

LO QUE DEBES SABER SOBRE
MEDICAMENTOS Y SALUD

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA INDUSTRIAL Y GALÉNICA (SEFIG)

LO QUE DEBES SABER SOBRE **MEDICAMENTOS** Y **SALUD**



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA INDUSTRIAL Y GALÉNICA (SEFIG)



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE FARMACIA INDUSTRIAL Y GALÉNICA

UNIVERSO
de LETRAS

Lo que debes saber sobre medicamentos y salud

Sociedad Española de Farmacia Industrial
y Galénica (SEFIG)

Lo que debes saber sobre medicamentos y salud

Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica (SEFIG)

Esta obra ha sido publicada por su autor a través del servicio de autopublicación de EDITORIAL PLANETA, S.A.U. para su distribución y puesta a disposición del público bajo la marca editorial Universo de Letras por lo que el autor asume toda la responsabilidad por los contenidos incluidos en la misma.

No se permite la reproducción total o parcial de este libro, ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, sea éste electrónico, mecánico, por fotocopia, por grabación u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito del autor. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (Art. 270 y siguientes del Código Penal).

© Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica (SEFIG), 2022

Editores: Marta González Álvarez y Antonio María Rabasco Álvarez

Diseño de la cubierta: Equipo de diseño de Universo de Letras

Imagen de cubierta: ©Shutterstock.com

www.universodeletras.com

Primera edición: 2022

ISBN: 9788419389770

ISBN eBook: 9788419137906

*A todos los miembros de la Sociedad Española
de Farmacia Industrial y Galénica*

Índice

Prólogo	11
Sinopsis.....	13
Preparados a partir del Cannabis, ¿drogas de abuso o medicamentos?.....	15
Bases neurobiológicas de la adicción a opioides.....	25
Adicción a las drogas: perspectiva neurocientífica.....	33
La importancia de mantener una buena hidratación	57
Los efectos del sol.....	69
Alteraciones dermatológicas causadas por las medidas preventivas frente a Covid-19.....	77
Conozca el interior de sus cremas.....	95
Prevención de los efectos nocivos de la radiación ultravioleta.....	105
Nutracéuticos para cuidar la piel.....	115
Seguridad en cosmética: cosmética natural e ingredientes controvertidos	129
Los piojos, una plaga milenaria.....	141
Tuberculosis infantil.....	149
Atención farmacéutica en el paciente mayor	159

¿Conservamos bien los medicamentos?: Pautas para su correcto almacenamiento.....	169
Medicamentos genéricos ¿iguales a la marca de referencia?.....	181
Administración de medicamentos por vía pulmonar: manejo de inhaladores.....	191
Medicamentos biológicos	209
Consideraciones a tener en cuenta en la administración de medicamentos en niños	223
¿Cómo se deben tomar los medicamentos, con o sin alimentos?...	231
Medicamentos vía oral: ¿con qué volumen de agua se deben administrar?.....	247
¿Influyen los alimentos en el efecto de los medicamentos?	257
Formulación magistral en el paciente pediátrico.....	271
Herramientas para aumentar el cumplimiento terapéutico	281
Antibióticos y farmacorresistencia	291
Recomendaciones básicas sobre la administración de comprimidos orales.....	303
Administración de probióticos en el tratamiento de afecciones cutáneas	313
Interacciones entre alimentos y medicamentos: optimizar el tratamiento farmacológico.....	325
Adherencia terapéutica y la utilidad del sistema personalizado de dosificación (SPD).....	335
Abordaje multidisciplinar de las cefaleas	345
Medicamentos de uso humano: medicamentos clásicos, medicamentos biológicos y medicamentos biosimilares. ¿Qué tenemos que saber?	355
¿Un inofensivo tatuaje o la eterna lucha de nuestro sistema inmune?.....	369
¿Vapear es más sano que fumar?.....	377

Algunas variables que afectan a la evolución de la patología producida por la Covid-19	387
Servicios que se ofrecen en farmacia comunitaria.....	397
Vacunas Covid-19	407
Formas sólidas de administración oral para pediatría utilizando procedimientos de moldeado	419

Prólogo

No cabe duda de la necesidad de generar más información divulgativa y mejor comunicación para la sociedad en su conjunto, sobre el trascendente papel a nivel mundial de los medicamentos, de las tecnologías sanitarias y los demás productos de salud.

No me refiero a la imprescindible, rigurosa, e incluso exhaustiva información que proporcionan los prospectos de los mismos.

Me refiero a la información que necesita la sociedad para que se pueda valorar en su justa medida lo que nos aportan los medicamentos, su impacto en nuestra salud, nuestra calidad y cantidad de vida y en la mejora de nuestro estado del bienestar.

Para ello, se deben reforzar los mensajes veraces a través de campañas institucionales en colegios, en medios de comunicación generalistas, en internet, redes sociales, etc., que aseguren que llegan y calan en la sociedad; mensajes sobre el uso seguro, responsable y eficiente de los medicamentos y otros productos relacionados con la Salud.

También, es necesario enfocar la importante misión de los farmacéuticos que trabajan en los sistemas de salud a nivel mundial, tanto en la sanidad pública como en la necesaria sanidad privada, pues son los expertos en el medicamento y lo hacen en constante formación

continuada en un sector muy vivo, ágil y en constante transformación como es el sector Salud.

Por todo ello, aplaudo iniciativas como esta publicación:

“Lo que debes saber sobre medicamentos y salud “de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica (SEFIG).

Agradezco la gran labor de sus responsables por su labor divulgativa, y a los autores de los artículos de esta publicación por compartir sus interesantes avances en el campo farmacéutico, pues con ello, dan visibilidad a la gran labor de la Farmacia en la investigación, la industria, la educación, la administración, y la farmacia clínica.

En definitiva, gracias a todos los que están trabajando al servicio de lo que nos debe verdaderamente importar: el Paciente y la Sociedad.

Muchas gracias.

Carmen Peña
Presidenta de Honor de la Federación
Internacional Farmacéutica - FIP.

Sinopsis

La salud es un problema que nos preocupa a todos y todo lo relacionado con ella. Muchas veces nos preguntamos si debemos o no tomar determinados medicamentos, qué pasa si nos lo tomamos con el desayuno en vez de con agua o qué pasa si nos hemos olvidado de tomar una dosis. Esta preocupación aumenta exponencialmente si tenemos que administrar medicamentos a nuestros hijos. Los anuncios publicitarios, las redes sociales y los blogs de los/as influencers nos bombardean con temas de actualidad relacionados con la salud también, como los problemas del sol, la necesidad de utilizar protectores solares, la conveniencia de utilizar cremas, la posibilidad de hacer nosotros mismos esas cremas..., y no sabemos lo que hay de verdad en todo ello. Recientemente, nos hemos estado preguntando sobre la COVID-19, la conveniencia de vacunarnos con las diferentes vacunas, la composición y seguridad de estas y muchísimas cosas más. Desde la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica, somos conscientes de todas estas cuestiones que preocupan a la sociedad y creemos que debemos dar respuesta. En esta obra escrita por profesores de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de universidades de toda España, se intenta dar respuesta con lenguaje claro a estas preocupaciones y muchas más con el fin de difundir la educación

básica sobre los medicamentos, los cosméticos y la salud. Además de ello, nos gustaría dar a conocer al lector la función del farmacéutico y las posibilidades que ofrece este colectivo sobre asesoramiento y acompañamiento al paciente, así como ayuda en el control de muchas patologías y disfunciones.

Preparados a partir del Cannabis, ¿drogas de abuso o medicamentos?

ANA ISABEL FRAGUAS SÁNCHEZ, CRISTINA MARTÍN SABROSO,
ANA ISABEL TORRES SUÁREZ, JUAN APARICIO BLANCO
*Departamento de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria,
Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.
Instituto Universitario de Farmacia Industrial,
Universidad Complutense de Madrid.*

En los últimos años, la planta del cannabis, conocida científicamente como *Cannabis sativa L.*, ha suscitado un gran interés desde el punto de vista medicinal y ha generado un debate mundial sobre la regularización/legalización de su uso, ya que, a pesar de su potencial terapéutico, constituye una de las drogas de abuso más consumidas en la actualidad, especialmente por adolescentes y adultos jóvenes.

Por un lado, desde el punto de vista recreacional, actualmente la comercialización del cannabis es ilegal en la casi totalidad de los países, incluido España, debido a los fuertes efectos adversos psicoactivos que produce, tales como euforia, paranoia, y psicosis. Un

estudio reciente del Observatorio Español de las Drogas indicó que más del 45 % de los adolescentes de 17 o 18 años habían consumido cannabis alguna vez en la vida [1]. Esto supone un importante problema de salud, ya que el consumo no pautado de cannabis se ha relacionado con importantes alteraciones cognitivas, respiratorias y de conducta en este grupo poblacional. Los resultados del estudio han demostrado que el consumo crónico de cannabis interfiere en el desarrollo cerebral de los adolescentes y disminuye su memoria, rendimiento y capacidad para controlar los impulsos. Además, se ha relacionado con una mayor predisposición al consumo de otras drogas de abuso, tales como la cocaína. Por último, sumándole el hecho de que esta droga se consume principalmente en forma de cigarrillos, se ha relacionado con una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de pulmón y otras patologías respiratorias graves [2-4].

Por otro lado, la planta del cannabis presenta un importante efecto terapéutico en una gran variedad de patologías. Se ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la epilepsia, esclerosis múltiple, vómitos y náuseas provocados por los tratamientos quimioterápicos en los pacientes oncológicos y como estimulante del apetito para contrarrestar la pérdida de peso asociada a determinadas enfermedades crónicas, como el cáncer o el sida [5, 6]. De hecho, numerosos preparados del cannabis están ya disponibles y aprobados para su uso medicinal en diferentes países.

En este artículo se describen los diferentes beneficios terapéuticos del cannabis y los compuestos responsables de los mismos, los preparados que están actualmente disponibles y los riesgos asociados a su uso.

Los cannabinoides: los compuestos activos del cannabis

Los cannabinoides son los ingredientes activos del cannabis. Son los principales responsables de los efectos psicoactivos nocivos y de los efectos medicinales de esta planta. Hasta ahora se han identificado más de 110 cannabinoides diferentes, de los cuales el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) son los cannabinoides mayoritarios. Otros cannabinoides minoritarios son el cannabinol, el cannabigerol, la cannabidivarina y el delta-8-tetrahidrocannabinol [6, 7].

El THC es el cannabinoide más abundante presente en la planta del cannabis y el principal responsable de los efectos psicoactivos nocivos de la misma. Aunque otros cannabinoides minoritarios también presentan estos efectos, su baja proporción y menor potencia hacen del THC el principal causante de estos. La adicción al cannabis también se ha atribuido a este cannabinoide. Desde el punto de vista medicinal, el THC presenta, entre otras propiedades, un efecto analgésico, antiemético, antiespasmódico, estimulador del apetito, antiinflamatorio y antitumoral [6, 8].

El CBD, a diferencia del THC, no posee efectos adversos psicoactivos, considerándose seguro a este nivel. De hecho, el CBD ayuda a contrarrestar los efectos nocivos psicoactivos del THC. Por ello, cabe destacar que el uso de preparados que contienen ambos cannabinoides, CBD y THC resultan realmente interesantes, ya que presentan un menor potencial para generar efectos psicoactivos nocivos que los preparados que contienen únicamente THC. Los preparados que contienen CBD y carecen de THC son totalmente seguros desde el punto de vista de efectos psicoactivos nocivos. En cuanto a sus propiedades medicinales, el CBD, tiene un efecto ansiolítico, relajante, anticonvulsivante, neuroprotector, antiinflamatorio y antitumoral [9].

Uso medicinal del cannabis

Debido a todas estas propiedades terapéuticas del CBD y el THC, el cannabis puede resultar de utilidad en el tratamiento de diversas patologías. En la Figura 1 se indican las diferentes y potenciales aplicaciones medicinales del cannabis que se han evaluado desde el punto de vista científico.

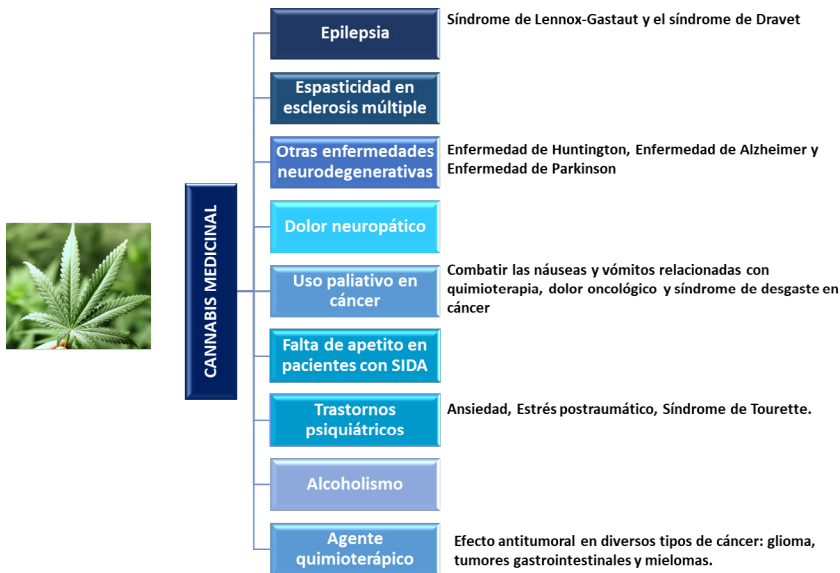


Figura 1 Usos potenciales del cannabis y los cannabinoides en medicina. Fuente: elaboración propia.

Actualmente, existen numerosos preparados y formulaciones de cannabis disponibles para un uso controlado desde el punto de vista medicinal en numerosos países, tales como Canadá, algunos estados de Estados Unidos (California y Washington), Australia, Israel y diversos países de la Unión Europea como Italia, Alemania y Finlandia entre otros [10, 11]. En el caso de la Unión Europea, estas formulaciones de cannabis se diferencian entre:

- Medicamentos que contienen cannabinoides: han sido sometidos a ensayos clínicos y han recibido la autorización correspondiente por las autoridades reguladoras.
- Fórmulas magistrales o preparados de cannabis normalizados: tienen una composición definida y estandarizada de THC y CBD, pero no han sido sometidos a ensayos clínicos. Estos preparados están disponibles en forma de “flores secas de la planta del cannabis”, que se administran bien vaporizados o ingeridos como infusión o junto a alimentos; o en forma de aceites destinados a ser administrados por vía oral. En algunos países, como Alemania e Italia, son dispensados en las oficinas de farmacia.

En la Tabla 1 se muestran las formulaciones de cannabinoides que han recibido la autorización como medicamento por las diferentes agencias reguladoras y en la Tabla 2 ejemplos de diferentes preparados de cannabis normalizados que están disponibles para un uso medicinal.

Tabla 1. *Medicamentos con cannabinoides como ingrediente activo comercializados.*

	Syndros®	Marinol®	Canemes®/ Cesamet®	Epidiolex®	Sativex®
Canna- binoide activo	Dronabinol (THC sintético)		Nabilona (análogo sintético del THC)	CBD puro (extraído de la planta del Cannabis)	Nabiximols (extracto del cannabis que contiene THC y CBD)
Vías de adminis- tración	Oral (solución)	Oral (cápsulas)	Oral (cápsulas)	Oral (solución)	Sublingual (spray)

	Syndros®	Marinol®	Canemes®/ Cesamet®	Epidiolex®	Sativex®
Usos terapéuticos aprobados	Estimulante del apetito en pacientes con SIDA		Combatir náuseas y vómitos producidos por la quimioterapia	Síndromes epilépticos infantiles resistentes a los tratamientos convencionales	Espasticidad y dolor neuropático en pacientes con esclerosis múltiple
Países donde está aprobado	Estados Unidos	Estados Unidos, Canadá, Noruega, Reino Unido y Unión Europea ¹	Estados Unidos, Canadá, Noruega, Reino Unido y Unión Europea ²	Estados Unidos y Unión Europea	Canadá, México, Noruega, y Unión Europea ³

1 Comercializado o uso importado aprobado en: Dinamarca, Irlanda, España, Francia, Croacia, Polonia, Eslovenia y Suecia.

2 Comercializado o uso importado aprobado en: Dinamarca, Alemania, Irlanda, España, Croacia, Polonia, Eslovenia y Austria.

3 Comercializado o uso importado aprobado en: Dinamarca, Alemania, Irlanda, España, Croacia, Polonia, Eslovenia, Austria, Bélgica, República Checa, Italia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Países Bajos, Portugal y Finlandia.

Tabla 2. Ejemplos de preparados normalizados de cannabis disponibles para uso médico en Europa y otros países.

	Tilray® (aceites y flores secas de cannabis)	Bedrocan®, Bedica®, Bediol®, Bedrolite® o Bedrobinol® (flores secas de cannabis)	Spectrum Therapeutics™ (flores secas de cannabis)
Contenido estandarizado en cannabinoides	25 % de THC y <1 % de CBD	13.5-22 % de THC y <1 % de CBD	8-20 % de THC y <0.7 % de CBD
	10 % de THC y 10 % de CBD	6.3 % de THC y 8 % de CBD (Bediol®)	4-9 % de THC y 7-11 % de CBD
	20 % de CBD y <1 % de THC	9 % de CBD y <1 % de THC (Bedrolite®)	11-14 % de CBD y <1 % de THC
			8 % de CBD y 8 % de THC
			9 % de CBD y 1 % de THC
Forma de administración	Vaporizado o ingerido como infusión o con alimentos		
Usos terapéuticos	Náuseas y vómitos en pacientes en tratamiento con quimioterapia, dolor, insomnio, estrés, ansiedad, espasticidad, estimulantes del apetito en pacientes con cáncer y/o SIDA.		
Países dónde están disponibles	Canadá, Nueva Zelanda, Australia, Estados Unidos, Europa, América Latina	Europa ⁴ , Australia	Canadá, Australia, Europa

En todos los casos, hay que mencionar que son medicamentos y preparados estandarizados de cannabis con cantidades conocidas y seguras de THC y CBD y que son utilizados, principalmente, para

⁴ Países europeos donde se permite el uso médico de estos preparados normalizados del cannabis: Alemania, Croacia, Dinamarca, Estonia, Finlandia, Italia, Noruega, Países Bajos, Polonia, Suecia.

el tratamiento de convulsiones epilépticas, espasticidad asociada a la esclerosis múltiple, como analgésicos en trastornos que cursan con dolor de origen neuropático, para combatir los síndromes de desgaste asociados al cáncer y el SIDA, para trastornos de ansiedad, tratamiento del estrés postraumático, y para disminuir las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia.

A pesar de todas estas aplicaciones medicinales del cannabis, no debemos olvidar que el cannabis es una de las principales drogas de abuso en todo el mundo y que el consumo no pautado de preparados no estandarizados supone un importante riesgo para la salud, ya que pueden tener un contenido en THC muy elevado con los importantes efectos psicoactivos nocivos para la salud que caracterizan a este cannabinoide junto a su potencial de generar adicción y dependencia [12]. Este es uno de los principales problemas y motivos por el que el uso medicinal del cannabis debe ser estrictamente controlado y regulado por las autoridades sanitarias. Además, hay que mencionar que existen diversos preparados de cannabis que se comercializan como complementos alimenticios o productos cosméticos enriquecidos con CBD (deben contener un porcentaje de THC inferior al 0,2 %), tales como aceites, extractos y preparados semisólidos. A pesar de que estos preparados se pueden comercializar, no han sido sometidos a un control que garantice su utilidad desde el punto de vista terapéutico, ya que las dosis que contienen de CBD pueden no ser eficaces.

Efectos secundarios del cannabis medicinal

Por último, hay que mencionar que, aunque los medicamentos y preparados estandarizados de cannabis de uso medicinal disponibles son seguros, hay ciertos efectos adversos no psicoactivos que se pueden producir y deben tenerse en cuenta, y que se relacionan tanto con el CBD como con THC. Los efectos adversos más comunes relaciona-

dos con estos preparados son alteraciones gastrointestinales, sedación, sensación de boca seca, somnolencia, mareos y cansancio.

Conclusiones

Por tanto, se puede decir que el cannabis presenta un importante potencial terapéutico en el tratamiento de diversas patologías, pero su uso debe realizarse de manera controlada y supervisada desde el punto de vista médico, y utilizando los medicamentos o preparados perfectamente estandarizados debido al alto riesgo de los efectos psicoactivos nocivos que presentan preparados que no están estandarizados y que no contienen las cantidades de cannabinoides adecuadas.

Referencias bibliográficas

1. Brime B, León LM, Llorens M, Molina M, Sánchez E, Tortajada S. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA) y Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD). Estadísticas 2020 Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Ministerio de Sanidad (Centro de Publicaciones) y Secretaría general de sanidad (Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas); 2020: 64-74.
2. Cohen K, Weizman A, Weinstein A. Positive and Negative Effects of Cannabis and Cannabinoids on Health. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(5):1139-47.
3. Hall W et al., Public health implications of legalising the production and sale of cannabis for medicinal and recreational use. *Lancet.* 2019;394(10208):1580-90.
4. Alverat G. Consideraciones en cuanto al uso medicinal y recreacional de la marihuana y sus efectos sobre el pulmón. *Rev Chil Enferm Respir.* 2015;31:160-9.

5. Amin MR, Ali DW. Pharmacology of Medical Cannabis. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1162:151-65.
6. Fraguas-Sánchez AI, Torres-Suárez AI. Medical Use of Cannabinoids. *Drugs.* 2018;78(16):1665-703.
7. Klumpers LE, Thacker DL. A Brief Background on Cannabis: From Plant to Medical Indications. *J AOAC Int.* 2019;102(2):412-20.
8. Sheikh NK, Dua A. *Cannabinoids.* StatPearls Publishing. 2021
9. Huestis MA et al., Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol.* 2019;17(10):974-89.
10. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. *Uso médico del cannabis y los cannabinoides: preguntas y respuestas para la elaboración de políticas*, 2019, Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, Luxemburgo.
11. Sixto-Costoya A, Bueno-Cañigral FJ. *El consumo recreativo de cannabis y su legalización: una foto fija para una realidad cambiante.* Centro de documentación sobre drogodependencias y otros trastornos adictivos Dr. Emilio Bogani Miquel Cendoc Bogani; 2019.
12. Bonnet U, Preuss UW. The cannabis withdrawal syndrome: current insights. *Subst Abuse Rehabil.* 2017;8:9-37.

