacional en 1948.

Quiero enfatizar que la Dra. Pascual-Leone procede de una familia de farmacéuticos, y que su abuelo materno lo fue con oficina de farmacia en la ciudad de Alicante. Después la titularidad de la Farmacia la tuvo su madre y ella estuvo destinada a continuar la tradición familiar como farmacéutica en Alicante. Por ello se traslada a Barcelona obteniendo en 1953 la licenciatura de Farmacia en aquella Universidad.

En aquella época, quiero recordar, solo existían en nuestro país cuatro facultades de Farmacia: las de las Universidades de Madrid, Barcelona, Granada y Santiago. Durante sus estudios en la Universidad de Barcelona obtuvo diversas matrículas de honor y finalmente el Premio Extraordinario de Licenciatura.

Una vez obtenida la licenciatura de Farmacia se encontró, como ocurre frecuentemente con las mentes más brillantes, ante una encrucijada, la de decidir el camino a seguir. Y ello porque no se ve claramente el paisaje que se encuentra al otro lado de la colina, y solo la decisión y valentía de Ana María fue elegir la avenida más difícil y la que finalmente resultó ser la más brillante, la de la investigación científica fundamental.

De regreso a nuestra ciudad se incorporó como Becaria del CSIC en el Patronato “Ramón y Cajal” y en el grupo de investigación del Prof. García Blanco, catedrático de Bioquímica en la Facultad de Medicina de nuestra Universidad. El Prof. García Blanco fue un Profesor destacado no solo por la calidad de su docencia sino sobre todo por ser un investigador excepcional formado científicamente en Alemania y en los EEUU, y en este último país específicamente en el *Instituto Rockefeller* de Nueva York, siendo coetáneo de otros catedráticos e investigadores como Severo Ochoa y Francisco Grande Covián

El Prof. García Blanco formó parte desde 1927 del grupo de docentes y científicos que, liderados por Juan Negrín, pusieron a la Fisiología española en lo más alto de la investigación internacional de la época. Después de la guerra civil, a partir de 1941 el Prof. García Blanco se incorporó a la Universidad de Valencia

El trabajo de investigación desarrollado por la Dra. Pascual Leone llevaba por título *"Regulación del glucógeno hepático en ratones"* y se desarrolló brillantemente. Comento una anécdota que nos demuestra el carácter tenaz y firme de nuestra Académica de Honor. Durante el desarrollo de su trabajo de investigación se produjo una epizootia en el animalario de la facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, por la que murieron todos los ratones con los que trabajaba. La anécdota fue que Ana María tuvo que desplazarse a la Universidad de Barcelona en la que había un animalario con ratones de la raza específica con la que trabajaba. Dra. Pascual Leone fue sola a Barcelona y volvió sola a Valencia con su pequeño gran tesoro en una jaula y en un tren de la época que los más mayores recordamos con horror. Podemos imaginarnos la sorpresa y, porque no, la admiración del resto de compañeros de trayecto cuando conocieron la razón de su viaje.

En 1953 se incorpora de nuevo como becaria del CSIC en el Patronato "Ramón y Cajal", pero ahora en Madrid para trabajar en el departamento de Bioquímica de la Facultad de Farmacia dirigido el Prof. Santos Ruiz. Su incorporación exigió la creación de un grupo de investigación nuevo ya que, hasta ese momento, todos miembros del Departamento trabajaban en Bioquímica Vegetal.

El tema de investigación elegido fue *"Metabolismo y Endocrinología Perinatal en el desarrollo de mamíferos"* que exigió el montaje de un animalario nuevo centrado específicamente en roedores. El trabajo de investigación se desarrolló con éxito, obteniendo en 1956 el título de Doctora en Farmacia con la calificación de **Sobresaliente Cum Laude** por la Universidad Complutense de Madrid. Posteriormente se traslada a París como becaria de la Fundación "Juan March" y del programa de "Cooperación Técnica" del Ministerio de Educación francés obteniendo en 1963 el Diploma de Estudios Superiores por la Sorbona con la calificación máxima.