Bases neurobiológicas de la adicción a opioides

MARÍA RUÍZ GONZÁLEZ, ALBERTO CÁNOVAS CABANES, JAVIER TERUEL FERNÁNDEZ, MARÍA LUISA LAORDEN CARRASCO, JAVIER NAVARRO ZARAGOZA, PILAR ALMELA ROJO
*Departamento de Farmacología.
Facultad de Medicina. Universidad de Murcia*

El informe europeo sobre drogas de 2020, estima que, en el año 2018, 1,3 millones de habitantes de la Unión Europea consumían opioides. Tras el cannabis y la cocaína, la heroína fue la tercera sustancia más frecuente en la atención por toxicidad aguda relacionadas con las drogas. Sin embargo, cabe destacar que el número de consumidores de heroína por primera vez se ha reducido a más de la mitad desde el nivel máximo observado en 2007. Sin embargo, la prescripción de opioides tales como morfina, oxycodona o fentanilo, administrados para el tratamiento de ciertos tipos del dolor tanto agudo como crónico, ha aumentado de forma significativa en los últimos años. Desde el año 2010 la prescripción de fármacos opioides en receta oficial se ha disparado un 80 %, pasando de 10 dosis diarias por cada mil habitantes en ese año, a las 18,7 de la actualidad. El fentanilo es la sustancia que

más incógnitas genera por diferentes razones. La prescripción de fentanilo de liberación inmediata (FLI) para el tratamiento del dolor ha crecido de forma muy significativa. La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió en febrero de 2018 una alerta sobre el incremento del consumo de FLI para indicaciones no autorizadas con mayor riesgo de que se produzca abuso y dependencia. Además, el fentanilo puede utilizarse como una droga recreativa y se ha detectado su presencia como adulterante de drogas como la heroína, cocaína u otras sustancias.

Por otra parte, es importante destacar que la pandemia por coronavirus 2019 (COVID-19) ha aumentado de forma considerable el consumo de opioides, ya que el estrés psicológico vivido y el confinamiento, exacerbaban el dolor y generan una mayor necesidad de consumir opioides o de utilizarlos para otras patologías [1]. Todo ello ha provocado una serie de desórdenes que en muchos casos han evolucionado hacia un proceso adictivo [2].

Farmacología de los opioides

Los opioides son un grupo de fármacos estructuralmente relacionados con los alcaloides naturales extraídos del opio, procedente de la resina de la adormidera (*Papaver somniferum*). En el año 1973 se describieron por primera vez los receptores opioides (RO) y posteriormente, en el año 1975, la existencia de un sistema opioide endógeno, cuyos componentes se unían a los RO para producir, entre otros efectos, analgesia. El sistema opioide endógeno es un sistema innato para aliviar el dolor que constantemente está haciendo ajustes entre el dolor y la recompensa en diferentes áreas del cerebro. Actualmente no podemos manipular este sistema opioide endógeno por lo que en clínica se utilizan los opioides exógenos como la morfina, fentanilo, oxicodona, codeína, petidina o tramadol, que son fármacos agonistas que se unen a los RO produciendo analgesia. Los opioides se utilizan para el tratamiento del dolor agudo y crónico (oncológi-

co y no oncológico). El principal objetivo del uso de opioides en el tratamiento del dolor es aliviar o hacer desaparecer el dolor, mejorando la calidad de vida de los pacientes [3]. Junto con la analgesia, los opioides producen otros efectos tales como estreñimiento, depresión respiratoria, tolerancia y dependencia. La tolerancia a opioides se define como una reducción del efecto tras la administración prolongada de los mismos dando como resultado una disminución de la analgesia. La dependencia física es una adaptación fisiológica debido a la presencia continua de opioides en el organismo, pudiendo generar el síndrome de abstinencia tras la retirada brusca del tratamiento, la disminución de la dosis o la administración de un antagonista opioide, fármaco que impide la unión del agonista opioide a su receptor. La dependencia psicológica se caracteriza por el deseo irrefrenable de consumir la droga o *craving*. Todas las drogas, incluidos los opioides, producen dependencia psicológica, mientras que el síndrome de abstinencia será más o menos florido dependiendo del tipo de droga. Los derivados del LSD producen un síndrome de abstinencia leve, mientras que el alcohol induce un síndrome de abstinencia muy florido.

Se puede definir la adicción como una enfermedad neurológica crónica, recidivante, caracterizada por el deseo irresistible de consumir la droga, el uso fuera de control y compulsivo de esta, y su consumo continuado a pesar de las consecuencias perjudiciales que produce. Los opioides son altamente adictivos y se perpetua su consumo por los reforzantes positivos (placer) y negativos (efectos aversivos durante la abstinencia). A los reforzantes positivos y negativos tenemos que sumarles las recaídas tras largos periodos sin consumir la droga. Las recaídas son frecuentes y pueden aparecer después de años de abstinencia, siendo este el principal problema al que se enfrentan los pacientes adictos a opioides.

Mecanismos neurobiológicos implicados en la adicción a opioides

La adicción a opioides es un proceso complejo en el que intervienen diferentes estructuras cerebrales conectadas entre sí y diferentes neurotransmisores. Son muchas las teorías existentes, siendo las más importantes las que engloban al sistema de recompensa y al sistema anti-recompensa.

Sistema de recompensa

El efecto gratificante de diversas sustancias adictivas, entre la que se incluyen los opioides, está asociado a la activación del sistema de recompensa. Este sistema permite que asociemos ciertas situaciones a una sensación de placer. De este modo, a partir de esos aprendizajes tenderemos a intentar que en el futuro las situaciones que han generado placer vuelvan a producirse; en cambio, si la acción es desagradable, pretenderemos evitarla. Principalmente, este sistema tiene una función adaptativa, ya que genera placer en el individuo cuando este realiza actividades relacionadas con la supervivencia, tales como comer alimentos deliciosos o mantener relaciones sexuales; aunque también actúa frente a otras acciones gratificantes como jugar a videojuegos, ir de compras o hacer deporte. Todas estas vivencias placenteras se graban en nuestro sistema de recompensa y, cada vez que las repetimos, volvemos a sentir placer. Estos placeres naturales activan los sistemas de recompensa, lo que produce una liberación de dopamina (DA), neurotransmisor ligado al placer, en determinadas estructuras conectadas entre sí, entre las cuales destacan fundamentalmente el área tegmental ventral (ATV), el núcleo accumbens (NAc) y la corteza prefrontal (CPF). Estas estructuras forman parte de las vías mesolímbicas (relacionadas con las emociones) y mesocorticales (relacionadas con la capacidad de decidir). La DA se sintetiza en el ATV y se libera en el NAc y en la CPF. Las drogas actúan de forma similar, produ-

ciendo una gran liberación de DA en el NAc (figura 1). La diferencia fundamental entre los placeres naturales y las drogas es que las segundas estimulan de forma excesiva este sistema de recompensa y liberan grandes cantidades de DA. Por tanto, a un adicto, los placeres naturales no le dicen nada, ya que su cerebro está acostumbrado a cantidades mucho mayores de DA, y solo se activará este sistema al consumir una dosis de la droga.

El sistema de recompensa también influye sobre la memoria y el aprendizaje, ya que el individuo recuerda y repite las acciones que le generan placer, y evita aquellas que le producen una sensación desagradable.

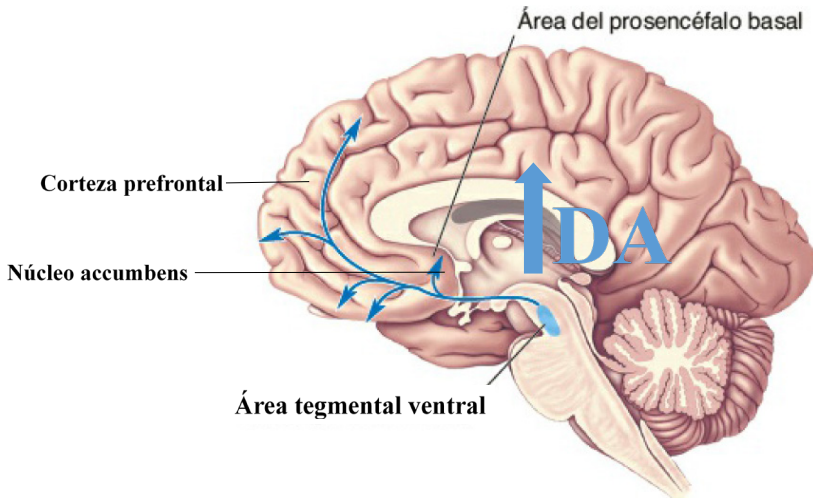


Figura 1. Sistema de recompensa formado por los circuitos mesolímbico y mesocortical. La dopamina (DA) se sintetiza en el área tegmental ventral y se libera en el núcleo accumbens y en la corteza prefrontal. las drogas aumentan la liberación de DA. Modificada de Bear y cols, 2019 [4]

Sistema anti-recompensa

Las modificaciones inducidas por el consumo crónico de opioides conducen a una nueva homeostasis adaptativa en numerosos circuitos cerebrales. Este nuevo equilibrio se rompe cuando se interrumpe la

exposición al opioide, lo cual desencadena el síndrome de abstinencia. Durante la abstinencia, las concentraciones de DA en los circuitos de recompensa desciende drásticamente y además se activan los circuitos anti-recompensa cerebrales. Estos circuitos anti-recompensa son los circuitos del estrés hipotalámico y extra hipotalámico y los sistemas noradrenérgicos. La activación de estos circuitos produce un aumento del factor liberador de corticotropina (CRF), sintetizado en el hipotálamo, y un aumento de corticoides liberados por la corteza suprarrenal, conjuntamente con una activación del sistema noradrenérgico (figura 2).

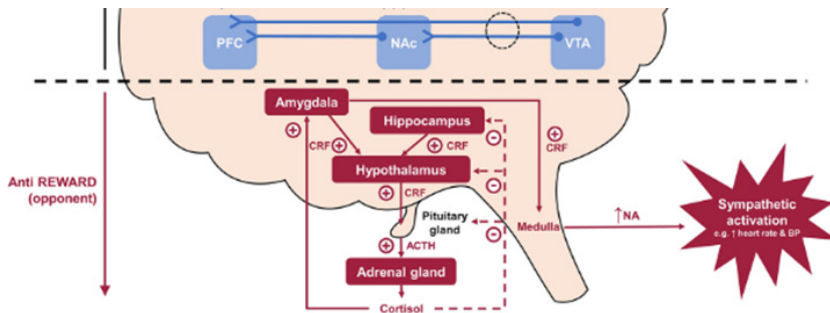


Figura 2. Los sistemas de recompensa y anti-recompensa de los procesos adictivos. ACTH, hormona adrenocorticotrópica; CRF, factor de liberación de corticotropina; DA, dopamina; NA, noradrenalina; NAc, núcleo accumbens; PFC, corteza prefrontal; VTA, área tegmental ventral. Modificada de Kakko y cols., 2019 [5].

Todas estas modificaciones producen en el adicto una serie de síntomas aversivos negativos tales como disforia, insomnio, depresión, agitación, ansiedad, etc. La evitación de estas sensaciones desagradables también contribuye al mantenimiento de la adicción y se denomina refuerzo negativo, el adicto ya no toma la droga para sentir placer (refuerzo positivo), sino para evitar los signos negativos que le produce la abstinencia. Por tanto, estos dos factores reforzadores, el positivo y el negativo, están directamente relacionados con el mantenimiento y la perpetuación de los procesos adictivos.

Por otra parte, los opioides, al igual que otras drogas, producen cambios adaptativos a largo plazo en el cerebro que no solo contribuyen a la consolidación del proceso adictivo, sino que parecen participar en la mayor vulnerabilidad para la recaída después de un periodo prolongado de abstinencia.

Recaídas

Una recaída se define como un regreso a los patrones de comportamiento y pensamiento típicos de la adicción activa, que ya se habían superado (abstinencia) y que conllevan a volver al uso de la sustancia, volviendo al estado anterior a la recuperación. Los tres factores claves que intervienen en las recaídas son: a) volver a tomar una dosis de la droga, que produce una activación de los sistemas de recompensa y un aumento de DA en el NAc y, por tanto, un gran placer; b) el estrés, que produce una activación de los sistemas anti-recompensa y obliga a tomar el opioide para evitar los síntomas negativos de la abstinencia y c) las claves asociadas al consumo, que es, sin lugar a dudas, el más importante de los tres. Es conocido que las señales asociadas tanto al refuerzo positivo (ir con los amigos con los que se ha consumido, a los sitios donde se consumió, etc.) como al refuerzo negativo (escapar o evitar la abstinencia de opioides), pueden motivar poderosamente la búsqueda y toma de opioides.

Referencias bibliográficas

1. Shanthanna H, Strand NH, Provenzano DA, Lobo CA, Eldabe S, Bhatia A, Wegener J, Curtis K, Cohen SP, Narouze S. Caring for patients with pain during the COVID-19 pandemic: consensus recommendations from an international expert panel. *Anaesthesia*. 2020;75(7):935-44. doi: 10.1111/anae.15076

2. Bachireddy C, Terplan M. Payer strategies to ensure access to care for individuals with opioid use disorder during COVID-19. *Am J Manag Care*. 2021;27(3):91-2. doi: 10.37765/ajmc.2021.88522
3. Nafziger AN, Barkin RL. Opioid therapy in acute and chronic pain. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(9):1111-22. doi: 10.1002/jcph.1276
4. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neurociencia. La exploración del cerebro. 4ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health. Lippincott Williams & Wilkins; 2019. 1552 p.
5. Kakko J, Alho H, Baldacchino A, Molina R, Nava FA, Shaya G. Craving in opioid [use disorder: From neurobiology to clinical practice. *Front Psychiatry*. 2019;10:1-12. doi: 10.3389/fpsy.2019.00592

Adicción a las drogas: perspectiva neurocientífica

ANA POLACHE VENGUT

Departamento de Farmacia y Tecnología

Farmacéutica y Parasitología

Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia

Introducción

La manera en que la sociedad ha entendido tradicionalmente la adicción a drogas ha cambiado a lo largo de las últimas décadas, aunque aún queda mucho camino por recorrer. Haciendo una perspectiva histórica, cuando se empezó a estudiar el comportamiento adictivo, en la década de 1930, se pensaba que las personas adictas a las drogas no tenían moral y fuerza de voluntad, es decir, se asumía que la adicción no era más que una “excusa” para seguir consumiendo, eludiendo la responsabilidad de las consecuencias adversas del consumo. Estas opiniones moldearon las respuestas de la sociedad al consumo de drogas,

que se trató como una falta de moral en vez de un problema de salud, lo que puso el énfasis en las acciones punitivas en lugar de fomentar las preventivas y terapéuticas [1, 2].

En la actualidad esta **visión “ética o moral”** ha cambiado radicalmente, al menos en el campo de las neurociencias. Ello es debido, fundamentalmente, al avance de la ciencia que ha revolucionado nuestro concepto de adicción. De hecho, en las últimas décadas, y gracias a los avances tecnológicos y metodológicos, se ha incrementado exponencialmente nuestro conocimiento sobre la funcionalidad del cerebro y el efecto de las drogas en él. Como resultado, y como se expondrá a continuación, actualmente prevalece la llamada **“visión médica”** que considera que la adicción es un trastorno médico (una enfermedad) que afecta al cerebro y modifica el comportamiento [1, 2]. De hecho, se considera el prototipo de trastorno BIOPSIOLÓGICO. Efectivamente, la investigación reciente en la neurobiología de la adicción apoya la idea de que el consumo crónico de la droga produce unos cambios duraderos en la función cerebral que convierten al consumo de la droga en una preocupación central y socavan la capacidad del individuo para abstenerse en el consumo [3-5]. Esta idea la expresó visualmente la Dra. N. Volkow, actual directora del *National Institute on Drug Abuse* (NIDA) y una de las más fervientes defensoras de esta visión médica, en una imagen que se muestra en la Figura 1 y en la que indica que “la drogadicción es una enfermedad del cerebro que se puede tratar”. Gracias a las novedosas técnicas de neuroimagen se pueden apreciar, en esta figura, los efectos de la droga en el cerebro.



Figura 1. Actividad cerebral, medida como metabolismo de la glucosa, en el cerebro sano (izquierda) y en el cerebro en un adicto (derecha)
http://www.nida.nih.gov/scienceofaddictionSP/SoA_Spanish.pdf

Desafortunadamente, esta visión médica no se ha trasladado completamente a la sociedad. Uno de los problemas más comunes que nos encontramos en la sociedad a la hora de entender las adicciones a las drogas es la falta de comprensión, el rechazo incluso de este tipo de pacientes, al no entender que se trata de enfermos con los mismos derechos a ser atendidos como cualquier persona que sufre otro tipo de patología. Esto es lo que se denomina “estigma de la persona con un trastorno adictivo”. Así pues, la persona con una conducta adictiva es vista por una parte de la sociedad como alguien vicioso que ha elegido ponerse enfermo. El estigma de la persona con trastorno adictivo sigue presente décadas después de que se reconozca que la adicción es una enfermedad. Actualmente, el estigma de la adicción no sólo impide en muchas ocasiones el acceso al tratamiento (se estima que, alrededor del 80-85 % de los consumidores con trastorno por consumo de drogas no reciben tratamiento), sino que además contribuye al desarrollo de la enfermedad [6]. Es decir, la internalización del estigma y el aislamiento provocan un mayor consumo de la droga por parte del adicto exacerbando directamente esta patología.

Incluso la terminología ha evolucionado de abuso o dependencia a trastorno por consumo de drogas adaptándose a la visión médica y huyendo del estigma. Por este motivo, actualmente se prefiere hablar de TRASTORNO POR CONSUMO DE DROGAS (SUSTANCIAS) ya que el término adicción aún conlleva un significado peyorativo. Este aspecto se puntualizará más adelante.

Epidemiología y coste de la adicción a drogas

Para poder entender la dimensión de esta patología, no sólo a nivel sanitario sino también a nivel económico y social, es importante presentar datos estadísticos que los distintos organismos, tanto nacionales, europeos como internacionales, publican periódicamente.

Según el INFORME 2020 publicado por el Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA), dependiente del Plan Nacional sobre Drogas (PNSD), las drogas más consumidas por la población de edades comprendidas entre 15-64 años son el alcohol, el tabaco (drogas legales) y los hipnosedantes, seguidos del cannabis y la cocaína. Por otro lado, el 5,1 % de la población de 15 a 64 años (1.600.000 aproximadamente) han tenido un consumo de riesgo, valor que aumenta al 7,1 % entre los que han tomado bebidas alcohólicas en el último año. También se observa que entre los “consumidores de riesgo” el porcentaje es superior en los hombres (9,7 %) que en las mujeres (3,0 %) [7]. No obstante, la progresión hacia el trastorno por consumo de drogas parece ser más rápida en las mujeres (“telescoping”).

Este mismo año 2021, el *European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA) ha publicado un informe técnico según el cual en 2018 se notificaron más de 8.300 muertes relacionadas con una o más drogas ilícitas en la Unión Europea. La mayoría de las muertes fueron muy prematuras, afectando a personas de treinta y cuarenta años. La toxicidad por múltiples drogas está implicada en la

mayoría de los casos [8]. Según un estudio publicado recientemente, en 2018, un promedio de 185 personas en los Estados Unidos murió cada día por una sobredosis de drogas. De hecho, la reciente disminución de la esperanza de vida en Estados Unidos se atribuye a los efectos directos e indirectos de los trastornos por consumo de alcohol y drogas [9].

La Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC, por sus siglas en inglés) en su más reciente Informe Mundial sobre las drogas (junio 2020) indica que alrededor de 269 millones de personas usaron drogas durante el 2018, lo cual supone un aumento del 30 % con respecto al 2009, mientras que más de 35 millones de personas sufren trastornos por el uso de drogas [10].

El coste económico asociado a este trastorno por consumo de drogas es muy elevado en términos de costes tanto directos como indirectos asociados a problemas médicos, sociales y pérdida de productividad. En realidad, es difícil de evaluar sistemáticamente debido al gran número de componentes que influyen en el coste total y a qué no existen cifras reales de la prevalencia de la enfermedad (hay muchísimos adictos sin diagnosticar). Una reciente revisión sistemática sobre el coste económico para la sociedad atribuible al consumo de alcohol desde el año 2000, concluye que éste asciende a un equivalente al 1.5-2.6 % del PIB local, siendo la mayoría de los costes debido a las pérdidas de productividad [10]. Es importante destacar que los estudios metodológicamente sólidos de costes arrojan luz sobre la magnitud de los problemas sociales relacionados con la adicción y pueden usarse como punto de referencia para evaluar políticas regulatorias y otras medidas preventivas.

En conclusión, la adicción a drogas, que afecta a las personas de todas las edades, tiene consecuencias negativas tanto médicas (salud pública), sociales, económicas como penales (violencia y el crimen). Se calcula que una proporción significativa de la población se convertirá en adicta a lo largo de su vida. Además de los costos de atención médica, se genera mayor delincuencia y se pierde productividad.

¿Qué es la adicción a las drogas? Criterios diagnósticos y bases neurobiológicas

Desde el punto de vista neurobiológico y psicológico la adicción a drogas es un desorden *crónico y recurrente* que se caracteriza por: una búsqueda (*drug-seeking*) y un consumo (*drug-taking*) compulsivo de la droga, con pérdida de control para limitar su ingesta a pesar de las consecuencias negativas que acarree el consumo de esta.

Además, se caracteriza por la emergencia de un estado mental negativo (por ejemplo, disforia, ansiedad, irritabilidad) cuando el acceso a la droga se evita. La adicción debe considerarse una enfermedad crónica, recidivante, en la que la sustancia consumida pasa a ocupar un lugar preeminente en la vida del individuo, afectando no sólo al normal equilibrio de sus funciones vitales, sino también a las actividades sociales, laborales o recreativas. El adicto presenta un grupo de síntomas cognitivos, comportamentales y fisiológicos muy característicos que indican que el individuo continúa consumiendo la sustancia, a pesar de ser consciente de la aparición de problemas importantes relacionados con el consumo. Además, la adicción también se caracteriza porque se producen cambios persistentes en las estructuras y funciones cerebrales [5]. En la Figura 2 se ilustran estas características clínicas que son comunes a la adicción a todas las drogas.



Figura 2. Características clínicas comunes de la adicción a drogas

Hay que puntualizar que el uso ocasional y limitado de una droga es clínicamente diferente del uso escalado de la misma, la pérdida de control sobre su ingesta y el desarrollo de una búsqueda compulsiva de la droga que caracterizan, como se ha comentado, la adicción a las drogas.

Criterios diagnósticos para la adicción a drogas

Tal vez la manera más exhaustiva de abarcar todo el complejo de síntomas conductuales que caracterizan este trastorno sea a través de los criterios diagnósticos empleados en el DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association*), que se han ido actualizando desde la primera edición publicada en 1952 (DSM 1) hasta la quinta (DSM 5) publicada en 2013 [12].

Históricamente, se distinguían tres tipos de patrones de uso de las drogas: 1) el uso ocasional, controlado o social, 2) uso escalado, sostenido o uso dañino y 3) adicción, caracterizada como “Dependencia a Sustancias” en el DSM 4. No obstante, en la actualidad y según el DSM 5, se habla de una **patología conductual continua**

que evoluciona desde el uso inicial hacia el Trastorno por Consumo de Sustancias siendo la adicción el estadio más grave de la enfermedad (*Substance Use Disorder*, en terminología anglosajona, SUD). Precisamente cuando se publicó el DSM 5, tras un largo debate, los criterios diagnósticos para la adicción a las drogas cambiaron conceptualmente, con el fin de definir y diagnosticar mejor esta compleja patología y de reducir al máximo el estigma que comporta cierta terminología. Así pues, los términos “dependencia” y “tolerancia” se funden en un criterio continuo que define el “Trastorno por Consumo de Sustancias” (TCS) en función de la “severidad” del mismo. Además, se incluye el término “craving” definido como “fuerte deseo o urgencia de consumir una sustancia específica”. La severidad del TCS (adicción) depende, según este manual, de cuantos de los criterios establecidos cumple la persona. Se habla de trastorno *suave* si cumple 2-3 criterios de los 11 incluidos, *moderado* si cumple 4-5 criterios y *severo* si cumple 6 o más. Es decir, más que diferenciar a los sujetos, por ejemplo, con dependencia al alcohol o sujetos con abuso del alcohol, el DSM 5 indica que los sujetos con Trastorno por Consumo de Alcohol son aquellos que se ven afectados por esta patología en distintos grados que van desde *moderado* (por ejemplo el “atracción” típico de los jóvenes que cumplen 2 criterios: i) “el alcohol se consume con frecuencia en cantidades mayores o durante un periodo más largo de lo que inicialmente se pretendía” y ii) “existe un deseo persistente o esfuerzos infructuosos de controlar o interrumpir el consumo del alcohol”), a *severo* (la clásica persona alcohólica que cumple 6 o más criterios diagnósticos, tales como i) “se emplea mucho tiempo en actividades relacionadas con la obtención de la sustancia, en el consumo de la sustancia o en la recuperación de los efectos de la sustancia”, ii) “reducción de importantes actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo de la sustancia” y iii) “se continúa tomando la sustancia a pesar de tener conciencia de problemas psicológicos o físicos recidivantes o persistentes, que parecen causados o exacerbados por el consumo de la sustancia”). En

este artículo, los términos *adicción a drogas* y *trastornos por consumo de sustancias o drogas* se utilizarán indistintamente.

Bases neurobiológicas de la adicción a drogas

El profundo estudio de la neurobiología de la adicción realizado en las últimas décadas permite concluir que la adicción a las drogas es el resultado de las alteraciones que son capaces de ejercer éstas sobre los **procesos normales de refuerzo, aprendizaje y motivación en el cerebro**. Aunque las distintas drogas presentan gran diversidad respecto a sus mecanismos de acción, todas ellas tienen en común que son capaces de producir, a nivel cerebral, la activación de la llamada vía meso-córtico límbica dopaminérgica. Dicha activación parece ser la responsable de los efectos reforzantes que producen las drogas y tiene como consecuencia la liberación de un neurotransmisor denominado DOPAMINA. La dopamina está involucrada en la regulación y la motivación de conductas que son indispensables para la supervivencia. Como resultado de la liberación de la dopamina, estas conductas se ven reforzadas y, por lo tanto, aprendidas y repetidas.

Como se detalla en la Figura 3, anatómicamente, los cuerpos neuronales de dicha vía mesocórtico límbica se encuentran en un área del cerebro llamada área tegmental ventral (VTA) y proyectan a centros límbicos y corticales tales como el Núcleo Accumbens (NAc), la amígdala y la corteza prefrontal (PFC), entre otros. Estos circuitos están encargados de una misión muy especial e importante, la perpetuación de la especie.

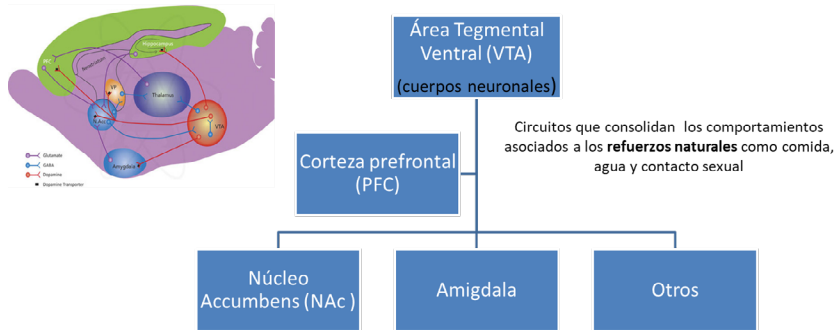


Figura 3. *Vía mesocorticolímbica. La activación de esta vía parece ser la responsable del efecto reforzante (común a todas las drogas)*

Como se ha comentado, la activación de dicha vía tiene como consecuencia la liberación de dopamina en el NAc. La liberación de este neurotransmisor en esta área, se considera que constituye **una señal de identificación, por parte del Sistema Nervioso Central, de una sustancia o situación de relevancia, constituyendo un refuerzo**. Así, nuestro cerebro memorizará toda la secuencia de comportamientos que nos han llevado a obtener ese refuerzo para **repetirlo** y obtener más de esa recompensa. Esta vía, que también es activada por los reforzantes naturales para asegurar la supervivencia, constituye el SISTEMA DE RECOMPENSA del organismo y es crítica en el inicio del proceso de adicción. Además, cabe destacar que, si bien los reforzantes naturales como la comida incrementan los niveles de dopamina en el NAc, al consumir una droga, los incrementos de dopamina se amplifican de forma más o menos exagerada en función del tipo de droga. En el caso de la cocaína, y como se observa en la Figura 4, se libera mucha más dopamina tras su consumo que tras el consumo de comida (reforzador natural). Así pues, el diseño evolutivo del cerebro animal y humano que ha permitido promover nuestra perpetuidad también nos ha hecho más vulnerables a la adicción [13].

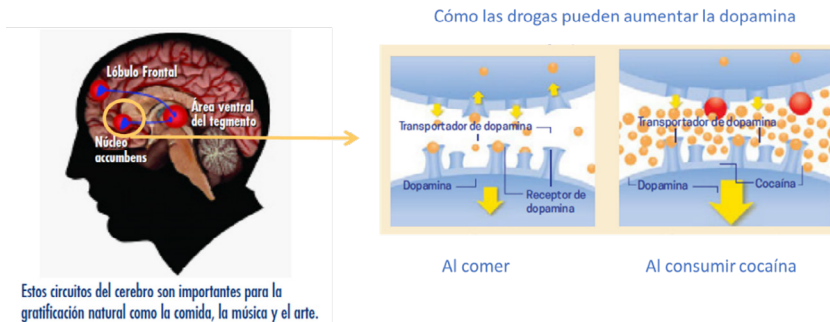


Figura 4. *El consumo de drogas produce un incremento muy elevado de dopamina, respecto a los reforzadores naturales (comida), en un área del cerebro denominada Núcleo Accumbens. http://www.nida.nih.gov/scienceofaddictionSP/SoA_Spanish.pdf*

Distintos estudios han descrito cómo la información sobre el refuerzo puede influir sobre la conducta y cómo el cerebro puede utilizar dicha información para controlar los procesos de aprendizaje y memoria. Numerosos datos experimentales apoyan la idea de que los sujetos experimentales son capaces de aprender con gran rapidez cuales son los estímulos y las claves o "pistas" contextuales que predicen la disponibilidad de una droga. Una vez realizados estos aprendizajes, **dichos estímulos son capaces por sí mismos de motivar la búsqueda activa de la droga.** Se trata de un refuerzo condicionado, el cual ocurre cuando estímulos previamente neutros se asocian con los efectos placenteros de la droga. Los estímulos asociados a las drogas (dotados de una significación particular, que permite que posean un gran poder evocador de la conducta asociada a ellos) son capaces de controlar la conducta del paciente con TCS y ejercen una gran influencia en que el consumo se perpetúe [14-16]. Otro concepto importante en la adicción es la compulsividad que muestran los usuarios de la droga en cuanto a su administración [5]. En la Tabla 1 se incluye la definición de una serie de conceptos clave en la adicción a drogas.

Tabla 1. *Definición de conceptos clave en la adicción a drogas.*

- **Recompensa:** Es un estímulo que el cerebro interpreta como intrínsecamente positivo o algo a lo que aproximarse
- **Refuerzo positivo:** El proceso por el cual la presentación de un estímulo, usualmente placentero (e.j. la misma droga) incrementa la probabilidad de una respuesta
- **Refuerzo negativo:** El proceso por el cual la eliminación de un estímulo, normalmente aversivo (e.j. el estado emocional negativo debido a la retirada de la misma droga) incrementa la probabilidad de una respuesta
- **Motivación:** conjunto de factores neuronales y fisiológicos que inician, sostienen y dirigen una determinada conducta o actividad organizada.
- **Impulsividad:** predisposición hacia reacciones rápidas y no planificadas a estímulos internos y externos a pesar de las consecuencias negativas de estas reacciones
- **Compulsividad:** elementos del comportamiento que se traducen en:
 - la perseverancia para responder a pesar de las consecuencias adversas
 - la perseverancia en responder incorrectamente aun cuando hay posibilidad de elección
 - reiteración persistente de ciertos actos habituales

En resumen, la investigación CIENTÍFICA ha revelado que el uso repetido de las drogas afecta a circuitos cerebrales implicados en la **recompensa, motivación, memoria y control ejecutivo inhibitorio**. Cuando dichos circuitos se alteran, se altera **la capacidad de la persona para elegir libremente** no usar **la droga** [17]. Es decir, a menudo parece que se pierda la habilidad de elegir acciones que promuevan la propia felicidad y supervivencia. «La incapacidad para **parar** es la ESENCIA de la adicción» según algunos autores. Ya en el año 1996 R. A. Wise, un investigador reconocido del NIDA, dijo “*los secretos de la adicción deben aprenderse a partir de los sistemas de recompensa del cerebro*” [18]. De hecho, actualmente la investigación está focalizada en el estudio de: (1) las bases anatómicas, neuroquímicas y funcionales del circuito de recompensa en el cerebro sano, (2) los cambios producidos por las drogas en este circuito que provocan que el cerebro del adicto sea diferente del cerebro del individuo sano, y (3) los sustratos genéticos o factores psicosociales que contribuyen a la vulnerabilidad del individuo a desarrollar un TCS.

No obstante, el consumo inicial de las drogas es voluntario. Entonces ¿por qué la gente inicia el consumo de drogas? Fundamentalmente por tres motivos.

Para sentirse bien

La mayoría de las drogas producen sensaciones intensas de placer. Esta sensación inicial de euforia es seguida por otros efectos, que varían según el tipo de droga y la vía de administración por la que se consume. Por ejemplo, con estimulantes como la cocaína, la sensación de euforia es seguida por sentimientos de poder, confianza en uno mismo y mayor energía. En contraste, la euforia causada por opiáceos como la heroína es seguida por sentimientos de relajación y satisfacción.

Para sentirse mejor

Algunas personas que sufren de ansiedad social, trastornos relacionados con el estrés y depresión, comienzan a consumir drogas en un intento por disminuir los sentimientos de angustia.

Por la curiosidad y por “imitación”

En este aspecto, los adolescentes son particularmente vulnerables, debido a la fuerte influencia de la presión de sus compañeros. Los adolescentes son más propensos que los adultos a participar en comportamientos de riesgo o temerarios para impresionar a sus amigos y expresar su independencia de las normas parentales y sociales [19].

Si, como se ha comentado, el consumo continuado de drogas provoca cambios funcionales y estructurales en los cerebros, cabría preguntarse porque algunas personas que consumen drogas se vuelven adictos y otros no. Si se preguntara en un determinado foro cuanta gente ha consumido alguna droga en las 2 últimas semanas (recordemos que el tabaco y el alcohol son drogas legales, pero drogas) probablemente entre un 70-80 % de los presentes responderían afirmativamente. No obstante, probablemente pocos o ninguno de los

consumidores se podría considerar adicto. Como ocurre en otras enfermedades, la probabilidad de convertirse en adicto varía en función de la persona, es decir hay grandes diferencias individuales en función del patrón de consumo. De hecho, sólo un porcentaje de la población que hace un uso experimental y social de las drogas progresa hasta un uso intenso y finalmente compulsivo que caracteriza la adicción (Figura 5). Hoy en día se sabe que alrededor de un 15-20 % de los consumidores es vulnerable a desarrollar una adicción [10]. Es decir, sólo un porcentaje de la gente que se inicia en el consumo de drogas progresa hasta un consumo perjudicial para acabar desarrollando un trastorno por consumo de drogas. Existen diversos factores de riesgos que pueden influir en esa transición hacia la adicción y que comentaremos más adelante.



Figura 5. *Diferencias individuales en el patrón de consumo de las drogas*

Etapas de la adicción a drogas



Figura 6. *Ciclo de la adicción a drogas. El consumo de drogas se inicia siempre con el consumo social y el refuerzo agudo y a menudo, pero no de modo exclusivo, se dirige hacia un uso escalado/compulsivo hasta la adicción, la retirada y la abstinencia prolongada. Durante la retirada y la abstinencia prolongada es muy probable que ocurra la recaída al uso compulsivo para iniciar de nuevo el ciclo.*

El transcurso del proceso desde el consumo inicial hasta la etapa final de adicción no es exactamente igual para todas las drogas. No obstante, y en base a las distintas evidencias científicas, Koob y Le Moal propusieron, un ciclo a través del cual se desarrolla la adicción a drogas y que incluye las etapas que se muestran en la Figura 6 [4].

Las drogas, tras su consumo inicial o social, inducen ESTADOS DE PLACER o ALIVIO DE LA ANGUSTIA motivando de esta manera su consumo repetido, reforzando la conducta asociada a su

uso, como se ha comentado con anterioridad. Este efecto reforzante se considera básico para el INICIO de la adicción a cualquier sustancia.

Los estímulos (sensoriales, conceptuales, interoceptivos) asociados a las drogas adquieren cada vez más control sobre la conducta de la persona y juegan un papel fundamental en el MANTENIMIENTO de dicha conducta (uso escalado/compulsivo). En ausencia de la droga se produce un deseo intenso por ésta (“*craving*”). Esta situación conlleva en algunos casos, invariablemente, el paso hacia a la siguiente etapa, actualmente llamada ADICCIÓN o trastorno por consumo de drogas.

El cese del consumo o RETIRADA induce un ESTADO DE ABSTINENCIA AGUDA caracterizado por síntomas emocionales (estados emotivos negativos, ansiedad, estrés) acompañados, en ocasiones, de alteraciones físicas de duración variable (síntomas de la retirada, “*withdrawal*” en la literatura especializada de habla inglesa). Evitar las consecuencias negativas de la abstinencia es otra causa de búsqueda y RECAÍDA en el consumo de drogas (refuerzo negativo).

Por último, la abstinencia prolongada sitúa a los adictos en un estado de elevado riesgo de recaída. De hecho, la experiencia ha demostrado que un porcentaje elevado de adictos, que puede alcanzar un 80 % en algunas drogas, que son capaces de mantenerse abstinentes, incluso durante periodos muy extensos (años), experimentan, en ausencia de tratamiento, una recaída en el consumo de drogas. Esta recaída se postula tradicionalmente que puede desencadenarse, fundamentalmente, por tres motivos: la presencia de estrés, la presentación de estímulos asociados a la droga y por un nuevo contacto con la droga.

Existen diversos factores, como a continuación analizaremos en profundidad, que contribuyen a la vulnerabilidad para entrar en el ciclo y en la recaída.

Factores que influyen en la adicción a drogas

Las evidencias científicas han mostrado que el trastorno por consumo de drogas es un fenómeno muy complejo en el que influyen multitud de factores. En la actualidad está plenamente reconocido que las personas adictas representan un grupo muy heterogéneo y que los factores que conducen a la adicción son múltiples. Por tanto, como ocurre con otras enfermedades o trastornos, no hay un único factor que determine que alguien se vuelva o no drogadicto [19].

Se podría hablar de **tres grandes grupos de factores** que influyen en la posibilidad de que aparezca una adicción: los factores biológicos (por ejemplo, la edad o etapa de desarrollo en la que se encuentra la persona, el sexo, la genética, los trastornos mentales), los factores ambientales (vivir en un hogar caótico, consumo por parte de los padres, influencia de los compañeros, actitud de la comunidad, bajo rendimiento académico) y las propiedades farmacológicas de las drogas. Estos factores están relacionados entre sí como se observa en la Figura 7.

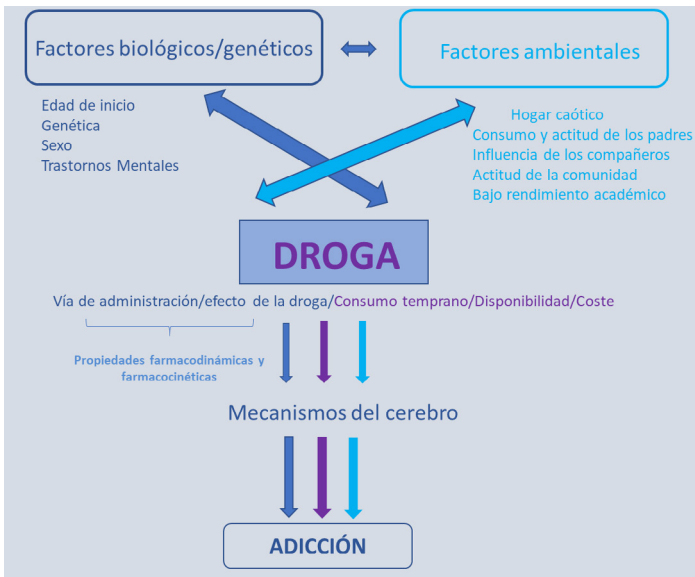


Figura 7. Factores que influyen en el desarrollo de la adicción a drogas.
http://www.nida.nih.gov/scienceofaddictionSP/SoA_Spanish.pdf

Parece ser que el **inicio** en el consumo está más **relacionado con los factores ambientales y sociales** mientras que el paso hacia la **adicción** se asocia más a **factores neurobiológicos**.

En relación con la *edad de inicio* se ha comprobado que los adolescentes son más vulnerables, puesto que durante la adolescencia el cerebro todavía se está desarrollando. Además, se ha postulado y se está demostrando que el consumo de drogas durante la adolescencia aumenta la vulnerabilidad al desarrollo de la adicción en etapas adultas [20, 21]. La *genética* también juega un papel importante ya que se ha postulado que los factores genéticos, incluyendo los cambios causados en su expresión y función por el medio ambiente (epigenética), constituyen entre el 40 y el 60 % de la vulnerabilidad a la adicción [18]. Las *propiedades farmacodinámicas* de la droga también son decisivas. Así pues, el potencial de adicción de la droga depende de las propiedades intrínsecas del compuesto; por ejemplo, sus propiedades reforzantes van a ser determinantes de la posibilidad del desarrollo de la adicción, la cual aumenta en el caso de las sustancias más euforizantes como la cocaína. También son importantes las propiedades *farmacocinéticas*, es decir, la rapidez y la intensidad con la que comienzan los efectos farmacológicos de una droga condicionan el potencial adictivo de ésta. En general, las vías de administración de la droga que permiten una llegada rápida al cerebro favorecen el potencial adictivo de la droga. Es el caso del tabaco administrado por vía oral (mascado) o consumido en forma de cigarrillo (vía pulmonar). En este último caso, la nicotina llega más rápidamente al cerebro y aumenta el potencial adictivo. Por otro lado, si una sustancia se elimina rápidamente o sus efectos desaparecen bruscamente, la abstinencia se manifiesta de una manera más rápida, lo cual obligará a una administración más repetida. Es el caso de la heroína que posee una semivida corta y, por tanto, produce síntomas de abstinencia más abruptos e intensos que la metadona la cual posee una semivida larga.

Como todos estos factores no se pueden catalogar propiamente como etiológicos o causales, prefiere hablarse de **factores de riesgo**.

Por otra parte, también existen los llamados **factores de protección** que, de alguna manera evitan el progreso hacia la etapa final de la adicción. En general, cuantos más *factores de riesgo* se asocian a una persona, más posibilidades existen de que el consumo inicial de drogas la lleve al consumo compulsivo y a la adicción. Los *factores de protección*, por su parte, reducen el riesgo de adicción. La buena salud y el desarrollo neurológico, el apoyo y la vigilancia parental, la seguridad física y la inclusión social al igual como un entorno escolar de calidad, se consideran factores de protección. Tanto los factores de riesgo como los de protección pueden ser ambientales o biológicos como se muestra en la Figura 8.