En Francia trabaja en fisiología comparada con el Prof. Alfred Jost, uno de los padres de la endocrinología fetal. Su investigación *"Prevención de la subnormalidad"* tenía tanto aspectos básicos como una vertiente clínica importante entrándose en el estudio en fetos y en

neonatos en roedores, fundamentalmente, en rata.

En 1966 fue nombrada por concurso de méritos Ayudante Científico y en 1971 Investigador Científico del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). En 1985 obtiene una Ayuda del Comité Hispanonorteamericano para visitar el Laboratorio de la Dra. Timiras en la Universidad de Berkeley y el *Medical Center* en San Francisco.

En 1995 fue nombrada Investigadora Científica *ad honorem* por la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología y la Comisión de Área de Biomedicina del CSIC manteniéndose en activo hasta el año 2000. Como síntesis de su trayectoria personal recuerdo las palabras de Bertold Brecht en su Elogio a los Combatientes: *"Hay hombres que luchan un día y son buenos. Hay otros que luchan un año y son mejores. Hay quienes luchan muchos años y son muy buenos. Pero los hay que luchan toda la vida: esos son los imprescindibles"*.

INVESTIGACIÓN

Ha publicado un total de 80 trabajos en revista especializadas en Endocrinología y Metabolismo Perinatal. Desde el año 1980 publicó siempre en revistas internacionales de alto impacto como *Endocrinology*, *American Journal of Physiology* o en el *Journal of Neurochemistry*.

Dadas las dificultades para reseñar todos los artículos publicados permítanme que haga un pequeño resumen subrayando que su investigación se orientó siempre al estudio de los desequilibrios hormonales y a la malnutrición durante la gestación. También estudió los desequilibrios en la regulación del metabolismo de los carbohidratos, en la regulación del eje tiroideo y en la secreción de la insulina.

Otras de sus áreas de investigación fueron los nutrientes y su relación con los factores endocrinos. Debido al alto interés en la aplicación clínica de estos trabajos, la Dra. Pascual Leone mantuvo contactos con los profesionales del Hospital Niño Jesús de Madrid y colaboró en

un Proyecto de la Caja de Ahorros del Mediterráneo para delucidar y establecer el posible tratamiento de la anorexia nerviosa en humanos

Estos trabajos de investigación se completaron con la dirección de 10 tesis doctorales, todas ellas evaluadas con sobresaliente "*Cum Laude*" y una con premio extraordinario además de 13 Tesinas de licenciatura. Desde el punto de vista administrativo reseñar que participó, entre otros, en la creación del grupo de Bioquímica Perinatal de la Sociedad Española de Bioquímica

PROYECTOS FINANCIADOS

Obtuvo hasta el año 2000 en que se jubiló 12 proyectos de investigación financiados por la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología y por el Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social. Además, contó con proyectos de investigación financiados por acciones bilaterales en el marco de la Comunidad Europa (CE) y de acciones integradas del Ministerio de Educación y Ciencia a través de la Embajada de Francia y Comité conjunto hispano-norteamericano.

Además, y desde 1983 obtuvo proyectos bilaterales con Francia de forma continuada.

Finalmente comentar que en el programa Pasajes de la historia de la ciencia: "*Mujeres con ciencia*" de la emisora Radio San Vicente de Alicante que se emitió el 24 octubre 2015 estuvo dedicado exclusivamente a la obra de la Dra. Ana María Pascual-Leone.