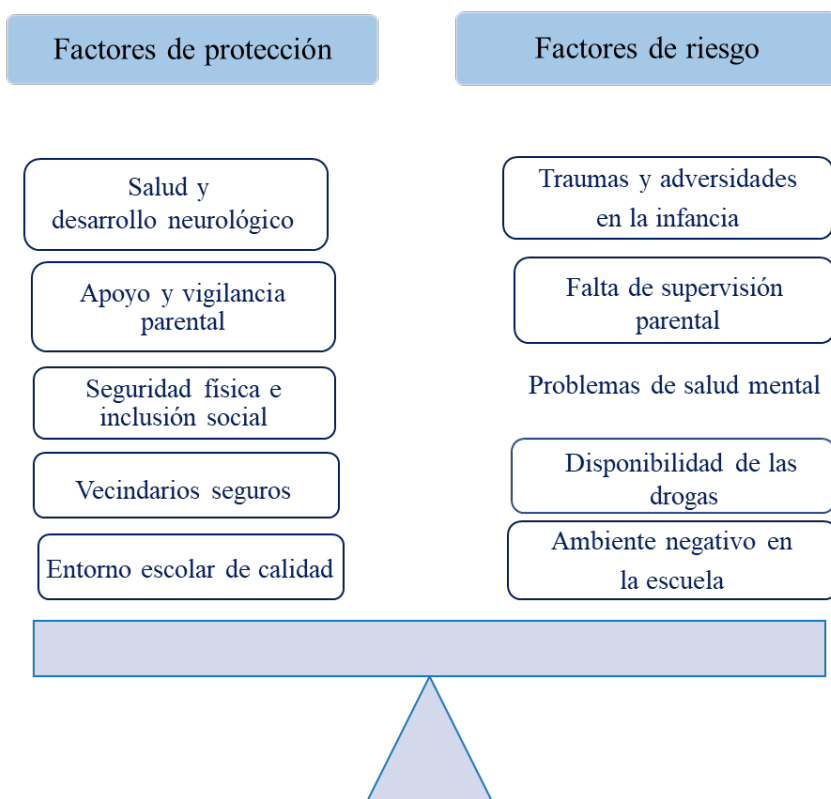


Figura 8. Factores de riesgo y protección para el desarrollo de un trastorno mental por consumo de drogas

Conclusiones

Como resultado de las investigaciones científicas, sabemos **que la adicción es una enfermedad crónica recurrente** que se expresa en forma de conductas compulsivas y que afecta tanto al cerebro, alterando diversos sustratos neurales, como a la conducta del individuo. Actualmente se considera que la adicción es un trastorno conductual complejo que se ve influenciado por diversos factores: biológicos, sociológicos y psicológicos. A medida que ha ido avanzando nuestro conocimiento sobre como cada uno de estos elementos interviene en la adicción, han cambiado las políticas para combatirla, así como los tratamientos para reducir o prevenirla. Sin embargo, este mensaje todavía no ha calado suficientemente en la sociedad y todavía hay mucha gente que no comprende por qué algunas personas se vuelven adictas a las drogas ni cómo las drogas cambian al cerebro para fomentar el uso compulsivo de drogas. Un mayor entendimiento de las bases de la adicción puede ofrecer a las personas el poder necesario para que tomen decisiones informadas en su propia vida.

Se han identificado muchos de estos factores biológicos y ambientales y se están empezando a investigar las variaciones genéticas que contribuyen al desarrollo y progreso de esta enfermedad. Estos conocimientos, no sólo han permitido el conocimiento de esta enfermedad, también han sido de gran valía para el desarrollo de enfoques eficaces para la prevención y el tratamiento de este trastorno. A pesar de estos avances, la efectividad de las terapias farmacológicas aprobadas para su uso en humanos es todavía muy limitada. Es, por tanto, necesario continuar la investigación de los mecanismos neurofarmacológicos y de los diferentes factores que intervienen en la adicción, con la finalidad de mejorar y adaptar los tratamientos a cada tipo específico de paciente adicto.

Es la prevención y el tratamiento del trastorno del uso de sustancias uno de los 17 Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) que las Naciones Unidas aprobaron como parte de la Agenda 2030. Concre-

tamente, la meta 3.5 del Objetivo 3 (Salud y Bienestar) es: “Fortalecer la prevención y el **tratamiento del trastorno del uso de sustancias**, incluido el uso indebido de estupefacientes y el uso nocivo de alcohol”. En este sentido es importante remarcar que un informe reciente de la OMS (año 2020) describe cómo el consumo de alcohol socava los compromisos para lograr 13 de los 17 Objetivos de Desarrollo Sostenible de la ONU, al impactar no solo en una variedad de indicadores relacionados con la salud, sino también en el desarrollo económico y social, el medio ambiente y la igualdad [22].

Referencias bibliográficas

1. Szasz TS. Ceremonial chemistry: The ritual persecution of drugs, addicts, and pushers. London: Routledge; 1975.
2. Peele S. The meaning of addiction: An unconventional view. San Francisco, CA: Jossey-Bass Publishers; 1998.
3. Davies JB. The myth of addiction. Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 1997.
4. Koob G, Le Moal M. Neurobiology of addiction. London: Academic Press; 2006. 504 p.
5. Koob G, Arends M, McCracken M, Lemoal M. Introduction to Addiction, Vol. 1. London: Elsevier: 2019. 278 p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816863-9.00001-7>
6. Volkow ND. Stigma and the toll of addiction. *N Engl J Med.* 2020;382(14):1289-90. doi10.1056/NEJMp1917360
7. INFORME 2020. Alcohol, Tabaco y drogas ilegales. Publicado por el Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA) https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2020_Informe_Resumen_ejecutivo.pdf

8. European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Technical Report. Drug-related deaths and mortality in Europe. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2021 doi: 10.2810/777564
9. Hedegaard H, Miniño AM, Warner M. Drug overdose deaths in the United States, 1999–2018: NCHS data brief no 356. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, January 2020. <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db356.htm>
10. The United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) World Drug Report 2020. 2. Drug use and health consequences. Viena. United Nations publication, Sales No. E.20.XI.6
11. Manthey J, Hassan SA, Carr S, Kilian C, Kuitunen-Paul S, Rehm J. What are the Economic Costs to Society Attributable to Alcohol Use? A Systematic Review and Modelling Study. *Pharmacoeconomics*. 2021;9:809–22. <https://doi.org/10.1007/s40273-021-01031-8>
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
13. Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. Reinforcement and Addictive Disorders. En: Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC, editores. *Molecular Neuropharmacology. A foundation for Clinical Neurosciences*. 2ª ed. New York: McGraw Hill; 2001. p 364-88.
14. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science*. 1997;275:1593-9.
15. Keiflin R, Janak PH. Dopamine prediction errors in reward learning and addiction: from theory to neural circuitry. *Neuron*. 2015;88:247-63.
16. Luscher C, Malenka RC. Drug-evoked synaptic plasticity in addiction: from molecular changes to circuit remodeling. *Neuron*. 2011;69:650-63.
17. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016;3:760-73.

18. Wise RA. Neurobiology of addiction. *Curr Opin Neurobiol.* 1996;6(2):243-51. doi: 10.1016/s0959-4388(96)80079-1.
19. Las drogas, el cerebro y la conducta: bases científicas de la adicción. U.S. Department of health and human services. NIH Publication No. 20-DA-5605. 2020
20. Volkow ND, Han B, Einstein EB, Compton WM. Prevalence of Substance Use Disorders by Time Since First Substance Use Among Young People in the US. *JAMA Pediatr.* 2021;175(6):640-3. doi: 10.1001/jama-pediatrics.2020.6981
21. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Mental and Substance Use Disorders. <https://www.samhsa.gov/disorders>. Published June 20, 2014
22. World Health Organization Regional Office for Europe. Fact sheet on the SDGs: alcohol consumption and sustainable development. 2020. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/publications/2020/fact-sheet-on-the-sdgs-alcohol-consumption-and-sustainable-development-2020>

La importancia de mantener una buena hidratación

CARMEN VÁZQUEZ CUETO¹

ANTONIO MARÍA RABASCO ÁLVAREZ²

1 Departamento de Fisiología. Universidad de Sevilla

2 Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.

Universidad de Sevilla

El cuerpo humano

El cuerpo, desde un punto de vista anatómico, se divide, básicamente, en tres cavidades: el cráneo o **cavidad craneal**, el tórax o **cavidad torácica** y **la cavidad abdominopelviana** o **abdominopélvica**. Todas estas cavidades corporales se encuentran dentro del cuerpo para realizar la función de protección, separación y sostenimiento de los órganos internos. A su vez, todas estas cavidades se separan entre sí por huesos, músculos, ligamentos y otras estructuras.

Los huesos del cráneo forman la **cavidad craneal** que en su interior contiene el encéfalo. Aquí incluimos también los huesos de la columna vertebral que forman el **conducto vertebral** donde dentro se encuentra la médula espinal. La cavidad craneal y el conducto vertebral se comunican entre ellos y ambos se rodean de unas membranas llamadas meninges que contiene un **espacio subaracnoideo** relleno del **líquido cefalorraquídeo**.

La **cavidad torácica** está formada por las costillas, el esternón, la columna, los músculos del tórax y el diafragma. En su interior nos encontramos con el corazón, rodeado de la **cavidad pericárdica**. En su interior contiene el líquido que rodea al corazón, denominado **líquido pericárdico**. Además, también tenemos en la **cavidad torácica** los pulmones, rodeados a su vez de una membrana denominada pleura, existiendo en su interior la **cavidad o espacio pleural** rellena de **líquido pleural**.

Por último, tenemos la **cavidad abdominopélvica** formada por el abdomen y la pelvis, que se extiende desde el diafragma hasta la ingle y está rodeada por la pared muscular abdominal, y los huesos y músculos de la pelvis. El abdomen o **cavidad abdominal** contiene los órganos del aparato digestivo (estómago, intestinos, hígado, páncreas y la vesícula biliar), el bazo y los riñones. La cavidad pélvica encierra los órganos reproductores, la vejiga urinaria y la parte del intestino grueso.

En el organismo existen multitud de líquidos corporales, que son soluciones acuosas que se pueden encontrar en el interior de las células, (**líquido intracelular**, LIC), o en el exterior, (**líquido extracelular**, LEC). Estos líquidos están compuestos por agua y por algunas sustancias que se encuentran disueltas en ellos, que son necesarias para el mantenimiento de las células.

El LEC que rellena los pequeños espacios entre las células de los tejidos se llama **líquido intersticial** o también llamado medio interno. A su vez, este LEC recibe diferentes nombres dependiendo del lugar en que se encuentre. Así, el LEC que circula por los

vasos sanguíneos se llama plasma; linfa, al que está en el interior de los vasos linfáticos; líquido cefalorraquídeo, al que está en el interior y alrededor del encéfalo y médula espinal; líquido sinovial, el que se encuentra en las articulaciones; líquido pericárdico y pleural, ya citados anteriormente; y humor acuoso y cuerpo vítreo en el interior del ojo.

De toda la masa corporal del organismo, el 60 % es agua, un 40 % LIC (o sea, dentro de las células) y un 20 % LEC (fuera de las células). A su vez, de este 20 % del LEC, un 5 % es el plasma (básicamente, sangre) y el resto, 15 %, líquido intersticial, que es el que baña a las células (Figura 1).

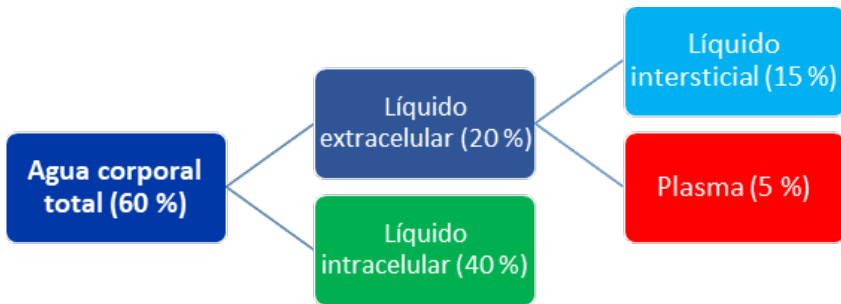


Figura 1. *Reparto del líquido corporal*

La composición del líquido intersticial cambia a medida que las sustancias se desplazan hacia el plasma y salen del mismo a través de los capilares sanguíneos o vasos de intercambio (ver Figura 2). Este movimiento bidireccional entre el líquido intersticial y el plasma a través de los capilares sanguíneos es el que aporta los elementos necesarios como glucosa, oxígeno e iones a las células de los tejidos. A su vez, las células también eliminan sustancias de desechos al intersticio, como el CO_2 (ver Figura 2).

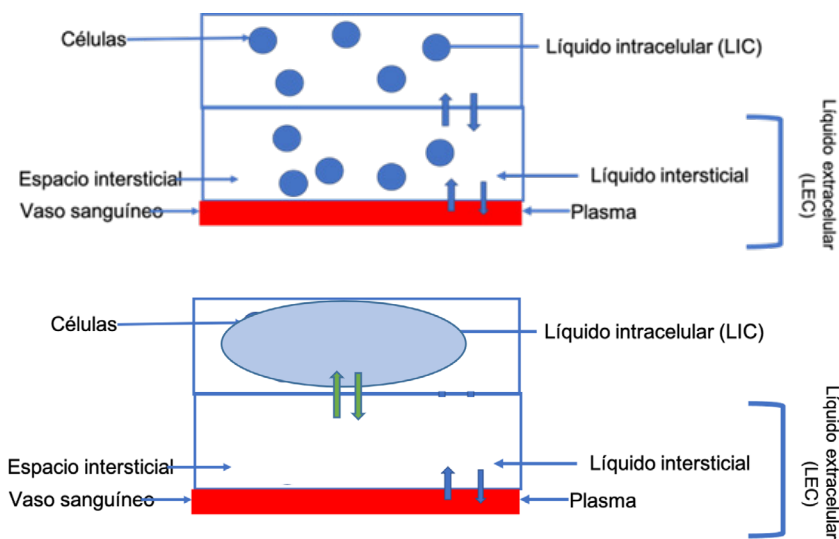


Figura 2. *Intercambio de los líquidos corporales*

El buen funcionamiento de las células del cuerpo depende de una **regulación perfecta en la composición del líquido intersticial que las rodea** o también llamado medio interno. Por ello, en la fisiología es importante hablar de la **homeostasis** o mantenimiento del medio interno, o, dicho de otra forma, el mantenimiento de la normalidad del medio interno.

Esta homeostasis es un proceso dinámico, sometido a fluctuaciones. Es decir, la constancia del medio interno, o equilibrio del cuerpo, puede modificarse dentro de determinados márgenes, estrechos, compatibles con la vida. Así ocurre con los valores normales de glucosa, colesterol, sodio, potasio, etc., todos ellos oscilando dentro de unos intervalos más o menos reducidos [1].

Por todo lo indicado anteriormente, el mantenimiento de este equilibrio es esencial para el buen funcionamiento de las células y el organismo, aunque esta homeostasis se está alterando continuamente. Afortunadamente, el organismo tiene unos mecanismos que le permite regular estas alteraciones: son los circuitos de retroalimentación.

Estos **circuitos de retroalimentación** constan de tres elementos básicos: un **receptor o sensor** (es una estructura del cuerpo que

detecta algún cambio que se pueda producir), un **centro de control** (que regula las señales de entrada y salida y va comparando los valores en un momento determinado con los valores normales) y un **efector** (estructura que recibe las señales del centro receptor provocando una respuesta positiva o negativa según la señal recibida) (Figura 3).

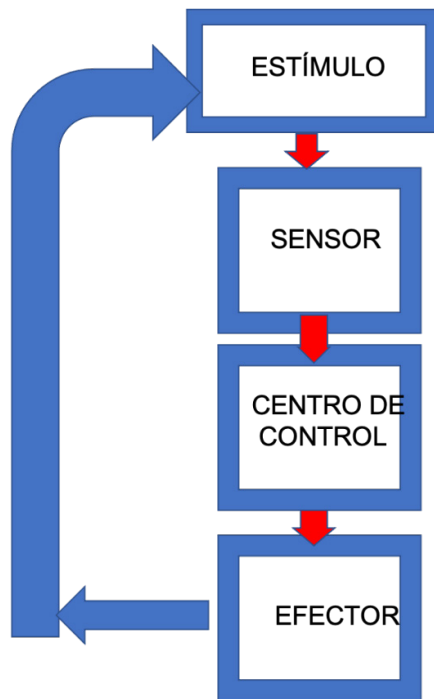


Figura 3. *Mecanismo de retroalimentación*

Dinámica de los líquidos corporales

Una función importante en el organismo es mantener más o menos constante el agua y las sustancias disueltas en los líquidos corporales, porque de ello depende el movimiento de líquidos entre los diferentes compartimentos.

Existen diferentes mecanismos y elementos implicados en el mantenimiento de la homeostasis de los líquidos corporales, como por

ejemplo los riñones y otros órganos. El mal funcionamiento de estos sistemas puede poner en peligro la distribución y composición de los líquidos corporales, pudiendo existir modificaciones en la concentración de algunas sustancias o en el pH de estos líquidos.

El intercambio de agua y sustancias entre los diferentes líquidos corporales, como se explicó en la Figura 2, mantiene la concentración de ciertos iones entre el citosol de las células y el líquido intersticial. Debido a esto, el cuerpo va a mantener un balance hídrico equilibrado cuando se encuentran presentes las cantidades fisiológicas de agua y solutos, y se distribuyen adecuadamente entre los diferentes compartimentos.

Como se indicó anteriormente, el agua es el componente más abundante del cuerpo. Si el agua y el sodio, que es el componente que marca la osmolaridad en los líquidos corporales, se perdieran por diversas circunstancias, como una hemorragia, sudoración excesiva, vómitos o diarrea, y se reemplazaran solo con agua, se produciría una dilución de los líquidos corporales (tanto plasma como líquido intersticial), disminuyendo la concentración de solutos, entre ellos el sodio.

El resultado de estos eventos es que el agua entrará por ósmosis en la célula desde el líquido intersticial (las células se edematizan) pudiendo ocasionar convulsiones, coma e incluso la muerte. Por ello, es necesario que en pacientes con grandes pérdidas de agua y electrolitos se les administre, intravenosa u oralmente, una pequeña cantidad de sal común, cloruro sódico.

Por el contrario, si aumenta la osmolaridad en los líquidos intersticiales, el agua sale de las células y se encogen, perdiendo igualmente su función. Todo ello nos indica que cambios de osmolaridad en el líquido intersticial provoca alteraciones en el balance hídrico del organismo.

En condiciones normales, las células no se contraen ni se edematizan porque los líquidos intracelulares e intersticiales mantienen su osmolaridad, pero modificaciones en esta osmolaridad producen cambios en el balance hídrico.

Todos los líquidos que se encuentran en el organismo, a excepción del existente en el interior de las células, componen el líquido extracelular que, como ya se comentó anteriormente, se definía igualmente como líquido intersticial.

Por tanto, todos los líquidos del organismo proceden del intercambio existente entre el líquido intracelular, el plasma y el líquido intersticial, y de esa forma se controla el volumen de los mismos (ver Figura 2).

Para evitar el exceso de estos líquidos corporales (cefalorraquídeo, pleural, pericárdico, sinovial, humor acuoso, linfa, etc.) debe existir un balance entre la formación y la eliminación de los mismos, procesos ambos que tienen lugar mediante intercambio con el plasma [2].

Pongamos un ejemplo referente a algunos de estos líquidos: el humor acuoso existente en el ojo (Figura 4).

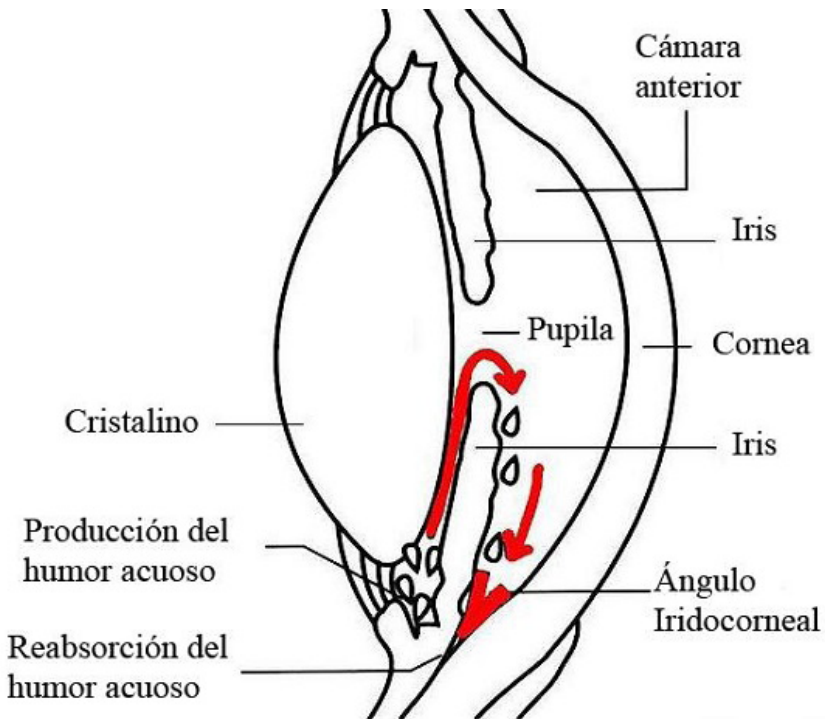


Figura 4. Representación esquemática del segmento anterior del ojo mostrando el ciclo de producción y reabsorción del humor acuoso

El humor acuoso se forma en unas estructuras del ojo llamados procesos ciliares. Estos procesos ciliares son muy ricos en capilares. La filtración del plasma por esos capilares origina el humor acuoso. Pero como hemos mencionado anteriormente, debe existir siempre un equilibrio entre la formación y eliminación de los líquidos, es decir son procesos dinámicos. En este caso el humor acuoso drena o se elimina por los conductos de Schlemm hacia un seno venoso. En otras palabras, esos pocos mililitros presentes en la cámara anterior del ojo se producen por filtración de la sangre y vuelven a ella de nuevo por filtración.

Equilibrio hídrico

El agua es el mayor componente del cuerpo humano, y su distribución por los tejidos constituye un elemento importante. Por todo ello, la regulación del equilibrio hídrico en el cuerpo es crucial para mantener la homeostasis. A pesar de unas pérdidas constantes, el cuerpo humano regula eficazmente su equilibrio hídrico, gracias a un fino control del volumen y la concentración de orina. Esto explica igualmente la importancia de la ingesta de líquido en los individuos. Así, una baja ingesta de líquidos crónica puede afectar la salud del riñón, órgano principal destinado al control del volumen de agua y por tanto de la volemia, volumen de sangre, apareciendo una disminución de la función renal y desarrollo de una enfermedad renal crónica.