ACADÉMICA DE LA RANF

La Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana debe, como institución joven, nutrirse de lecciones que nos ayuden a mejorarla como Institución, y por ello quiero resumir el magnífico trabajo realizado en la Real Academia Nacional de Farmacia de Madrid por la Dra. Pascual Leone. Ana María es miembro de la RANF desde hace unos veinte años, los primeros cinco como Académica Correspondiente, y posteriormente como Académica de Número, siendo su vicepresidenta en el 2007 y actualmente como Académica supernumeraria

Su discurso de ingreso el día 13 de diciembre del 2001 en la Real Academia Nacional de Farmacia llevó por título *“Visión endocrina actual de las interconexiones celulares: la familia de la insulina”*. Su compromiso con la Real Academia se inició incluso mucho antes de ser Académica Correspondiente y su actividad se centró tanto en las conferencias que pronunció como en las monografías que coordinó y publicó, como así mismo por la celebración de Tertulias y Mesas Redondas sobre diferentes temas

Como Uds. pueden comprender, es imposible relatar en un espacio de tiempo adecuado todas sus actividades, por lo que me centrare en las más significativas. Ya a partir de 1976 publicó varios trabajos en los anales de la RA y como ejemplo citare: *“Estudio de las variaciones de la insulina plasmática y proteínas cerebrales solubles en ratas neonatales normales y tiroxicósicas”*, Éste y otros trabajos recibieron reconocimientos significativos por el mundo científico como comentaré posteriormente.

A partir de ese año participó en cursos de doctorado en distintas universidades destacando el de *“Bioquímica Perinatal”* que se desarrolló en la Fundación Areces durante más de doce años. En el año 2005 coordinó la publicación de la monografía: *“Mecanismos moleculares y neuroendocrinos del balance energético: patologías”*. Y el título de su trabajo fue: *“Control neuroendocrino del balance energético: el adipocito secretor”*.

Un año después, en el 2006, publicó *“Desarrollo fetal y neonatal”*, en la monografía *“Procesos Epigenéticos: postformación y factores externos”* correspondiente a un curso desarrollado en el Instituto de España. En su trabajo se habla de la influencia de factores epigenéticos que modifican la expresión del genoma heredado que es el que, finalmente, rige el desarrollo del individuo.

El 17 de enero de 2008 leyó el discurso inaugural del curso en la Real Academia, que tituló *“Desarrollo de mamíferos a la luz de los conocimientos científicos actuales: su interés sanitario”*. Su contenido fue un recorrido por estudios que demuestran como los niños infradesarrollados para su edad de gestación presentan un riesgo importante para manifestar, en su vida adulta, las dolencias del síndrome metabólico como son: resistencia a la insulina, dislipemia, hipertensión o alteraciones cardiovasculares, patologías muy frecuentes en las sociedades actuales.

También en 2008 coordinó con el Prof. José María Medina, Académico de Número de la RANF la monografía titulada: *“Desarrollo perinatal: origen de patologías adultas”* siendo el título de su trabajo: *“Síndrome metabólico y desarrollo perinatal: alteraciones corticosuprarrenales”*. Todos estos trabajos demuestran que nuestra académica de honor siempre se ha interesado en conocer procesos relacionados en el control del apetito por el cerebro y la importancia en este proceso de hormonas como la insulina, como así mismo comprender el equilibrio energético como fundamento de la salud y del crecimiento en etapas perinatales.

Junto a esto ha sido también el conocimiento de los procesos epigenéticos durante el crecimiento de los mamíferos, ya que éstos están implicados en la programación de la salud adulta y que juegan un papel destacado en el establecimiento del axis endocrino hipotálamo-hipófisis-corteza suprarrenal que se programa, en humano, en periodos fetales

Quisiera destacar ahora que su trabajo en la Real Academia fue, una vez jubilada, motivado por su interés para establecer nexos de

unión con las generaciones de investigadores más jóvenes, dado a que el que se jubila se encuentra frecuentemente con su máxima capacidad creativa. En relación con esto, citar que en 2016 organizó una sesión titulada *"Educación –Investigación para el futuro: la Academia Joven de España"* y en la que participaron los seis españoles pertenecientes a la Academia Joven Mundial, creada en Berlín en 2010. Por último, coordinó en el 2017 una Mesa Redonda titulada *"Posible papel del microbioma en el eje cerebro/intestino"* en la que intervinieron además el que les habla y el Dr. Sebastián Cerdán, ambos Académicos de Número de la Real. En ella se expuso como el microbioma intestinal puede interactuar con el sistema cerebro/intestino que regula el balance energético.