Dentro de una temperatura y nivel de actividad moderada, el agua del cuerpo permanece relativamente constante. Así, el equilibrio hídrico corporal, definido como la diferencia neta entre la suma de la ingesta de agua más la producción endógena de agua, menos la suma de las pérdidas está muy controlada para responder a los cambios de consumo y las pérdidas y mantener la homeostasis.

Las pérdidas de agua en el cuerpo se producen principalmente a través de la orina, el sudor y las heces, aunque también se produ-

cen otras de menor cuantía, más insensibles, a través de la piel y los pulmones.

Estas pérdidas cambian dependiendo del consumo de líquidos, la dieta, la actividad física y la temperatura. La producción de agua metabólica compensa sólo una pequeña parte de estas salidas, que deben compensarse mediante la ingesta de alimentos y líquidos para alcanzar el adecuado equilibrio hídrico.

Como se ha indicado anteriormente, las mayores pérdidas de agua se producen por la orina de adultos sanos sin practicar ejercicio. Esto se debe a la función del riñón y principalmente a la hormona antidiurética (ADH).

Cuando se detecta mediante unos sensores que la osmolaridad del LEC es muy alta (dicho de otra forma, hay poco líquido en el organismo), aumenta la secreción de ADH, lo que hace que el riñón retenga más líquido y así disminuye la osmolaridad del LEC. De esta forma se produce una orina concentrada que puede llegar a tener 1200 mOsm/L. Por el contrario, si la osmolaridad del LEC baja, el riñón elimina ese exceso de líquido disminuyendo la secreción de ADH y formándose una orina diluida que puede llegar a tener 50 mOsm/L. Como se aprecia, existe un control riguroso sobre el volumen de orina que a su vez regula los líquidos corporales.

Es importante indicar que este control del volumen o líquidos corporales también sirve para controlar la presión sanguínea y la volemia. Si existiera un aumento del LEC, aumentará la volemia y la presión arterial. Por el contrario, si el volumen del LEC baja, disminuirá la volemia y la presión arterial. Por ello, el riñón es un órgano vital en el mantenimiento de la presión arterial; de ahí la posibilidad de administrar diuréticos para disminuir la presión arterial en individuos hipertensos.

Por otro lado, es importante mantener un aporte de agua correcto al cuerpo para compensar las pérdidas diarias. El cuerpo produce una pequeña cantidad de agua a partir de su actividad metabólica, pero la mayoría de los aportes de agua deben venir de la dieta (alimentos y líquidos).

La ingesta dietética de agua depende del consumo de alimentos ricos en agua como son las frutas, verduras o sopas. Las frutas y verduras son el grupo de alimentos que más agua contienen: desde un 96 % en el pepino hasta un 72 % en el aguacate, si bien la mayoría contienen más de un 85 % de agua. Por otra parte, existe una alta variabilidad en la población entre la ingesta de agua a través del agua potable y otras bebidas. Estas diferencias en cuanto a estos hábitos en la ingesta de bebidas también se manifiestan frecuentemente entre diversos países [2, 3].

A pesar de todo lo recogido anteriormente, el equilibrio hídrico corporal puede alterarse en determinadas ocasiones, apareciendo situaciones de hipohidratación o hiperhidratación.

La deshidratación es el proceso de pérdida de agua corporal, mientras que la hipohidratación se refiere a un estado de disminución de líquidos corporales que puede desencadenar la deshidratación. Además, según la pérdida de agua y solutos desde los líquidos extracelulares, la deshidratación puede ser hipertónica (la pérdida de agua concentra agua extracelular), hipotónica (la pérdida de sodio diluye el agua extracelular) o isotónica (pérdidas de agua y sodio sin cambio de concentración).

En la Tabla 1 se muestran las causas que pueden llevar a los diferentes tipos de deshidratación.

Tabla 1. *Causas posibles de los tres tipos de deshidratación [4-6].*

Tipo de deshidratación	Causas posibles
Isotónica	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de líquidos gastrointestinales, vómitos, diarrea, etc. • Ingesta inadecuada de líquidos y sal
Hipertónica	<ul style="list-style-type: none"> • Sudoración sin reposición de líquidos • Diuresis osmótica (por ejemplo, diabetes mellitus) • Medicamentos diuréticos • Ingesta inadecuada de agua
Hipotónica	<ul style="list-style-type: none"> • Sudor con alto contenido en sodio (ejemplo, fibrosis quística) • Pérdida de líquidos gastrointestinales

Por el contrario, un consumo excesivo de agua durante un breve periodo de tiempo puede generar una hiperhidratación e hiponatremia, definida como unos niveles de sodio en suero inferiores a 135 mmol/L. Esta situación se ha observado en pacientes psiquiátricos con polidipsia, pero también en atletas durante o después de un ejercicio intenso y prolongado (ultramaratón, entrenamiento militar). Mientras que la hiponatremia sintomática potencialmente grave es rara, está asociada con un consumo de líquidos que supera con creces las pérdidas de agua, así como un ritmo lento al correr y una larga duración del ejercicio [7]. Sin embargo, en personas sanas con hábitos dietéticos normales está ampliamente reconocido que la hiponatremia es muy difícil de alcanzar [5, 6].

El diagnóstico y tratamiento adecuado de la hiponatremia es complicado por el hecho de que los síntomas están estrechamente relacionados con los de la deshidratación, tales como dolor de cabeza, fatiga, confusión, náuseas, vómitos y calambres [4-6].

Resumen y conclusiones

El agua es el mayor componente del cuerpo humano, distribuyéndose ampliamente por todos los tejidos. La regulación del equilibrio hídrico corporal es fundamental para mantener la homeostasis. A pesar de que existen pérdidas constantes, el cuerpo humano regula eficazmente su equilibrio hídrico, gracias a un fino control del volumen y la concentración de orina.

Sin embargo, las consecuencias para la salud a largo plazo de una baja o alta ingesta de líquidos no han sido todavía demasiado investigadas. Pruebas preliminares parecen indicar que una baja ingesta de líquidos crónica puede influir en la salud del riñón, ya que puede asociarse con un declive más rápido de la función renal y un mayor riesgo de enfermedad renal crónica.

Por lo tanto, hacen falta más estudios para evaluar la ingesta diaria óptima de líquidos para evitar enfermedades o mejorar la salud, y emitir

directrices precisas sobre la ingesta de agua en adultos, pero también en otros grupos demográficos, tales como los niños, las mujeres embarazadas y lactantes, los adultos mayores y los habitantes de climas cálidos.

Por último, recordemos que todos los líquidos corporales anteriormente mencionados se originan a partir de la sangre y drenan a la sangre. Por ello, es tan importante mantener el balance hídrico de los líquidos intersticiales, ya que son los que posteriormente entrarán en contacto con las células para alimentarlas, recoger los productos de deshecho y hacer funcionar adecuadamente todas las células y órganos de nuestro organismo.

Referencias bibliográficas

1. Tortora GJ, Derrickson B. Principios de Anatomía y Fisiología. 15ª ed. Médica Panamericana; 2018.
2. Chapman G. Los fluidos corporales y sus funciones. Omega; 1974.
3. Rhoades RA. Fisiología médica: fundamentos de medicina clínica. 5ª ed. Wolters Kluwer; 2018.
4. Grandjean A, Campbell S. Hydration: Fluids for Life. A monograph by the North American Branch of the International Life Science Institute. Washington DC: ILSI North America; 2004.
5. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. Washington, DC: The National Academies Press; 2005.
6. EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for water. EFSA Journal. 2010;8(3):1459-507.
7. Hew TD, Chorley JN, Cianca JC, Divine JG. The incidence, risk factors, and clinical manifestations of hyponatremia in marathon runners. Clin J Sport Med. 2003;13:41-7.

Los efectos del sol

ALICIA LÓPEZ CASTELLANO

*Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad CEU Cardenal Herrera*

La radiación solar

El sol aporta beneficios para la salud; sin embargo, es importante tener en cuenta los riesgos si nos exponemos a un exceso de radiación solar sin una protección adecuada. Las radiaciones solares más peligrosas son la ultravioleta B (UVB) y la radiación ultravioleta A (UVA).

Los **efectos de las radiaciones solares** en el organismo pueden ser:

- **Inmediatos**; como quemaduras solares, insolaciones y alergias, o
- **Tardíos**; como el envejecimiento prematuro de la piel, que cursa con la aparición de dilatación vascular, arrugas y manchas, las alteraciones oculares, como cataratas e incluso el cáncer de piel [1].

La mayoría de los efectos negativos de la radiación solar son las quemaduras. Las quemaduras ocurren cuando alguien permanece al sol durante más tiempo del que le corresponde de acuerdo con su

tipo de piel, o cuando no se utiliza correctamente un protector solar. Los problemas cutáneos generalmente aparecen con la edad y son más acusados en personas que, por su trabajo, deportistas, agricultores, marineros o profesionales de la construcción, o por la zona geográfica donde residen, se exponen desmedidamente al sol.

Hay que tener en cuenta que los efectos de las radiaciones solares se acumulan y se ha demostrado que el riesgo de una persona a desarrollar cáncer se incrementa con el número de veces que se ha quemado durante la infancia. Por ello es importante la prevención.

Cáncer de piel

Es importante tener en cuenta la relación entre el sol y el cáncer de piel y, en consecuencia, la necesidad de protegerse correctamente de la radiación solar [2]. El cáncer de piel puede comenzar con la aparición de un lunar nuevo o como un cambio en un lunar existente o en una marca de nacimiento que crece, o sangra fácilmente, o pica o cambia de color.

El tipo de tumor más peligroso es el melanoma [3]. Si no es tratado oportunamente puede diseminarse a los ganglios, pulmones, hígado y otros órganos vitales. Su incidencia está aumentando rápidamente, a razón de 5 % por año y se calcula que actualmente 1 de cada 85 personas puede tener un melanoma en algún momento de su vida. Este aumento se encuentra vinculado con una mayor exposición al sol. Detectado a tiempo es curable en un 95 % de los casos. La falta de control periódico hace que se detecte tarde y sólo se cure un 35 % de los pacientes.

Una de las formas de **reconocer los lunares** que posiblemente generen en problemas es utilizar la regla **ABCD**: **A**-asimetría, **B**-bordes irregulares, **C**-color variado (una misma lesión presenta diversos colores) y **D**-diámetro superior a 6 milímetros. Debido al rápido crecimiento de los tumores es necesario vigilar la piel. Cuando apare-

ca una lesión con alguna de estas características se debe consultar sin demora al dermatólogo.

Además, el riesgo de una persona de sufrir cáncer de piel se incrementa si existen **antecedentes familiares** de este tipo de cáncer, si en la piel tiene un **elevado número de lunares** (más de 50) o si ha sufrido **quemaduras solares** graves en la infancia.

En relación a la protección hay que tener en cuenta que cualquier actividad al aire libre, en cualquier época del año, expone a los rayos ultravioletas del sol, que pueden ser dañinos para la piel. Por ello se debe fomentar las medidas de protección solar y vigilar aquellos signos que puedan resultar sospechosos ya que si se detectan tempranamente casi todos los cánceres de piel se pueden curar totalmente.

Se debe acudir al dermatólogo ante cualquier alteración dermatológica o sospecha, como puede ser [4]:

- Un **crecimiento sospechoso** de piel en cualquier punto.
- **Cualquier cambio** abrupto o progresivo en la apariencia de un lunar (regla **ABCD**).
- Una lesión cutánea que **no cicatrice**.
- Un lunar, bulto o nódulo que sea **escamoso, aterronado o costroso**, que **drene** o **sangre**.
- **Dolor, picazón, sensibilidad** o cambios de sensación en un lunar o crecimiento.
- **Levantamiento** de parte de un área pigmentada de un lunar que solía ser chato.

Protección solar

Las partes de nuestro cuerpo que pueden salir más perjudicadas de una exposición prolongada al sol, sin la protección adecuada, son la piel y los ojos. Por ello debemos protegernos con **cremas solares adecuadas** y **gafas de sol**.

Las radiaciones solares que llegan a la superficie de la Tierra pueden ser muy perjudiciales para la vista si nos exponemos a ellas sin protección. La luz ultravioleta puede causar, con el paso del tiempo, daños a nivel visual como cataratas o degeneración macular; por ello es indispensable utilizar gafas de calidad, con protección solar adecuada [5]. Una garantía de ello es el marcado CE, certificado que asegura que el producto ha pasado todos los controles pertinentes para su comercialización dentro de la Unión Europea y que cumple todos los requisitos legales y de seguridad.

Las cremas o protectores solares defienden a la piel de los rayos ultravioletas (UV) y evitan la quemadura solar. Además, los protectores solares pueden prevenir el envejecimiento cutáneo, proteger frente a la inmunodepresión que producen a las radiaciones y prevenir la aparición de cáncer de piel [6]. Para ello, los cosméticos que actúen como fotoprotectores solares deben **proteger frente a las radiaciones UVB y UVA**.

Es necesario que los fotoprotectores **se empleen correctamente**, no sobreestimar la seguridad de su utilización y siempre acompañar su uso de otras medidas de fotoprotección.

Las siglas **FPS** que aparecen en los protectores solares (factor de protección solar) indican la potencia de la protección frente a quemaduras que son producidas por la radiación solar UVB. Es decir, el número de veces que el protector solar aumenta la capacidad de defensa de la piel. Por ello cada tipo de piel, denominado fototipo, necesitará un FPS, **cuanto más clara es la piel mayor protección necesita**. A modo de ejemplo, un producto solar que ofrezca un factor de protección UVB 15, significa que la piel así protegida puede estar expuesta a los rayos UVB 15 veces más tiempo que la misma piel sin protección solar. Una persona que su piel se quema a los 10 minutos, cuando se aplica un fotoprotector 15, tarda en quemarse 150 minutos.

En el etiquetado de los productos cosméticos que actúen como protectores solares las declaraciones de la eficacia de los productos deben ser sencillas y se deben basar en criterios idénticos entre los la-

boratorios fabricantes, de modo que el consumidor pueda comparar y elegir el producto adecuado para cada exposición y tipo de piel. Un etiquetado que indique una de las cuatro categorías de protección «baja», «media», «alta» y «muy alta» ofrece una indicación de la eficacia del producto de protección solar más sencilla y significativa que un número [7]. Por lo tanto, dicha categoría debe aparecer en la etiqueta de modo al menos tan destacado como el factor de protección solar (Tabla 1).

Tabla 1. *Categoría de protección y equivalencia del factor de protección solar (FPS).*

Categoría de protección	Factor de protección solar (FPS)
Baja	6-8-10
Media	15-20-25
Alta	30-50
Muy Alta	+50

El Factor de Protección Solar (FPS) es importante, pero es más relevante la correcta y suficiente aplicación del producto cosmético. En la etiqueta se debe indicar claramente la protección frente a la radiación UVB y UVA, para poder elegir fácilmente un producto que proteja frente a ambas radiaciones.

Medidas de protección

Resulta imprescindible la **selección y el uso correcto** de un buen protector solar. En relación a la selección del tipo de cosmético en la actualidad existen productos cosméticos fotoprotectores en diversas formas de presentación (cremas, leches, lociones, geles, aerosol, barras de labios y maquillajes) que hacen más cómoda su aplicación y adecuada a nuestro tipo de piel, o problema cutáneo subyacente.

En general, es mejor utilizar cosméticos en crema que en aerosol porque aprecia mejor su aplicación sobre la piel y si la aplicación es

homogénea [8]. Se seleccionará el tipo de **producto cosmético en función del tipo de piel** de la persona; por ejemplo, en personas con piel seca se utilizará preferiblemente un protector en crema que sea hidratante. Por el contrario, para personas con piel grasa o con seborrea, acné, o dermatitis seborreica, se seleccionarán excipientes en gel o solución para que no engrase la piel.

Es muy importante la aplicación correcta de los fotoprotectores para obtener la eficacia del factor de protección solar declarado. Por ello resulta imprescindible **repetir la aplicación del fotoprotector** sobre todo si se ha eliminado en el baño, en el secado, al practicar deporte o simplemente por la sudoración.

Otro aspecto importante a tener en cuenta es la **cantidad** de producto que se aplica sobre la piel. En los ensayos para valorar su eficacia se emplea una cantidad de producto que equivale aproximadamente a seis cucharillas de café para un adulto. En condiciones reales se suele aplicar menor cantidad, que reduce la protección del producto fotoprotector. A modo de ejemplo, si la cantidad que se aplica sobre la piel es la mitad, la protección puede reducirse un tercio.

La utilización de productos cosméticos de protección solar es una de las medidas necesarias para conseguir una protección eficaz contra el sol, pero hay que utilizarlos correctamente y acompañarlos de **otras medidas**, como por ejemplo:

- **Evitar tomar el sol en las horas críticas**, entre las once de la mañana y las cuatro de la tarde.
- **Utilizar prendas que protejan del sol**, incluso en sombra o si el día está nublado; los **sombreros** y las **gafas de sol** dan una protección adicional [5].
- **Evitar la exposición directa** al sol de los **bebés** y los **niños** de corta edad.
- Utilizar protector solar adecuado al **tipo de piel**, como **mínimo que proporcione protección media (FPS 15)**, en **cualquier actividad al aire libre** y en **todas las épocas de año**.

- Utilizar el protector sobre la **piel seca** y en **cantidad generosa**, de forma **uniforme** por todo el cuerpo, sin olvidar zonas como las orejas o los pies, **media hora antes** de exponerse al sol y **repetir la aplicación** si se produce sudoración, tras el baño o secado [8].
- Utilizar protector también cuando nos **bañemos**: el agua ofrece una protección mínima frente a la radiación UV, e incluso los reflejos del agua pueden potenciar sus efectos.

Hay que tener en cuenta que es imposible garantizar una protección total frente a los riesgos de la radiación UV y no existe evidencia científica que permita afirmar que el empleo de productos de protección solar prevenga el melanoma. Por ello no debe darse a entender que el producto cosmético protege totalmente frente a los riesgos de la exposición excesiva al sol, especialmente en bebés y niños pequeños. Recordemos que la piel tiene memoria y las quemaduras infantiles incrementan el riesgo de padecer cáncer de piel.

Referencias bibliográficas

1. Holick MF. Biological Effects of Sunlight, Ultraviolet Radiation, Visible Light, Infrared Radiation and Vitamin D for Health. *Anticancer Res.* 2016;36(3):1345-56.
2. Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL. Ultraviolet radiation and skin cancer. *Int J Dermatol.* 2010;49(9):978-86. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04474.x.
3. Lazar AJF, Murphy GF. La piel. En: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editores. *Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional.* 8ª ed. Madrid: Elsevier; 2010. p. 1165-204.
4. Merino-Sanjuán V, López-Castellano AC. El farmacéutico y las enfermedades de la piel. En: López-Castellano AC, Moreno-Royo L, Villagrasa-Sebastián V, editores. *Manual de Farmacología. Guía para el uso racional del medicamento.* 2ª ed. Madrid: Elsevier; 2010. p. 367-85.

5. Almutawa F, Vandal R, Wang SQ, Lim HW. Current status of photoprotection by window glass, automobile glass, window films, and sunglasses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2013;29(2):65-72. doi:10.1111/phpp.12022.
6. Sánchez G, Nova J, Rodriguez-Hernandez AE, et al. Sun protection for preventing basal cell and squamous cell skin cancers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7):CD011161. doi:10.1002/14651858.CD011161.pub2.
7. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products (recast) (Text with EEA relevance) Text with EEA relevance, [consultado abril de 2021]; Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02009R1223-20201203>.
8. Sander M, Sander M, Burbidge T, Beecker J. The efficacy and safety of sun-screen use for the prevention of skin cancer. *CMAJ*. 2020;192(50):E1802-8. doi:10.1503/cmaj.201085.

Alteraciones dermatológicas causadas por las medidas preventivas frente a Covid-19

ANDREA MUÑOZ ROMERO¹,

MANOLI IGARTUA OLAECHEA^{1,2,3},

ROSA MARÍA HERNÁNDEZ MARTÍN^{1,2,3},

EDORTA SANTOS VIZCAÍNO, EDORTA^{1,2,3}

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

2 Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN). Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

3 Bioaraba, Grupo NanoBioCel, Vitoria-Gasteiz, España.

La pandemia de COVID-19 ha obligado a la población mundial al uso de mascarillas y al lavado frecuente de manos como medidas preventivas para frenar la expansión del virus. Este trabajo se centra, basándose en diversas publicaciones científicas, en como dichas medidas han originado, o incluso agravado, la aparición de distintas patologías cutáneas como dermatitis de contacto o acné. Así mismo, varios casos clínicos muestran cómo, tras la aplicación de un tratamiento dermofarmacéutico o farmacológico, se consigue mejorar la patología. Es por ello que el análisis de las alteraciones producidas y el empleo de un tratamiento adecuado, pueden ayudar a aliviar las patologías, mejorando el uso y cumplimiento de las medidas preventivas.

Introducción

Desde la declaración de la COVID-19 como una nueva enfermedad respiratoria, los conocimientos de transmisión y tratamiento de la misma han ido variando según se investigaba y se obtenía más información sobre el tema. Para frenar la transmisión de la enfermedad se deben emplear, de manera adecuada y obligatoria, una serie de medidas preventivas como son las mascarillas — que se deben utilizar durante horas — y el lavado frecuente de manos. Las condiciones de humedad y temperatura que se generan en la cara durante su uso y, a veces, el uso incorrecto de las mismas, junto a la presencia de algunas sustancias irritantes tanto en las mascarillas como en los geles hidroalcohólicos, pueden dar lugar a la aparición de alteraciones dermatológicas. En la mayoría de los casos, esas manifestaciones aparecen sin un historial clínico previo, debido a la hiperhidratación de la piel, la fricción, la alteración de la barrera epidérmica y/o por reacciones de contacto. También hay casos en los que patologías como la dermatitis, el acné o la rosácea, se ven agravadas por las condiciones físicas que generan los equipos mencionados [1, 2].

La mayor parte de los datos que se recogen en los distintos estudios y artículos publicados durante este año de pandemia, hacen referencia

al personal sanitario (Figura 1). Sin embargo, hay que tener en cuenta que la población general también puede sufrir este tipo de patologías, ya que el uso de las medidas de prevención es obligatorio para todos. A continuación, se presentan distintos casos generados por las medidas preventivas frente al coronavirus, y una serie de consejos y tratamientos tanto dermofarmacéuticos como farmacológicos para disminuir las alteraciones cutáneas provocadas.