RECONOCIMIENTOS

En 1966 se le concedió el título de **"Mejor labor científica del año"** por el Colegio de Farmacéuticos de Alicante en colaboración con la Universidad de Granada; en 1976 la Medalla de Plata de la "Academia International de Lutécia de Paris"; en 1978 el **Premio Alter** y en 1979 el **Premio Abelló** ambos de la RANF. En 1994 recibió el **Premio Nacional de Investigación Reina Sofía sobre Prevención de las Deficiencias** y en 2006, la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense le concedió su **Medalla de Oro** por su trabajo en su Instituto de Bioquímica.

EPILOGO

Como conclusión quisiera decirles que he hecho esta disertación basándome en la triple concurrencia que veía Aristóteles en su Ética a Nicómaco: valentía, justicia y prudencia. La Dra. Pascual Leone luce la característica de ser afable, sencilla, de fácil amistad y de gran generosidad, propiedades que nos confirman que estamos no solo ante una investigadora de talla especial, sino también ante una gran humanista.

En su caminar como científica la Dra. Pascual Leone ha encontrado muchos molinos de viento, molinos de viento que ha sabido derribar y que le han conducido a su situación actual como científica reconocida internacionalmente en su campo de trabajo. Estimo que hoy es ocasión de celebrar con solemnidad el que esta tribuna académica se enriquezca con una aportación tan valiosa. Excelentísima Señora Ana María Pascual Leone, sea usted bienvenida a esta su casa, la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana.

He dicho.

PALABRAS DE LA EXCMA. SRA. DRA.
DÑA. ANA MARÍA PASCUAL-LEONE PASCUAL
EN LA SESIÓN CORRESPONDIENTE A SU NOMBRAMIENTO
COMO ACADÉMICA DE HONOR DE LA
ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

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

Excmos. Señoras y Señores Académicos

Familiares y Amigos

Señoras y Señores.

Es para mí un honor y una gran satisfacción el que ustedes hayan decidido hacerme Académica de Honor, lo mismo que lo fue el Premio de Cultura “Lluís Guarnier” en 2017, que la Generalitat Valenciana otorgó a mi marido, también valenciano como yo y catedrático de Filosofía Moderna de la Universidad Autónoma de Madrid.

Nosotros nos fuimos a Madrid por razones académicas y allí hemos realizado todo nuestro trabajo permaneciendo por espacio de 50 años, cosa que agradecemos a la capital madrileña, pero sin dejar de sentirnos valencianos donde, además, reside toda nuestra familia.

Valencia ha estado siempre en el centro de nuestros anhelos y nuestra alma.

En primer lugar, quiero agradecer sinceramente al Excmo. Sr. D. Rafael Sentandreu, también Académico de Número en Madrid, y también al Excmo. Sr. Presidente Dr. Fernando Rius de esta Academia sus amables palabras de presentación. Y así mismo al Dr. Moreno Frigols, que fue quien me invito por primera vez a esta Academia, por haber ambos coincidido en Madrid en el homenaje a *Mme. Curie* que ofrecía la Academia de Nacional de Farmacia por el Centenario de su segundo Premio Nobel.

En aquel homenaje yo contaba mis vivencias en el Instituto del *Radium* de París, donde aquel año saqué un Diploma de Estudios Superiores en la Sorbona, y exponía porqué 30 años después de su muerte todo el mundo hablaba de *Mme Curie* en el Instituto del *Radium*. En aquella misma sesión el Dr. Moreno Frigols expuso, brillantemente, las aplicaciones del *Radium* en terapéutica clínica.