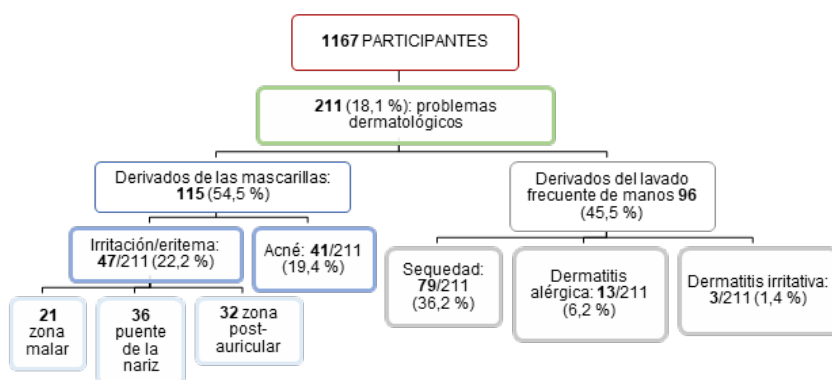


Figura 1. Resultados de un estudio donde se muestran las principales alteraciones dermatológicas derivadas de las medidas preventivas frente a COVID-19 [3].

Alteraciones causadas por las mascarillas

A la hora de frenar la expansión del virus contamos con distintos tipos de mascarillas — higiénicas, quirúrgicas, autofiltrantes — las cuales pueden causar alteraciones en la barrera cutánea y en la microbiota de la piel, provocando alteraciones dermatológicas. Varios investigadores chinos, entre ellos Hua et al., realizaron un estudio con 20 sanitarios del West China Hospital para ver las alteraciones que aparecían en la piel tras usar mascarillas quirúrgicas y N95. Tras el uso de ambos tipos de mascarilla, comprobaron que se había producido un aumento de la secreción de sebo, de la hidratación, la temperatura y el

pH de la piel, además de un eritema como resultado de la dilatación de los vasos sanguíneos de la cara. Todos estos factores afectan a la estructura y función barrera de la piel, generando una sensación incómoda que provoca la manipulación de la mascarilla y disminuye su papel protector [4]. A continuación, se explican las alteraciones dermatológicas más comunes observadas durante la pandemia y las medidas y soluciones que podemos tomar para que las mascarillas no sean vistas como un problema, sino únicamente como una medida de prevención frente al virus.

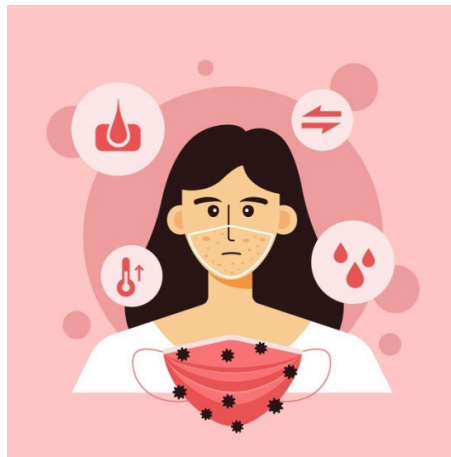


Figura 2. Alteraciones provocadas en la superficie de la piel tras el uso de mascarillas como medida preventiva. Imagen obtenida de: <https://www.freepik.com/vectors/health>. Designed by pikisuperstar / Freepik

Prurito

Una de las alteraciones más frecuentes debido al uso de mascarillas durante largas horas es la sensación de “hormigueo o irritación de la piel que provoca el deseo de rascarse en la zona”, lo que se denomina prurito [5].

Un estudio realizado a 2.315 estudiantes polacos mostró que un 19,6 % de los encuestados decían padecer prurito. Los casos con piel sensible, predisposición atópica y dermatosis faciales, eran los más

propensos a padecer dichos picores. Esto incita a manipular la zona de picor, quitándose la mascarilla o rascándose la zona sin retirar la medida de protección [6].

El principal tratamiento para aliviar los síntomas del prurito es el uso de humectantes que permitan mejorar la sensación sobre la piel. Aplicar cremas, lociones o pomadas formuladas con ingredientes que hidraten y generen sensación de frescor, ayudará a aliviar la picazón reduciendo la temperatura de la cara. Algunos de esos componentes son zinc, mentol o alcanfor, que presentan un efecto analgésico y calmante tras su administración tópica [6, 7]. Si con estas medidas los picores siguen persistiendo, se puede recurrir a un tratamiento farmacológico para minimizarlos, bien empleando antihistamínicos (hidroxicina o difenhidramina), inhibidores tópicos de la calcineurina (pimecrolimus, tacrolimus) o anestésicos (capsaicina, pramoxina) que inhiban los nervios encargados de transmitir la sensación de picor [7, 8].

Dermatitis de contacto

Otra de las patologías que más se está viendo a lo largo de estos meses es la dermatitis de contacto, “una inflamación de la piel causada por una reacción alérgica tras el contacto con sustancias externas de pequeño tamaño capaces de atravesar la piel” [9]. Se caracteriza por generar lesiones denominadas eczemas e ir acompañada de prurito y sequedad en la zona.

Se han publicado varios casos clínicos en los que se expone la aparición de dermatitis de contacto causada por los diferentes componentes de las mascarillas. Uno de ellos, publicado en mayo de 2020, explicaba cómo una enfermera manifestaba picor, quemazón y eritema periocular por el uso de mascarilla debido a sus componentes [10]. De la misma manera, una mujer de 23 años presentó dermatitis de contacto en la zona del puente de la nariz debido a los componentes de la esponja de la mascarilla [11]. Tampoco se debe olvidar la zona retroauricular, ya que los componentes de las gomas de las mascarillas también pueden originar esta alteración [12].

De esta forma, el tratamiento de la dermatitis de contacto se basa en dos pilares clave: identificar y evitar el agente irritante o alérgico — se recomienda realizar una prueba de parches o un test de prick [13] — y el empleo de productos dermofarmacéuticos — cremas que contengan emolientes en su formulación, como ceramidas, alcoholes grasos, aceites naturales de oliva, argán, jojoba o almendras dulces — y farmacológicos para aliviar los síntomas [7]. El tratamiento farmacológico se basa en distintas familias de fármacos:

- Corticoides tópicos o inhibidores de la calcineurina tópicos → Disminuyen la respuesta inflamatoria al contacto con el alérgeno. Se emplearán en las lesiones eccematosas agudas 1 o 2 veces al día, durante un periodo inferior a dos semanas.
- Antihistamínicos orales → para disminuir el picor.
- Soluciones antisépticas secantes en caso de componente exudativo abundante.
- Antibióticos tópicos u orales → si aparece sobreinfección.

Dermatitis seborreica

La dermatitis seborreica es una dermatosis crónica muy frecuente, caracterizada por la presencia de eritema y descamación, que aparece principalmente en zonas con mayor número de glándulas sebáceas, como son la cara y/o el cuero cabelludo [14].

Varios autores asocian la aparición de nuevos casos de dermatitis seborreica a un aumento de la temperatura facial, lo que induce y eleva la excreción de sebo [15]. Además, también provoca anomalías en la microbiota de la piel y en la permeabilidad de la barrera cutánea, incrementando la sudoración. Estos factores provocan una acción irritante empeorando el prurito [16]. En Milán, después del confinamiento domiciliario, se empezó a observar a varios pacientes con dermatitis seborreica. Se realizó un estudio a 43 personas con esta alteración dermatológica previa al uso de mascarillas, de los cuales 20 mostraron

una exacerbación de la patología. La molestia más generalizada fue el eritema y la descamación, acompañada de prurito en el 70 % de los casos [17].

Para tratar la dermatitis seborreica contamos con tratamiento dermofarmacéutico y farmacológico [18]:

- Tratamiento **dermofarmacéutico**: Lociones, emulsiones, geles o cremas no engrasantes → formulados con: α -hidroxiácidos, breas liposomadas, ictiol, keluamida, urea.
- Tratamiento **farmacológico**:
 - Formas leves → gel antifúngico.
 - Formas moderadas o graves → Cremas o lociones de corticoides (potencia intermedia-baja): principios activos: acetato de hidrocortisona 1-2,5 %, budesonida 0,0025 %, aceponato de metilprednisolona 0,1 %, furoato de mometasona 0,1 %.

Acné

El acné es una enfermedad inflamatoria crónica de las unidades pilosebáceas, caracterizada por la formación de comedones, pápulas y pústulas foliculares que, sin el tratamiento adecuado y su manipulación, pueden agravarse dando lugar a nódulos y quistes [19-21]. Tiene una etiología multifactorial, sin embargo, nos queremos centrar en cómo factores derivados del uso continuado de la mascarilla como el sudor, la humedad y el aumento de la temperatura facial — los cuales provocan un aumento de la secreción de sebo — pueden agravar la situación [4]. Sardana et al., indican que estos factores pueden causar hinchazón de los queratinocitos epidérmicos, afectando así a los queratinocitos del folículo pilosebáceo y provocando obstrucción aguda y agravamiento del acné [22].

Por otro lado, el acné genera síntomas como quemazón y/o prurito, lo que lleva al individuo a rascarse para aliviar los síntomas [15]. Este acto, junto con la manipulación de los comedones casi de manera in-

consciente, puede agravar el acné, ya que provocaría la extensión de la bacteria *Propionibacterium acnes* a otras zonas de la cara y generaría lesiones en la epidermis. Además, también se manipula la mascarilla, alterando el tejido de la misma y pudiendo disminuir su función protectora.

A la hora de emplear un tratamiento para el acné, se pueden emplear distintos medios, todos ellos con unos objetivos comunes: regular la seborrea, evitar la obstrucción del folículo, reducir la población bacteriana y evitar la aparición de cicatrices. Se pueden emplear soluciones antisépticas con acción antibacteriana, soluciones exfoliantes con acción queratolítica o bien soluciones desengrasantes y limpiadoras [23]. En la siguiente tabla (Tabla 1) se recogen distintos tratamientos farmacológicos tópicos frente al acné.

Tabla 1. Posibles tratamientos tópicos [23-25].

PRINCIPIO ACTIVO	ACCIÓN	FUNCIÓN
Ácido salicílico 1-2 %	Queratolítica	Desobstruir canal folicular Drenar exceso de sebo
Retinoides (concentraciones bajas)	Queratolítica queratoplástica	Inhiben formación comedones
Alfahidroxiácidos (ácido glicólico) 5-15 %	Queratolítica	Disminuye cohesión entre queratinocitos
Niacinamida 4 %	Antiinflamatoria	Disminuir la inflamación
Ácido azelaico 20 %	Queratolítico y antimicrobiano	Disminuir engrosamiento anormal del estrato córneo Reducir población <i>P. acnes</i>
Eritromicina	Antimicrobiano	Reducir población <i>P. acnes</i>

En los casos más graves de acné es cuando el dermatólogo recetará un tratamiento sistémico basado en *antibióticos orales* con acción bacteriostática-bactericida sobre *P. acnes* y capaces de reducir la cantidad de ácidos grasos libres. Hay que recordar al paciente que son tratamientos largos (3 y 6 meses), por lo que los efectos pueden tardar en

notarse. Los más utilizados son tetraciclinas, macrólidos e isotretinoína [20, 23].

Rosácea

La rosácea es una dermatosis localizada principalmente en la zona de la nariz, las mejillas y la frente, generalmente en pacientes de mediana edad. Es característica la aparición de episodios transitorios de rubor, eritema permanente, pápulas y pústulas, con ausencia de comedones (Figura 3).

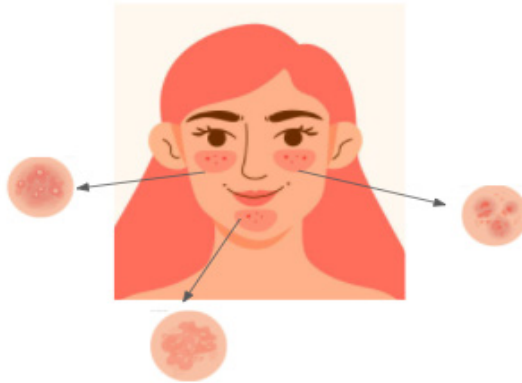


Figura 3. Lesiones características de la rosácea: rubor, eritema y pápulas y pústulas. Imagen obtenida de: <https://www.freepik.com/vectors/health>. Designed by pikisuperstar / Freepik

Los mecanismos fisiopatológicos que la causan se desconocen, aunque hay varias hipótesis que indican como causantes de esta patología a las alteraciones vasculares y la presencia de microorganismos como *Demodex folliculorum* que desencadenaría una respuesta inmunológica. La Academia Europea de Dermatología y Venereología, explicaba cómo un caso de rosácea con pápulas, originado — sin un historial clínico previo — por el uso de mascarilla quirúrgica durante 1 mes, fue resuelto por completo tras la administración de un antibióti-

co oral (limeciclina) durante 28 días en combinación con la aplicación de ivermectina tópica durante 3 meses [26].

Para reducir o minimizar las molestias que provoca la rosácea derivada o agravada por el uso de la mascarilla — se genera una dilatación de los vasos sanguíneos faciales como consecuencia de un aumento de la temperatura —, debemos dedicar atención al cuidado cutáneo, empleando cremas y humectantes para pieles sensibles una o dos veces al día (o antes y después del uso de mascarilla) para generar una mejor sensación en la piel [27]. Se aconseja emplear limpiadores que no necesiten aclarado, para evitar la tirantez que provoca el agua en pieles reactivas. Además, hay que recordar al paciente que debe evitar productos que contengan alcohol, ya que se produce una vasodilatación [28, 29]. Dependiendo de la fase en la que se encuentre la patología, el tratamiento será distinto (Tabla 2) [27-29].

Tabla 2. Fases de la rosácea y tratamiento correspondiente.

FASE	OBJETIVOS	TRATAMIENTO
Inicial	Reducir tirantez, incomodidad y eritema	<i>Cosméticos vasoconstrictores</i> (p. ej. ruscus, mirtilo, castaño de indias)
Moderada	Reducir lesiones eritematoescamosas	<i>Antimicrobianos tópicos</i> (metronidazol) o <i>antibióticos</i> (eritromicina)
Papulopustulosa	Reducir brote inflamatorio	<i>Antibióticos orales</i> (metronidazol, isotretinoína) y <i>antiparasitario tópico</i> (ivermectina) u <i>oral</i> (limeciclina)

Alteraciones causadas por el lavado frecuente de manos

Otra de las medidas preventivas para frenar la expansión del virus es el lavado de manos, una pauta de higiene básica que evita el contagio. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC en inglés), recomiendan “lavarse las manos con agua y jabón siempre

que sea posible, porque lavarse las manos reduce cantidades de todo tipo de gérmenes y productos químicos en las manos” [30].

Al igual que se ha explicado anteriormente, el uso de productos para la desinfección de manos también genera una serie de alteraciones dermatológicas como sequedad, dermatitis y eritemas (Figura 4). A continuación, se explican aquellas que más se han notificado en diversas publicaciones científicas.

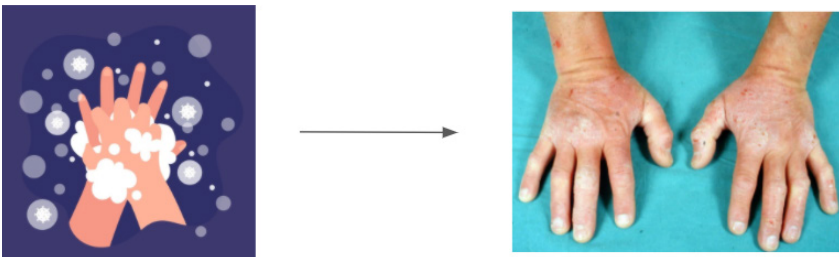


Figura 4. Ejemplo de alteraciones cutáneas en las manos provocadas por el uso de productos desinfectantes. Imágenes obtenidas de: <https://www.freepik.com/vectors/hand>. Diseñada por Freepik; BallenaBlanca, CC BY-SA 3.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>>, via Wikimedia Commons

Xerosis

Xerosis o piel seca, es el fenómeno de descamación anormal de los corneocitos, es decir, la eliminación de los componentes principales del estrato córneo de la epidermis en grumos visibles y que acaba produciendo una textura y aspecto áspero en la piel [31]. La aplicación continua de jabones y desinfectantes en las manos provoca la pérdida de componentes del manto hidrolipídico de la piel, generando una pérdida de agua y lípidos superficiales. Cuanto más delgada es la barrera protectora, mayor es la pérdida de agua transepidérmica (TEWL), aumentando la entrada de agentes irritantes y alérgenos [32, 33].

Para poder combatir la aparición de sequedad y heridas en las manos es recomendable emplear cremas, pomadas o geles que incluyan componentes que mejoren el estado del estrato córneo, aportando

hidratación y recuperando la función dañada de la piel. Para ello se deben buscar componentes humectantes — de rápida absorción, que mejoran la sensación sobre la piel, como ácido hialurónico, aloe, glicerina o urea — y oclusivos — forman una barrera protectora sobre la piel reduciendo el TEWL; p. ej. cera de abeja, parafina, lanolina, aceite de oliva — [34].

Dermatitis de contacto

Dentro de esta patología provocada por los productos empleados para la desinfección de manos, se distinguen dos tipos de dermatitis de contacto: irritativa y alérgica.

La **dermatitis irritativa** es una reacción inflamatoria no alérgica que a pesar de estar desencadenada por el contacto de la piel con una sustancia exógena, la respuesta no necesita una previa sensibilización ni se desarrolla memoria inmunológica. Al lavar las manos con agua y jabón, detergentes u otros limpiadores, se destruyen sustancias higroscópicas de la barrera lipídica, pudiendo elevar el pH de la piel y disolver los lípidos presentes en ella, alterando así la barrera protectora [32, 35].

Por otro lado, encontramos la **dermatitis de contacto alérgica**. En este caso, la alteración está ligada a la sensibilización frente a un alérgeno específico, seguido de una respuesta inflamatoria (hipersensibilidad retardada o de tipo IV) y la aparición de eccema en la zona donde penetra el alérgeno [35].

Desde la Sociedad Americana de Dermatitis de contacto se recomienda seguir una serie de pautas para reducir los problemas y alteraciones originados por la dermatitis irritativa y alérgica [13, 32, 36]:

- Identificar el agente irritante y evitarlo.
- Reducir la exposición a tensioactivos y detergentes que causen daño y produzcan irritación.
- Emplear cremas con componentes humectantes — ácido hialurónico, áloe, urea, ácido láctico — y oclusivos — cera de abeja,

parafina, manteca de karité — que restauren la función barrera de la piel.

- En caso de no mejorar la sintomatología, se emplearán corticosteroides de potencia baja-intermedia para ayudar a disminuir la inflamación y acelerar el proceso de recuperación.
- En el caso de la **dermatitis alérgica** se aconseja acudir a una consulta de dermatología para evaluar las lesiones y poder realizar la prueba de parches. Así mismo, en los casos más graves se aplicará un tratamiento basado en antihistamínicos para aliviar el prurito y prevenir el rascado.

Se debe recalcar al paciente que, a pesar de notar una mejora, debe continuar con el tratamiento durante varias semanas, ya que la función protectora de la piel tarda en recuperarse a pesar de que las lesiones se hayan eliminado de manera visible.

Conclusiones

Con este trabajo se quiere dar visibilidad a las patologías dermatológicas originadas por las medidas preventivas frente a la pandemia de COVID-19. A pesar de que en este 2021 se lleve a cabo la vacunación en todo el mundo, aún queda tiempo para recuperar la normalidad, tal y como la conocíamos antes. Es por ello que el uso de mascarillas y el lavado frecuente de manos, junto con la distancia interpersonal, seguirán siendo necesarios, tanto en sanitarios como en la población general. Conociendo las soluciones que podemos tomar para que alteraciones dermatológicas como el acné o la dermatitis de contacto no empeoren, podremos seguir empleando dichas medidas preventivas de manera adecuada.

Referencias bibliográficas

1. Zheng Y, Lai W. Dermatology staff participate in fight against Covid-19 in China. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 May;34(5):210-1. doi: 10.1111/jdv.16390
2. Darlenski R, Tsankov N. COVID-19 pandemic and the skin: what should dermatologists know? *Clin Dermatol*. 2020 Nov-Dec;38(6):785-7. doi: 10.1016/j.clindermatol.2020.03.012
3. Agrawal S, Jaiswal S, Mishra DB, Rathi S. Dermatological Manifestation due to Preventive Measures Used During COVID-19 Pandemic. *Indian Dermatol Online J*. 2020 Sep 19;11(5):838-41. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_343_20
4. Hua W, Zuo Y, Wan R, Xiong L, Tang J, Zou L, Shu X, Li L. Short-term skin reactions following use of N95 respirators and medical masks. *Contact Dermatitis*. 2020 Aug;83(2):115-21. doi: 10.1111/cod.13601
5. Prurito: Medline Plus [Internet]. Rockville Pike: ADAM; copyright 1997-2021 [consultado Julio 28, 2021]. Disponible en: <https://medline-plus.gov/spanish/ency/article/003217.htm>
6. Szepietowski JC, Matusiak Ł, Szepietowska M, Krajewski PK, Białynicki-Birula R. Face Mask-induced Itch: A Self-questionnaire Study of 2,315 Responders During the COVID-19 Pandemic. *Acta Derm Venereol*. 2020 May 28;100(10):adv00152. doi: 10.2340/00015555-3536
7. Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard F, Garcovitch S, Gieler U, Gimenez-Arnau A, et al. European guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(5):563-81. doi: 10.2340/00015555-1400
8. Yosipovitch G, Bernhard JD. Clinical practice. Chronic pruritus. *N Engl J Med*. 2013 Apr 25;368(17):1625-34. doi: 10.1056/NEJMcp1208814
9. Ayela MR. Dermatitis. San Vicente, Alicante: Editorial Club Universitario; 2013. p.31-3.

10. Aerts O, Dendooven E, Foubert K, Stappers S, Ulicki M, Lambert J. Surgical mask dermatitis caused by formaldehyde (releasers) during the COVID-19 pandemic. *Contact Derm.* 2020 Aug;83(2):172-3. doi: 10.1111/cod.13626
11. Xie Z, Yang Y, Zhang H. Mask-induced contact dermatitis in handling COVID-19 outbreak. *Contact Derm.* 2020 May;83(2):166-7. doi: 10.1111/cod.13599
12. Bothra A, Das S, Singh M, Pawar M, Maheswari A. Retroauricular dermatitis with vehement use of ear loop face masks during COVID-19 pandemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Oct;34(10):549-52. doi: 10.1111/jdv.16692
13. Marks R, Motley R. Dermatitis por contacto. En: Morales JL, Mendoza CA. *Common Skin Diseases*. 18ª ed. México DF: El Manual Moderno; 2012. p. 130-4.
14. Guillén C, Botella R, Sanmartín O. Dermatitis seborreica. *Manual Janssen de Enfermedades de la Piel*. Barcelona: Masson S.A.; 1996. p. 52-4.
15. Yan Y, Chen H, Chen L, Cheng B, Diao P, Dong L, et al Consensus of Chinese experts on protection of skin and mucous membrane barrier for health-care workers fighting against coronavirus disease 2019. *Dermatol Ther.* 2020 Jul;33(4):13310. doi: 10.1111/dth.13310
16. Marks R, Motley R. Infecciones de la piel. En: Morales JL, Mendoza CA. *Common Skin Diseases*. 18ª ed. México DF: El Manual Moderno; 2012. p. 38-59.
17. Veraldi S, Angileri L, Barbareschi M. Seborrheic dermatitis and anti-COVID-19 masks. *J Cosmet Dermatol.* 2020 Oct;19(10):2464-65. doi: 10.1111/jocd.13669
18. Dalmau J, Vila A, Puig L. Dermatitis seborreica: clínica y tratamiento. *Farmacia profesional.* 2004;18(2):58-62.
19. Llarch À. Acné: etiología, prevalencia y tratamiento. *Offarm: farmacia y sociedad.* 2004;23(8):80-6.

20. Bonet R. El acné: qué es y cómo combatirlo. *Offarm*. 2002;21(8):92-100.
21. Sánchez F, Gómez P. Bases para la atención farmacéutica del acné vulgar. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2000.
22. Sardana K, Sharma RC, Sarkar R. Seasonal variation in acne vulgaris--myth or reality. *J Dermatol*. 2002 Aug;29(8):484-8. doi: 10.1111/j.1346-8138.2002.tb00313.x
23. Muñoz MJ. El acné y su tratamiento. *Offarm*. 2001;20(8):71-81.
24. Hall J. Dermatitis seborreica, acné y rosácea. *Inmunología dermatológica*. Sauer manual de enfermedades de la piel. 9ª ed. Madrid: Wolters Kluwer; 2008. p. 145-58.
25. Giacalone S, Minuti A, Spigariolo CB, Passoni E, Nazzaro G. Facial dermatoses in the general population due to wearing of personal protective masks during the COVID-19 pandemic: first observations after lockdown. *Clin Exp Dermatol*. 2021 Mar;46(2):368-9. doi: 10.1111/ced.14376
26. Veronese S, Bernardi P, Sbarbati A. How the use of surgical masks during COVID-19 pandemic can induce skin effects. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Jan;35(1):7-8. doi: 10.1111/jdv.16905
27. Barco D, Alomar A. Rosácea. *Actas dermo-sifiliográficas*. 2008;99(4):244-56. doi: 10.1016/S1578-2190(08)70247-6
28. Barbed L. Acné rosácea. *Clínica y tratamiento*. *Farmacia profesional* 2004;18(8):58-62.
29. Alvira B. Piel sensible: cuidados y productos indicados. *Offarm: farmacia y sociedad*. 2004;23(11):68-74.
30. Cómo y cuándo usar el desinfectante de manos [Internet]. CDC; 2020 [revisada, 23 diciembre 2020; citada 25 julio 2021]; Disponible en: <https://www.cdc.gov/handwashing/show-me-the-science-hand-sanitizer.html>
31. Madison KC. Barrier function of the skin: "la raison d'être" of the epidermis. *J Invest Dermatol*. 2003 Aug;121(2):231-41. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12359.x

32. Rundle CW, Presley CL, Militello M, Barber C, Powell DL, Jacob SE, Atwater AR, Watsky KL, Yu J, Dunnick CA. Hand hygiene during COVID-19: Recommendations from the American Contact Dermatitis Society. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Dec;83(6):1730-7. doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.057
33. Zhai H, Maibach HI. Skin occlusion and irritant and allergic contact dermatitis: an overview. *Contact Dermatitis*. 2001 Apr;44(4):201-6. doi: 10.1034/j.1600-0536.2001.044004.201.x
34. Zhang B, Zhai R, Ma L. 2019 novel coronavirus disease epidemic: skin protection for healthcare workers must not be ignored. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Sep;34(9):434-5. doi: 10.1111/jdv.16573
35. Mascaro JM. Dermatitis de contacto. Pautas de diagnóstico y terapéutica en dermatología. Barcelona: Ediciones Mayo; 2008. p. 62-9.
36. De la Peña JJ, i Salvà MT. Dermatitis de contacto. *Medicina balear*. 1992;7(3):139-45.

Conozca el interior de sus cremas

M^a ELVIRA FRANCO GIL

Dpto. de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria

Universidad Complutense de Madrid

Instituto Universitario de Farmacia Industrial

Introducción

Las cremas son uno de los preparados farmacéuticos y cosméticos más utilizados en el mundo entero y, sin embargo, uno de los más desconocidos por la población general. Son emulsiones semisólidas de uso tópico. Al ser extendidas directamente sobre la piel, facilitan la administración conjunta de sustancias de acción terapéutica y naturaleza muy distintas. Los excipientes que acompañan a estas sustancias activas son de gran interés al servir, no sólo de vehículos y estabilizantes físico-químicos, sino también de coadyuvantes terapéuticos. La óptima formulación (composición cuali-cuantitativa), diseño y elaboración de las emulsiones conducen a la obtención de cremas eficaces, de organolepsia (impacto sobre los órganos de los sentidos) agradable

y estabilidad adecuada. Gracias al acierto de la Tecnología Farmacéutica, parece extendida la creencia popular de que las cremas son productos naturalmente estables; nada más lejos de la realidad. De ahí los consejos de uso y conservación que se ofrecen en este artículo.

¿Qué es una crema?

Concepto de emulsión

Según la Real Farmacopea Española [1]: "las cremas son preparaciones multifásicas constituidas por una fase lipófila y una fase acuosa". Desde un punto de vista físico-químico una crema es una emulsión; definida como un sistema disperso heterogéneo constituido por dos fases líquidas inmiscibles, en el que una de las fases está dividida y dispersada en el seno de la otra [2, 3]. Las dos fases líquidas no se mezclan espontáneamente porque son de naturaleza contraria: lipófila (oleosa, grasa) e hidrófila (acuosa).

Imaginemos un vaso con agua sobre la que se echa un gran chorro de aceite de oliva. Ambos líquidos seguirán distinguiéndose por separado, aunque estén en contacto directo, porque son inmiscibles. Al agitar con una cucharilla, podríamos dividir el aceite en varias grandes gotas y repartirlas en el agua pero, al cesar la agitación y abandonar el sistema en reposo, las grandes gotas volverían a reunirse progresivamente (agregación), se fundirían (coalescencia) y volveríamos a la situación inicial, distinguiéndose finalmente todo el aceite reunido por un lado y todo el agua por el otro (separación de fases). De igual manera, la fase oleosa y la acuosa de una emulsión farmacéutica tienen la misma dificultad para permanecer mezcladas. Para ralentizar, en la medida de lo posible, el inevitable retorno a la separación de fases se introduce en la formulación un tercer componente: el emulgente [4]. Casi siempre se trata de una mezcla de varios emulgentes, más que de uno sólo.

Tensioactivo, el tercer componente

Los emulgentes más frecuentemente utilizados se denominan “tensioactivos”. Son sustancias anfifílicas, al presentar una región de su molécula claramente hidrófila, afín a la fase acuosa, y otra región lipófila, afín a la fase oleosa (*Figura 1izquierda*). Esta anfifilia les conduce a situarse en las fronteras de contacto entre ambas fases (interfaz) con la parte hidrófila orientada hacia la fase acuosa y la parte lipófila orientada hacia la fase oleosa (*Figura 1derecha*). De esta manera los tensioactivos reducen la tensión interfacial [5] y la tendencia de ambas fases inmiscibles a separarse.



Figura 1. *Izquierda: Representación de una molécula de tensioactivo. Derecha: Representación de una gotícula de emulsión O/A.*

El grado de hidrofilia de un tensioactivo, de carácter no iónico, se expresa mediante el parámetro HLB (del inglés, *hydrophilic-lipophilic balance*) o equilibrio hidrofilia-lipofilia, cuyo valor varía de 0 a 20. Valores elevados de HLB denotan alta hidrofilia; y al contrario, valores bajos de HLB denotan lipofilia [2, 4]. Las mezclas emulgentes incluidas en las emulsiones reúnen tensioactivos de bajo y alto valor de HLB, con el fin de aumentar su eficiencia estabilizadora.

¿Por qué algunas cremas son “aceitosas” y otras no? Signo de una emulsión

Tras el proceso de formación de una emulsión (emulsificación), una de las dos fases queda dividida en gotas tan pequeñas (gotículas) que sólo se pueden ver al microscopio (0,5 - 100 μm [6]), dispersadas

homogéneamente en el continuo de la otra fase líquida no dividida. La fase dividida en gotículas recibe el nombre de interna, dispersa o discontinua; mientras que la fase no dividida recibe el nombre de externa, dispersante o continua [3].

En nuestro ejemplo de aceite de oliva sobre agua, la fase interna es la oleosa, y la fase externa la acuosa. Esta situación define lo que llamamos el signo O/A de una emulsión óleo-acuosa o, simplemente, acuosa (*Figura 2*). La situación contraria: fase interna acuosa, y externa oleosa define el signo A/O de una emulsión acuo-oleosa o, simplemente, oleosa [2-4, 6]. Como puede deducirse, el tacto oleoso, o no, de una crema depende de su fase externa y, por ende, de su signo.

Los dos factores más determinantes del signo de una emulsión son:

- La proporción relativa entre las dos fases. La más abundante tiende a ser la externa [3, 6].
- El HLB de la mezcla de emulgentes. Mezclas lipófilas (bajo HLB) contribuyen a la formación de emulsiones oleosas (signo A/O); mezclas hidrófilas (alto HLB) de emulsiones acuosas (signo O/A) [2].

¿Cómo se elabora una crema?

En el método de elaboración más simple y habitual de una emulsión se siguen los siguientes pasos:

1. Reunión y fusión (si procede), en un recipiente, de los componentes de naturaleza lipófila y el tensioactivo de bajo valor de HLB [6].
2. Reunión y fusión (si procede), en otro recipiente, de los componentes de naturaleza hidrófila y el tensioactivo de alto valor de HLB.

3. Emulsificación: reunión de las dos fases líquidas y a la misma temperatura (60-70 °C), con agitación hasta enfriamiento a temperatura ambiente [7]. Agitación y temperatura proporcionan la energía necesaria para obtener gotículas de fase interna, que queden dispersas homogéneamente en la fase externa.

Principios activos y excipientes coadyuvantes

Una de las grandes ventajas de las emulsiones es que permiten reunir y administrar en un solo medicamento, principios activos (o sustancias activas, con acción terapéutica) que, por su naturaleza contraria, tendrían que prepararse separadamente en medicamentos monofásicos distintos. Es decir que, podemos incluir un principio activo hidrófilo en la fase acuosa, y también un principio activo lipófilo en la fase oleosa. La emulsión resultante proporciona, conjuntamente, los dos efectos terapéuticos, sin necesidad de administrar secuencialmente cada principio activo por separado; uno en un preparado hidrófilo y, después, el otro en un preparado lipófilo.

Además, los excipientes acompañantes de los principios activos pueden facilitar y potenciar los efectos terapéuticos, mejorando sustancialmente el éxito del tratamiento [8]. Las afecciones dermatológicas secas (ej: psoriasis, dermatitis atópica) y la piel xerótica (falta de agua) se benefician de excipientes oclusivos que actúan como barrera mecánica a la pérdida transepidérmica de agua. Por el contrario, las afecciones húmedas que cursan con ampollas o vejigas (ej: pénfigo vulgar) necesitan excipientes acuosos que, al evaporarse sobre la piel, arrastran parte del agua de la lesión húmeda.

Imaginemos ahora un brote agudo de dermatitis atópica, de evolución ya crónica, en la que se aprecian grietas secas infectadas. Una emulsión podría reunir un antibiótico hidrófilo, un antiinflamatorio lipófilo y excipientes oclusivos.

Facilidad de aplicación y tiempo de permanencia

La facilidad con la que una crema puede extenderse y permanecer sobre la piel depende de su capacidad para deformarse y fluir (propiedades reológicas) [9]. La mayoría de las cremas son semisólidos plásticos-pseudoplásticos con tixotropía. Como semisólidos, tienen, a la vez, cierta capacidad de retener la forma (como los sólidos) y de fluir (como los líquidos).

Cuando se aplica fuerza sobre una crema, al extraerla de su envase o al extenderla sobre la piel, ésta se deforma (frecuentemente como un sólido algo elástico) y fluye (como un líquido muy viscoso), lo que pone de manifiesto su carácter visco-elástico. El flujo no comienza hasta que la fuerza deformante no ha alcanzado cierto valor umbral (comportamiento plástico); y la viscosidad disminuye cuanto mayor es la intensidad de la fuerza deformante aplicada (comportamiento pseudoplástico). Si, además, existe tixotropía, la disminución de la viscosidad será tanto más pronunciada cuanto más tiempo dure la aplicación de la fuerza [10]. Esta disminución de la viscosidad, tanto fuerza como tiempo-dependiente, facilita la extracción de la crema del tubo o pomo y su extensión y reparto sobre la superficie de nuestra piel.

Otra ventaja de la tixotropía es su contribución a la estabilidad de las emulsiones durante su almacenamiento o entre administraciones. Al dejar la crema en reposo, tras su último uso, la viscosidad se recupera y vuelve al elevado valor inicial previo a la aplicación de la fuerza deformante [10]. Así, se dificulta la floculación (agregación de las gotículas de fase interna) hasta la próxima vez que la fuerza de nuestras manos cause una disminución de la viscosidad y el efecto “fluidificante” deseado.

Suelen evitarse, al menos como vehículos principales, excipientes que causan un efecto “espesante” y “enrollante”, como consecuencia de un aumento de la viscosidad con la intensidad y el tiempo de aplicación de la fuerza deformante. Estos excipientes provocan tanta mayor

dificultad de extracción y de aplicación, cuanto más nos esforcemos en extender la crema sobre la piel. Lejos de quedar una fina capa extendida, ésta puede enrollarse sobre sí misma y dar lugar a pequeños grumos que se desprenden de la piel y caen.

Uso y conservación

Dado que, como hemos visto, una crema es un sistema intrínsecamente inestable, debe conservarse en un ambiente que no acentúe dicha inestabilidad. Por ello, han de evitarse temperatura, humedad y sequedad extremas, continuas vibraciones, evaporación de la fase acuosa y contaminación microbiana.

El mejor sitio para guardar nuestras cremas es un armario de nuestro dormitorio, que pueda permanecer a temperatura ambiente estable, lejos de la calefacción o del intenso sol que penetre a través de la ventana. No es conveniente guardarlas en el baño o en la cocina, donde hay fuentes de calor, vapor de agua y vibración.

Tras su uso, siempre hemos de cerrar bien el envase, para evitar la evaporación y pérdida de parte de la fase acuosa, especialmente si ésta es la externa.

Por otra parte, toda crema es un medio rico en nutrientes y agua, ideal para el crecimiento de bacterias y hongos. Cualquiera que sea el envase, cada apertura, cada extracción y manipulación de la crema, supone la siembra con microorganismos externos; por lo que es conveniente hacerlo con las manos lo más limpias posible, especialmente cuando el envase no es tubo sino pomo.

Referencias bibliográficas

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Preparaciones semisólidas para aplicación cutánea. En: Ministerio de Sanidad y Consumo y Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, editores. Real Farmacopea Española. 5a ed. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015.
2. Luzardo A, Otero FJ, Blanco J. Sistemas dispersos heterogéneos: emulsiones y suspensiones. En: Martínez R, editor. Tratado de Tecnología Farmacéutica, vol. I. Madrid: Síntesis; 2016. p. 227-63.
3. Attwood D. Sistemas dispersos. En: Aulton ME, editor. Farmacia: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Madrid: Elsevier España, SA; 2004. p. 70-100.
4. Billary M. Suspensiones y emulsiones. En: Aulton ME, editor. Farmacia: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Madrid: Elsevier España, SA; 2004. p. 334-58.
5. Fell J. Fenómenos superficiales y de superficie de contacto. En: Aulton ME, editor. Farmacia: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Madrid: Elsevier España, SA; 2004. p. 59-69.
6. Lozano MC, Córdoba M, Córdoba D. Sistemas dispersos: emulsiones. En: Lozano MC, Córdoba M, Córdoba D, editores. Manual de Tecnología Farmacéutica. Barcelona, España: Elsevier España, SL; 2012. p. 155-62.
7. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. PN/L/FF/002/00 Elaboración de emulsiones. En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y la Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado, editores. Formulario Nacional. 2a ed. Madrid: Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social; 2019. p. 119-24.
8. Penna P, Parish LC. Traditional dermatological therapy: If it is wet dry it and if it is dry wet it.... Acta Dermatovenerologica Croat. 2001;9(3):211-3.

9. Simões A, Miranda M, Cardoso C, Veiga F, Vitorino C. Rheology by Design: A Regulatory Tutorial for Analytical Method Validation. *Pharmaceutics*. 2020;12(9):1-27. doi: 10.3390/pharmaceutics12090820
10. Marriott C. Reología. En: Aulton ME, editor. *Farmacia: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. Madrid: Elsevier España, SA; 2004. p. 41-58.

Prevención de los efectos nocivos de la radiación ultravioleta

RAQUEL TALÉNS-VISCONTI¹, AMPARO NÁCHER ALONSO^{1,2}

1 Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Parasitología. Facultad de Farmacia. Universitat de València.

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

Uno de los problemas de Salud Pública más importantes actualmente son los relacionados con las alteraciones de la piel, tanto a corto como a largo plazo, causados por la exposición excesiva a radiaciones ultravioleta (UV). De entre ellos destacan la aparición de quemaduras solares y el desarrollo de fotoenvejecimiento y fotocarcinogénesis. Su aparición depende del tiempo de exposición al sol, del valor de índice UV y del fototipo cutáneo, siendo el método más eficaz para evitar dichos problemas es el uso de fotoprotectores.

Características de la radiación ultravioleta

La superficie de la Tierra recibe radiación infrarroja, visible y ultravioleta. Dentro de las radiaciones UV se pueden distinguir 3 tipos:

- UV-A: produce el envejecimiento de las células de la piel y puede dañar su ADN. Principalmente se asocia con el daño a largo plazo, es decir, con el fotoenvejecimiento y puede tener cierto papel en algunos cánceres de piel [1].
- UV-B: puede causar un daño directo al ADN y se considera que es la principal causa de quemaduras de sol y la responsable directa de la mayoría de los cánceres cutáneos [2].
- UV-C: aunque es la de menor longitud de onda y por tanto mayor energía, es filtrada prácticamente en su totalidad por la atmósfera [2].

La Organización Mundial de la Salud en colaboración con otras organizaciones desarrolló y publicó la definición de **índice ultravioleta solar mundial** (IUV) en 1995 [3]. El IUV es una medida de la intensidad de la radiación UV solar sobre la superficie terrestre. Este índice tiene siempre un valor superior a cero y cuanto más alto es este valor, mayor es la probabilidad de que aparezcan lesiones cutáneas debidas al sol [4]. Dado que la intensidad de la radiación UV va variando a lo largo del día [4], el IUV fijado para un día concreto corresponde a las horas en las que la radiación llega a una zona con mayor intensidad; normalmente entre las 12 y las 14 horas. Así, los valores de IUV se dividen en diferentes categorías de exposición desde la baja hasta la extremadamente alta (Tabla 1) [4].

Tabla 1. *Distintas categorías de IUV asociadas a sus correspondientes valores.*

Categoría	Baja	Media	Alta	Muy alta	Extremadamente alta
IUV	<2	3-5	6-7	8-10	>11

Fototipos cutáneos

La epidermis es la capa más externa de la piel y es la que ejerce en mayor medida la función barrera de ésta, impidiendo la entrada de sustancias externas y manteniendo su hidratación. En ella se encuentran, aparte de los queratinocitos, los melanocitos, responsables de la pigmentación de la piel [5]. Sin embargo, no todos los individuos tienen el mismo número de células de melanina y por tanto no tienen el mismo grado de pigmentación en la piel. Además, la melanina es el mejor protector endógeno frente a las radiaciones UV [6] y, debido a esto, va a determinar el comportamiento de la piel frente a exposiciones a la radiación solar.

El dermatólogo Thomas B. Fitzpatrick, definió el concepto de **fototipo cutáneo** y diseñó la clasificación de fototipos que más se utiliza en la actualidad [7, 8]. Esta clasificación, permite distinguir seis fototipos diferentes (Tabla 2), lo que permite conocer la sensibilidad de la piel frente a la radiación UV [9].

Tabla 2. Características de los fototipos de la clasificación de Fitzpatrick.

Fototipo	Sensibilidad	Respuesta al sol	Fenotipo
I	Extrema	Siempre se queman y nunca se broncean La piel se descama con facilidad	Piel muy clara Ojos azules Pelo pelirrojo o rubio
II	Muy Alta	Se queman con facilidad Pueden broncearse lentamente	Piel clara Ojos azules o castaños Pelo pelirrojo o rubio
III	Alta	Se queman si toman el sol durante mucho tiempo sin la protección adecuada Pueden adquirir cierto bronceado	Piel clara Ojos claros o castaños Pelo rubio o castaño claro
IV	Media	Quemaduras moderadas Se broncean con rapidez	Piel morena Ojos oscuros

Fototipo	Sensibilidad	Respuesta al sol	Fenotipo
V	Baja	Solo se queman si la exposición al sol es excesiva Se broncean con rapidez	Piel amarronada Ojos y pelo oscuros
VI	Muy baja	Nunca se queman Se broncean de manera inmediata	Piel, pelo y ojos negros

Prevención de los efectos nocivos de la radiación UV

Las principales medidas para prevenir los efectos nocivos por la exposición a la radiación UV se basan en utilizar ropa de vestir adecuada, evitar la exposición al sol alrededor del mediodía y emplear fotoprotectores de manera correcta [10].