En mi vida profesional yo he sido siempre una neonatalista interesada por todas las cuestiones referentes al crecimiento en los mamíferos. Debido además a que, en mi etapa postdoctoral, trabajé finalmente en París más de tres años en el laboratorio del Dr. Alfred Jost, que es uno de los Padres de la endocrinología fetal reconocido internacionalmente.

Después de más de treinta años trabajando en mi investigación básica en dichas cuestiones, dentro del *Consejo Superior de Investigaciones Científicas*, opino que muchas de ellas y de los resultados obtenidos en estas investigaciones, deberían transferirse a las mujeres en cinta porque ello ayudaría mucho a que comprendieran la gran importancia, y responsabilidad que dicha unión feto-madre tiene, porque se está programando, de alguna manera, en periodo fetal, la salud futura del periodo adulto; cosa que comienzan a denunciar en sus trabajos científicos los investigadores del campo de la obstetricia.

Ya en el siglo XX, *Hans Selye* estableció, en 1936, que cuando un desequilibrio interno propiciado por una variación de PH, (un aumento

de temperatura, o bien alteraciones metabólicas que puedan amenazar incluso la supervivencia, así como también agentes externos como una tormenta, un cambio climático o algo o alguien que viene a agredirnos) en todos esos casos el organismo de los mamíferos reacciona para su supervivencia estableciendo lo que Selye llamo **“síndrome general de adaptación”** en el cual lo más significativo es la salida a plasma de corticoides.

Selye también estableció que se deprime el timo, se hipertrofia el axis corticosuprarrenal y algunas veces se tiene úlcera gástrica. Fue también este científico quien creó el término *stress*, que todos ustedes conocen y que luego adaptaron todos los idiomas.

Y hay que remarcar, además, que sus investigaciones movilizaron una cantidad enorme de investigación en el siglo XX. Y todo ello debería, sin duda, ser más divulgado, sobre todo a las futuras madres, como ya he dicho, cosa que empiezan a denunciar en sus trabajos científicos los investigadores del campo de la obstetricia.

Por haber dedicado mi vida a la investigación básica en biomedicina siempre en estos temas de desarrollo, yo les emplazo y les convoco a que, en otro momento, lo más cercano posible, convoquemos una charla que podría titularse *“Programación fetal de la salud adulta: axis HPA y allostasis”* ya que hoy demoraría innecesariamente este acto de mi entrada en esta Academia Valenciana, que además se ha venido retrasando más de un año, debida a la pandemia del coronavirus que aún padecemos.

Yo, como neonatalista y como investigador dentro del *Consejo Superior de Investigaciones Científicas*, me he interesado por todas las cuestiones referentes al crecimiento de los mamíferos.

Debido, además, a que en mi etapa posdoctoral trabajé, como les he dicho, en París, durante más de tres años en el laboratorio del Dr. Alfred Jost, reconocido internacionalmente como uno de los padres de la endocrinología fetal.

Pero hoy dejamos el tema científico para que no se prolongue

indebidamente esta sesión de presentación. Lo que sí que les quiero adelantar, después de mis más de 30 años haciendo investigación científica, es que, para hacer investigación básica hay que tener cierta imaginación y un poco de creatividad, y ello en la tierra valenciana existe, por ello cultivemos la ciencia básica en esta tierra lo mismo y con el mismo entusiasmo que siempre hemos cultivado la música o la pintura con muy buenos resultados.

Termino con un recuerdo de agradecimiento al Dr. José García-Blanco que me dirigió la Tesis Doctoral en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia.

**PALABRAS DE CLAUSURA DEL EXCMO. SR.
D. JOSE LUIS MORENO FRIGOLS**

ACADÉMICO DE NÚMERO DE LA ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

Muchas gracias, Señor Presidente por permitir que me una a la felicitación y a la alegría de la Academia en el acto de recepción de la Excma. Sra. Ana María Pascual- Leone.

Ella misma ha recordado nuestro primer encuentro. Fue en la Real Academia Nacional de Farmacia, en una sesión dedicada a la memoria de *Marie Curie*, una excelentísima científica. Lo que son las casualidades, características estas que también adornan a Ana María. Coincidimos, ella como presentadora de una semblanza de *Marie Curie* y yo, que tenía encomendada una conferencia sobre "*Propiedades Radiofarmacéuticas del Tecnecio*".

A mí el apellido Pascual-Leone me sonaba mucho. Me sonaba tanto como que el médico de mi familia durante mi infancia había sido Don Juan Pascual Leone, su padre. Yo, a Don Juan estaba acostumbrado a verlo en mi casa, pues venía por allí cada vez que alguien lo necesitaba. Hay una frase de mi madre que me dijo que "Don Juan estudió mucho con Jaime". Jaime era mi hermano, que tenía el síndrome

de Down, y falleció hace algún tiempo a la edad de 56 años, supervivencia totalmente inesperada durante su infancia. Nació en 1948, y es de suponer que en aquel entonces se sabía poco sobre el mencionado síndrome. La literatura debía ser escasa.

Las palabras de mi madre las interpreto pensando que Don Juan estuvo buscando y estudiando la bibliografía disponible para aplicarla en el tratamiento de mi hermano. A su vez, Ana María dijo que también le sonaba mi apellido, mi segundo apellido, Frigols, pues lo relacionaba con la farmacia de Germanías 11: Viuda de Frigols, que era mi abuela. Don Juan solía pasar por allí de camino hacia su casa, que estaba muy cerca, en la calle de Ruzafa, y como buen médico, entraba en la rebotica y hacía una *"charraeta"*, que decimos en valenciano.

Es decir, cada uno de nosotros conocía al otro a través de referencias familiares, pero no habíamos coincidido nunca. En aquella ocasión coincidimos, y el trato desde el primer momento fue fantástico. Poco tiempo después, nos pusimos en marcha para crear esta Academia que hoy tenemos. La idea partió de unos cuantos farmacéuticos que estábamos en otras Academias, fundamentalmente la Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana, pero también en la Nacional de Farmacia, que nos pusimos a realizar los trámites necesarios para su creación. Decíamos: "Si somos Académicos, Farmacéuticos y Valencianos cómo es que no existe la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana".

Este triple concepto encajaba perfectamente en Ana María, y así se lo dije en nuestro siguiente encuentro: —Ana María, en Valencia estamos haciendo esto, que parece hecho para tí, así que contamos contigo—. Me contestó: —Ay, sí, sí, muy bien, estupendo, me hace mucha ilusión—. Yo comprendo que a Ana María le haga ilusión, pero, si me lo permitís, diré que más ilusión todavía me hacía a mí, porque yo estaba en aquel momento peleando por sacar de la nada una Academia entre cuyos promotores había personas de indudable prestigio, pero el "fichaje" de Ana María habría sido algo sensacional.

Pues bien: ese “fichaje” se ha dado definitivamente hoy después de algunas vicisitudes. Y aquí la tenemos. Enhorabuena, Ana María por tu nombramiento y enhorabuena a la Academia por esta incorporación tan relevante, que a buen seguro supondrá una aportación decisiva en su nivel científico. Nada más.

Muchas gracias.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

LA APASIONANTE HISTORIA DEL MEDICAMENTO: NUEVOS RUMBOS

EXCMO. SR. DR. D. FRANCISCO ZARAGOZÁ GARCÍA

Leído en Valencia, 30 de septiembre 2021

DISCURSO DE INGRESO COMO ACADÉMICO DE HONOR

EXCMO. DR. D. FRANCISCO ZARAGOZÁ GARCÍA

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

Ilmo. Señores Académicos de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana

Excma. e Ilmos. autoridades académicas y profesionales

Distinguida Audiencia

Señoras y Señores.

Consideraciones previas en torno al medicamento:

- Vivimos más tiempo y con mejor calidad de vida, gracias a los medicamentos, entre otras cosas.
- El medicamento no es un bien de consumo, pero debe ser accesible.
- Medicamentos innovadores y hospital.
- Altos requerimientos: altos costes.

Un tema socio-sanitario

La innovación terapéutica: búsqueda de dianas

- Obtención de una molécula disruptiva.
- Obtención de fármacos con importante valor incremental.
 - Mayor actividad.
 - Distribución óptima.
 - Mayor adherencia.
 - Mejor perfil de toxicidad (seguridad).
 - Reducción de cirugía.
 - Reducción de hospitalización
- Búsqueda de nichos terapéuticos y/o necesidades no cubiertas

Cambios de paradigma: repercusiones

Hitos históricos relevantes

- La era de la antibioterapia.
- Tratamientos antituberculosos. Isoniazida y precio.
- Cambio de paradigma en psiquiatría Antipsicóticos. Remodelación de los hospitales psiquiátricos
- Introducción de los anti-H2 y los IBP en terapéutica: Anulación de la cirugía en úlcera péptica.
- La insuficiencia cardíaca, la cardiopatía isquémica y los dispositivos.

Algunos hechos más recientes

- Hepatitis C: La introducción de los inhibidores de la polimerasa de ARN del VHC (sofosbuvir y demás).
- Repercusión de alto impacto en la factura de la Seguridad Social.
- Pero: Resultados
 - Curación
 - No patologías concomitantes
 - No tratamientos añadidos
 - Se evitan trasplantes
 - Se evita hospitalización
- Actualmente la factura se ha reducido claramente

Otros hitos importantes

Tratamientos antitumorales

- Inhibidores de quinasas. Inmuno-oncología.
- Descubrimiento de proteínas PD-1 y su ligando PDL-1

Las terapias avanzadas

- Terapia génica/celular en LLA y LDCGB
- Fundamento: introducción de un receptor específico en los linfocitos T mediante reprogramación para que ataquen a las células tumorales.

Las CAR-T: una revolución terapéutica con complicaciones

LA HISTORIA DE EMILY WHITEHEAD

En 2010, a la niña de 5 años Emily Whitehead se le diagnostica Leucemia Linfoblástica Aguda, LLA en recaída, sin opciones terapéuticas.

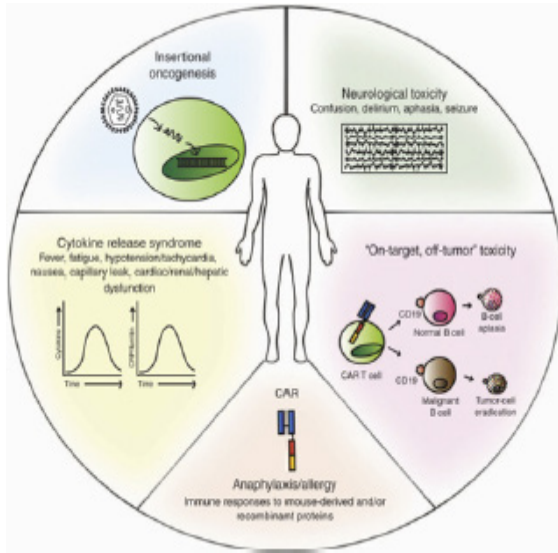
Incluida en ensayo clínico, recibe células T-CAR anti CD19, de la Universidad de Pennsylvania, la primera en haerlo. Como resultado, Emily es ahora una niña sana de 15 años, y su supervivencia ayudó a revitalizar una línea de investigación cercana al fallo.



Planteamientos previos en relación con la Terapia CAR-T

- ¿Qué receptor introduzco en el linfocito para incorporarle especificidad?
- ¿Qué presentan las células tumorales para que puedan ser atacadas?
- ¿Por qué la diana que se ha elegido es un CD-19?
- ¿Qué reacciones cabe esperar tras la reincorporación de los linfocitos modificados?
- ¿Qué tipo de tumores serían sensibles?
- ¿Cómo se tratan?
- ¿Dónde se realiza todo el proceso?
- ¿Tiempo de espera?
- ¿Perspectivas con nuevas dianas?
- ¿Cómo se maneja al paciente?
- ¿La curación es definitiva?
- ¿Se requerirá una nueva dosis?
- ¿Quién conoce e integra todo esto?

Efectos adversos potenciales



Síndrome de liberación de citoquinas

- Nivel de ferritina y PCR

Toxicidad neurológica:

- Encefalopatía, síndrome confusional o delirium

Aplasia de células B e hipogammaglobulinemia

- Tratable con Ig intravenosa
- No infecciones frecuentes o graves

Síndrome de lisis tumoral

- Reversible y manejable

Toxicidad infusional insignificante

Oncogénesis insercional

Síndrome de liberación de citoquinas

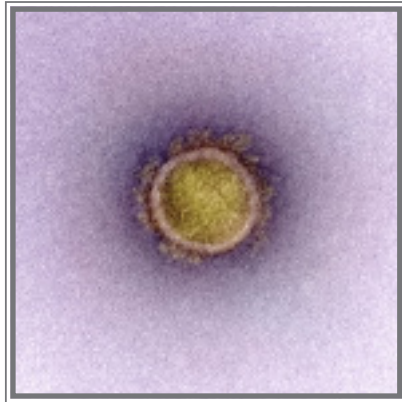
Activación de las células T -->↑ de la producción de citoquinas

- IFN γ (↓), IL-2, IL-6 (↑ ↑), IL-8, IL-10, TNF
- PCR (↑)
- Cuadro clínico: Fiebre alta persistente, taquicardia, hipotensión, mialgia, fatiga, náuseas, disnea, hipoxia, estado mental alterado, convulsiones, etc.
- Síndrome de activación de macrófagos
- Hiperbilirrubinemia
- Trastornos de la coagulación
- Responde a corticoides.
- Ferritina (↑)
- ↓ células T

Tratamiento: Tocilizumab, siltuximab (anti IL-6)

Irrupción de la COVID-19

- Síntomas iniciales.
- Fases de la enfermedad.
- Alta mortalidad en la 2ª fase.
- Síndrome de liberación de citoquinas.
- Paralelismo con los síntomas de la diapositiva anterior: efectos calcados.
- ¿Posible tratamiento --> **Fármacos anti-IL6**



Tratamientos anti-COVID

- Lista de medicamentos esenciales.
- Consideraciones sobre algunos tratamientos fallidos.
 - Cloroquina
 - Colchicina
 - Ivermectina
 - Antivíricos
- Tratamientos directos.
- Inmunosupresores inespecíficos: CORTICOIDES
- Fármacos anti-IL-6
 - Siltuximab
 - Tocilizumab
 - Sarilumab



Vacunas anti-COVID-19

- La tecnología del ARNm.
 - Pfizer-BioNTech: Katalin Karikó, D. Weissman
 - Moderna: Juan Andrés.
- Estabilidad para el ARNm.
 - Cubierta lipídica. Una vez más, la Farmacia Galénica.
 - Garantía de ausencia de antigenicidad: cambio de uridina por otro nucleósido.
 - El ARNm administrado ya no es atacado por el sistema inmune.
- El ARNm ya puede llevar las “instrucciones de montaje” de una proteína del coronavirus (S).

¿Hacia dónde vamos con esta metodología?

- Vacunas contra “el cáncer”
- Vacunas antimaláricas
- Enfermedades autoinmunes
 - Diabetes
 - Crohn, Artritis reumatoide
 - Esclerosis múltiple
 - Etc.

Se impone un cambio en los programas de Farmacología



COLABORAN