Un **fotoprotector** es un producto que protege a la piel de los daños que causa la exposición a la radiación UV, desde los agudos, como eritema o quemaduras solares, hasta de los daños crónicos como el fotoenvejecimiento o el cáncer de piel. Aunque existen fotoprotectores orales, lo más habitual es utilizar fotoprotectores tópicos. Se trata de productos cosméticos en los que en su composición destaca la presencia de diferentes filtros para garantizar la protección de la piel frente a los daños de la radiación UV [11]. Aunque los fotoprotectores tópicos son más potentes que los sistémicos, su eficacia puede verse comprometida por un mal uso [12].

Los filtros utilizados en la formulación de fotoprotectores se clasifican en: físicos, químicos, órgano-minerales y biológicos. La Tabla 3 muestra las características principales de estos filtros, así como sus principales ventajas e inconvenientes y algunos ejemplos de las sustancias más utilizadas en cada caso.

Tabla 3. Características de los filtros utilizados en la formulación de fotoprotectores.

Tipo de filtro	Mecanismo de acción	Ventajas	Inconvenientes	Sustancias más usadas
Físicos	Reflejan y dispersan UV	No reaccionan con filtros orgánicos Más seguros	Dejan color blanco en la piel (peor aceptación)	Óxido de zinc Óxido de titanio Talco Calamina
Químicos	Absorben fotones UV	No manchan la ropa Aplicación más fina que físicos	Pueden producir dermatitis de contacto	PABA (UVB) Antranilatos (UVA) Benzofenonas (UVA y UVB)
Organo-minerales	Absorción y reflexión	Seguros clínicamente Buenas características cosméticas	Con menos experiencia en el mercado	Tinisorb M
Biológicos	Antioxidante	Evitan la formación de radicales libres	Con menos experiencia en el mercado	Vitaminas A y E

En cualquier caso, independientemente del filtro utilizado en su formulación, la eficacia fotoprotectora de un protector solar se expresa a través del **factor de protección solar** (FPS) o índice de protección (IP) [13]. El factor de protección solar se define como la dosis mínima de radiación UV necesaria para producir eritema (DME) en piel protegida con un filtro solar, en relación con la dosis de radiación UV requerida para producir eritema en piel no protegida [13]. Por ejemplo, con un filtro solar de FPS 30 la piel no se quema hasta que haya sido expuesta a 30 veces la cantidad de energía solar necesaria para provocar una quemadura sin protección [2]; lo que clínicamente se refiere a cuánto tiempo más tarda en aparecer una quemadura en la piel cuando ésta está protegida. Hay que tener en cuenta que el valor de FPS sólo informa sobre la protección al UVB y no al UVA. El valor de FPS se obtiene mediante la siguiente ecuación [13]:

FPS= DME piel protegida / DME piel sin protección.

Así, para el cálculo del FPS existen varios métodos. Los más utilizados son el FDA americano, el DIN alemán, el SAA australiano y el COLIPA europeo [1]. Este último se creó en 1994 por la Agrupación Europea de Fabricantes de Productos de Cosmética y Perfumería (COLIPA) con el fin de obtener un método validado para todos los países de la Unión Europea [1]. Este método ha pasado a denominarse Método Internacional [14]. Con la estandarización del cálculo del FPS, los valores se dividen en (Tabla 4) [15].

Tabla 4. Categorías de fotoprotección asociadas a sus valores de FPS.

Fotoprotección	Valor de FPS
Protección baja	De 6 a 10
Protección media	De 15 a 25
Protección alta	De 30 a 50
Protección muy alta	50+

En cuanto al cálculo del factor de protección frente a UVA, hay varios métodos para obtenerlo, pero ninguno es oficial. Se utilizan métodos *in vivo* basados en la capacidad de producir una pigmentación inmediata (PPI) o duradera (PPD).

Recomendaciones sobre fotoprotectores

La importancia de una buena fotoprotección se pone de manifiesto en las guías de protección solar que publica el Ministerio, en colaboración con la Asociación Española Contra el Cáncer y el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. En estas guías se recogen recomendaciones tales como evitar la exposición en las horas de mayor intensidad de sol, utilizar el protector solar adecuado para cada tipo de piel y aplicarlo 30 minutos antes de la exposición, repitiendo la aplicación durante la exposición al sol, o advertir que algunos

medicamentos pueden producir fotosensibilidad. http://www.portal-farma.com/Profesionales/campanaspf/categorias/Documents/20_guia_solar.pdf.

Para que el público en general tenga un acceso más rápido y sencillo a las recomendaciones de fotoprotección, el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos ha creado una aplicación que tiene el nombre de SOLFARMA® App y que permite acceder de manera sencilla a las principales recomendaciones para una adecuada protección solar en función de la ubicación y del fototipo del usuario. Además, incluye la posibilidad de consulta de medicamentos que producen fotosensibilidad a través del programa Bot Plus® [16].

Aparte de conocer estas medidas, también es importante seleccionar un fotoprotector con el FPS más adecuado. Para ello, hay tener en cuenta el valor del IUV en el periodo de tiempo de uso del fotoprotector y el comportamiento de la piel frente a la radiación UV o fototipo. Así, los individuos que pertenezcan a los fototipos I y II deberán emplear un protector solar con un FPS muy alto. En el otro extremo, las personas con fototipos V o VI es suficiente que utilicen fotoprotectores con un FPS bajo o medio, mientras que los fototipos III y IV deben usar fotoprotectores con un FPS medio o elevado. Sin embargo, para elegir un protector solar con un valor determinado de FPS hay que tener en cuenta también el valor del IUV. Así, para que la población conozca la importancia de este parámetro, la OMS creó en 2003 el programa INTERSUN [3], cuya finalidad es informar acerca de la relación entre el IUV y las recomendaciones de fotoprotección. Para ello, se manejan pictogramas que utilizan un color asociado a cada una de las categorías de IUV para su mejor comprensión (Figura 1). En nuestro país, la Agencia Española de Meteorología informa del valor de IUV en su página web: <http://www.aemet.es/es/eltiempo/prediccion/radiacionuv?w=4&zona=penyb&datos=img>.



Figura 1. Relación entre el IUV y el grado de fotoprotección. Tomado de:[4].

Debido a que no se pueden considerar por separado el fototipo y el valor de IUV para elegir el valor de FPS más adecuado, las guías de fotoprotección relacionan estos dos factores mediante tablas como la Tabla 5.

Tabla 5. Relación del valor de IUV con el fototipo para elegir el FPS más adecuado.

IUV	Fototipo I	Fototipo II	Fototipo III	Fototipo IV
1-3	15-20	15-20	15-20	15-20
4-6	30-50	30-50	15-20	15-20
7-9	50+	30-50	15-25	15-20
10 o más	50+	50+	30-50	15-20

Aparte del índice ultravioleta y del fototipo, existen otros factores a considerar. De entre ellos destacan la presencia de lunares y la fotosensibilidad, que aumentan la susceptibilidad de desarrollar fotocarcinogénesis y fotoenvejecimiento, por lo que se deben utilizar fotoprotectores de FPS elevado para prevenir daños a largo plazo.

Referencias bibliográficas

1. Departamento Técnico del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Productos Solares. En: CGCOF. Catálogo parafarmacia. Colección consejo plus. Madrid; 2003. p. 1994-8.

2. Cuéllar S. Cáncer de piel (basioloma, melanoma, carcinoma epidermoide). *Panorama Actual Med.* 2014;38(375):567-84.
3. Radiation and Environmental Health Unit, Protection of the Human Environment, World Health Organization. Intersun, The Global UV Project: a guide and compendium [monografía en internet]. Geneva: World Health Organization; 2003. [consultado 26/05/2021]. Disponible en: <http://www.who.int/uv/publications/en/Intersunguide.pdf>
4. Organización Mundial de la Salud, Organización Meteorológica Mundial, Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente, Comisión Internacional de Protección contra la Radiación no Ionizante. Índice UV solar mundial: guía práctica [monografía en internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2003. [consultado 26/05/2021]. Disponible en: <http://www.who.int/uv/publications/en/uvispa.pdf>
5. Palastanga N, Field D, Soames R. La piel, sus apéndices y sentidos especiales. En: Cabot i Hernández A, editor. *Anatomía y movimiento humano: estructura y funcionamiento*. 3ª ed. Barcelona: Paidotribo; 2000. p. 35-45.
6. Robison JK, Rademaker A, Sylvester JA, Cook B. Summer sun exposure: Knowledge, attitudes and behaviors of Midwest adolescents. *Prev Med.* 1997;26(3):364-72. doi: 10.1006/pmed.1997.0156
7. Fitzpatrick TB. Soleil et peau. *J Med Esthet.* 1975;2:33-4.
8. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 1988;124(6):869-71. doi: 10.1001/archderm.124.6.869
9. Sánchez G, Nova J. Confiabilidad y reproductibilidad de la escala de fototipos de Fitzpatrick antes y después de un ejercicio de estandarización clínica. *Biomédica.* 2008;28(4):544-50. doi: 10.7705/biomedica.v28i4.59
10. Skotarczak K, Osmola-Mańkowska A, Lodyga M, Polańska A, Mazur M, Adamski Z. Photoprotection: facts and controversies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(1):98-112.

11. Bens G. Sunscreens. *Adv Exp Med Biol.* 2014;810:429-63. doi: 10.1007/978-1-4939-0437-2_25
12. Maier T, Korting HC. Sunscreens - which and what for? *Skin Pharmacol Physiol.* 2005;18(6):253-62. doi: 10.1159/000087606
13. Dutra EA, Oliveira D, Kedor-Hackmann ER, Santoro MI. Determination of sun protection factor (SPF) of sunscreens by ultraviolet spectrophotometry. *Rev Bras Cienc Farm.* 2004;40(3):381-5. doi: 10.1590/S1516-93322004000300014
14. COLIPA. The European Cosmetic and Perfumery Association Industry initiatives on sun protection. History of Colipa's leading role in sun protection. [consultado 26/05/2021]. Disponible en: <https://colipa.eu/>
15. The Commission of European Communities. Commission recommendation on the efficacy of sunscreen products and the claims made relating thereto. *Official Journal of the European Union.* 2006. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:265:0039:0043:en:PDF>
16. Portalfarma [sede web]. Madrid: CGCOF; 2014 [actualizado 09/03/2017, acceso 25-05-2021]. Dermofarmacia, App SOLFARMA. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Apps-Farmaceuticas/SolFarma/Paginas/App-Solfarma.aspx>

Nutracéuticos para cuidar la piel

EVA SÁNCHEZ-GUTIÉRREZ, ALEJANDRO RUIZ-PICAZO,
ISABEL GONZÁLEZ-ÁLVAREZ, MARIVAL BERMEJO,
MARTA GONZÁLEZ-ÁLVAREZ
*Departamento de Ingeniería. Área de Farmacia y
Tecnología Farmacéutica. Universidad Miguel Hernández*

El envejecimiento de la piel

El envejecimiento es un proceso degenerativo natural y fisiológico que se produce debido al deterioro y desgaste del organismo como consecuencia del paso del tiempo y que se manifiesta con una serie de cambios en el mismo que implican una reducción progresiva del nivel vital, un enlentecimiento de los procesos metabólicos, una disminución de la elasticidad y la plasticidad y un deterioro de las reacciones inmunológicas, entre otros cambios. La humanidad ha intentado luchar contra el envejecimiento desde el inicio de los tiempos utilizando pócimas y elixires. La sociedad actual sigue luchando para retrasar, ya que no revertir, los efectos del paso del tiempo, pero ahora dispo-

nemos de más herramientas y conocimientos. Los avances científicos han permitido determinar las causas moleculares del envejecimiento, los cambios a nivel molecular y con ello han abierto un nuevo campo de actuación.

El envejecimiento es un proceso global que afecta a todas las células, tejidos y órganos del ser vivo, pero sus manifestaciones se hacen más visibles en la piel ya que es el órgano con mayor grado de exposición al exterior. Las manifestaciones del envejecimiento en la piel ocurren en todas las capas que la componen: epidermis, dermis e hipodermis. La dermis envejecida expresa niveles elevados de varias metaloproteinasas que favorecen la degradación del colágeno de la matriz y sufre también una reducción en la actividad de los fibroblastos que se traduce en una reducción de la producción de colágeno tipo por lo que no se cubre la tasa de reposición de estas moléculas. La disfunción en la homeostasis del colágeno produce a largo plazo la aparición de microambientes de colágeno dérmico fragmentado en la piel envejecida. En la hipodermis, como consecuencia de la reducción de la elasticidad y firmeza de la dermis se produce una redistribución de la grasa que implica la aparición de cambios en la forma del cuerpo y de la cara, asociados al envejecimiento. El deterioro de las tres capas de la piel implica que ésta pierda elasticidad y firmeza y que aparezcan cambios en la pigmentación.

El envejecimiento de la piel está determinado por el propio envejecimiento cronológico, pero, además, está condicionado también por los factores ambientales tales como el viento, la lluvia, la contaminación ambiental, el frío/calor y sobre todo el sol. Los radicales libres son responsables de gran parte del proceso de envejecimiento y su efecto sobre los organismos se ha estudiado desde hace un par de décadas. Su origen puede ser endógeno, a partir del propio metabolismo celular, o exógeno, producidos por las radiaciones UV del sol, por la contaminación, etc. El organismo humano cuenta con mecanismos de defensa para luchar contra el estrés oxidativo, pero en ocasiones, el deterioro de los sistemas de defensa o el incremento de exposición a estos radicales desequilibra la balanza y se producen procesos de enfermedad o de envejecimiento pre-

maturo o acelerado. El impacto de los factores ambientales afecta sobre todo a las zonas de la piel que está expuesta habitualmente como la cara, el cuello y las manos. El envejecimiento de la piel debido a la acción de la radiación ultravioleta se denomina fotoenvejecimiento. Desde la cosmética es más efectivo prevenir los efectos del fotoenvejecimiento que corregirlos una vez se han producido.

Los signos del envejecimiento de la piel se pueden clasificar en cuatro categorías:

- Arrugas o finas líneas: las primeras arrugas o líneas de expresión aparecen por efecto del fotoenvejecimiento preferentemente alrededor de los ojos (son las llamadas “patas de gallo”), cara, cuello, parte superior del pecho, manos y antebrazos.
- Falta de firmeza en los tejidos cutáneos
- Cambios vasculares
- Aparición de zonas heterogéneamente pigmentadas

Los preparados nutritivos se utilizan principalmente para pieles envejecidas y su diana es la dermis ya que es en esta capa donde se manifiesta de manera más contundente el envejecimiento. La eficacia de estas sustancias a nivel epidérmico es conocida, pero a nivel dérmico es difícil de demostrar. Estas formulaciones suelen incluir compuestos que estimulan la regeneración celular como los alfa hidroxiácidos, los derivados de la vitamina A o retinoides, ácidos grasos esenciales, activos como capacidad reestructurante como el ácido hialurónico, mucopolisacáridos, la elastina o el colágeno, antioxidantes, moléculas que reducen la pigmentación de la piel y filtros solares que reducen el impacto de la radiación ultravioleta sobre la piel. Aunque la aplicación de estas fórmulas proporciona indudables beneficios para la piel, en ocasiones los activos no llegan hasta la dermis e hipodermis en cantidad suficiente para ejercer su efecto. Es por ello que la alternativa de administrar determinados compuestos por vía oral cobra gran interés para nutrir y proteger la piel.

Nutrientes para la piel: nutracéuticos

El estado y la salud de la piel se pueden mejorar a través de suplementos orales con moléculas conocidas como nutracéuticos. Existen una gran variedad de suplementos y compuestos que aportan beneficios a la salud de la piel. Los más conocidos son:

- Las **ceramidas** juegan un papel fundamental en el mantenimiento de la barrera cutánea; se trata de un tipo de esfingolípido que previene la pérdida transepidérmica de agua. La cantidad de ceramidas van disminuyendo en nuestra piel a lo largo de nuestra vida, pero la ingesta oral de éstas ayuda a mejorar la calidad de la piel [1].
- La **placenta** es considerada una reserva de citosinas, enzimas, hormonas, péptidos bioactivos, factores de crecimiento, vitaminas y minerales. El extracto de placenta de cerdo ofrece beneficios neuroprotectores a las mujeres en su fase menopáusica. Además, mejora la actividad inmunitaria y proporciona acción antioxidante [2].
- Los **extractos vegetales** han sido siempre un buen aliado para el cuidado de la piel. Dentro de una amplia variedad de compuestos de origen vegetal, nos encontramos con el género de las hortensias que contiene gran cantidad de compuestos bioactivos, como el hidrangenol que se trata de un compuesto aislado de *Hydrangea serrata*, ofreciendo, entre otras cosas, protección contra el fotoenvejecimiento en fibroblastos humanos expuestos a UVB [3]. Otro de los extractos vegetales que protege contra la senescencia celular y el fotodaño inducido por los rayos UV sería la suplementación oral con ajo (*Allium sativum* L) [4].
- Los **carotenoides** son potentes antioxidantes capaces de neutralizar radicales libres e inhibir la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) que tienen un efecto devastador sobre la piel y sobre todo el organismo. La suplementación con carotenoides ofrece fotoprotección contra la radiación UV y otras acciones en

la piel para prevenir del daño cutáneo tales como reducción de la síntesis de melanina, acción antiinflamatoria, modulación de la respuesta inmune y reparación de ADN [5].

- Los **glicosaminoglicanos (GAG)** son polímeros no ramificados de un amino-azúcar (*N*-acetilglucosamina o *N*-acetilgalactosamina) y un ácido urónico [6]. Los GAG aumentan los niveles de colágeno y ácido hialurónico en la piel provocando mayor hidratación y elasticidad cutánea, ya que reducen la actividad de la metaloproteinasa de la matriz, la inhibición de la colagenasa y la elastasa, a la vez que disminuyen la inflamación local de la piel [7].
- Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) se presentan principalmente en el aceite de pescado como ácido linoleico, ácido α -linolénico, ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA). Una suplementación a base de aceites de pescado es útil para hacer frente a disfunciones como el fotoenvejecimiento, dermatitis, carcinogénesis cutánea, melanogénesis y diversas infecciones de la piel. Además, DHA y EPA aumentan las citosinas proinflamatorias, presentando acción cicatrizante [8].
- Los **péptidos de colágeno** son ricos en aminoácidos glicina, prolina e hidroxiprolina. Estos péptidos, tras ser administrados por vía oral, se degradan a dipéptidos y tripéptidos que el organismo puede utilizar como elementos estructurales. Además, los péptidos aumentan la producción de ácido hialurónico en los fibroblastos e inducen la migración de los fibroblastos de la piel promoviendo fibrillas de colágeno más fuertes y aumentando la hidratación del estrato córneo [9].
- Los **probióticos** estimulan de manera selectiva el crecimiento de un determinado número de especies bacterianas, afectando favorablemente la salud del huésped y se han relacionado con beneficios sobre la piel [10]. Por otra parte, los **probióticos** se definen como “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped” [10, 11]. Los probióticos establecen un equilibrio

entre los captadores de radicales libres y la producción de radicales libres, de esta manera ayudan a retrasar el envejecimiento de la piel [10]. Los **simbióticos** serían aquellos suplementos que contienen una combinación de prebióticos y probióticos.

- La **coenzima Q10 (CoQ10)** es un compuesto lipófilo endógeno que va disminuyendo en la piel a lo largo del tiempo. Elimina los radicales libres e interviene en la activación de las vías de señalización inflamatorias, por lo que presenta acción antioxidante [12]. Con el paso del tiempo se reduce su concentración por lo que el aporte exógeno de esta coenzima permite restaurar sus funciones originales y mejorar el aspecto y funciones de la piel.

A continuación, se recogen algunos estudios preclínicos y clínicos realizados con nutracéuticos y qué beneficios cutáneos han aportado. (Tabla 1 y tabla 2)

Tabla 1. Estudios de nutracéuticos y sus aportaciones cutáneas

Nutraceutico	Aportaciones en la piel	Tipo de Estudio	Población de Estudio	Autor/es
2 cápsulas al día con 0,8 mg de hidroceramida	Aumenta hidratación estrato córneo	Estudio clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo	Hombres y mujeres, 20-60 años n = 56 prueba y n = 57 placebo	Tsuchiya <i>et al.</i> [13]
2 tabletas al día con 111 mg dextrina y 100 mg extracto placenta porcina	Mejora las arrugas y elasticidad de la piel	Estudio clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo	Mujeres, 40-59 años n = 9 prueba y n = 10 placebo	Nagae <i>et al.</i> [2]

Nutracéutico	Aportaciones en la piel	Tipo de Estudio	Población de Estudio	Autor/es
Suplemento con 300 mg ó 600 mg al día de extracto de agua caliente de hojas de <i>Hydrangea serrata</i> (WHS)	Aumenta la hidratación y mejora la textura y rugosidad de la piel alcanzando la dermis	Estudio clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo	Hombres y mujeres, 35-60 años n = 146 asignados al azar en los grupos: 300 mg WHS, 600 mg WHS y placebo	Myung <i>et al.</i> [3]
Extracto de ajo (<i>Allium sativum</i> L.)	Antioxidante	Estudio preclínico “in vivo”	---	Kim HK [4]
1 cápsula al día con 20 mg de SODB® (carotenoide)	Antioxidante (efecto fotoprotector), más duradero en el tiempo que de forma tópica	Estudio clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo	Hombres y mujeres, 19-50 años n = 22 crema, n = 22 suplemento, n = 22 doble activo y n = 22 placebo	Egoumenides <i>et al.</i> [14]
3 cápsulas al día de un extracto de col rizada con 550 µg de carotenoides cada una.	Antienviejamiento	Estudio clínico comparativo con placebo	Mujeres, 40-56 años n = 14 prueba y n = 15 placebo	Meinke <i>et al.</i> [15]
1 cápsula al día con 4 mg de astaxantina (<i>Haematococcus pluvialis</i>) se trata de un carotenoide	Antioxidante. Mejora textura piel reduce TEWL	Estudio clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo	Mujeres y hombres, 30-56 años n = 11 prueba y n = 11 placebo	Ito <i>et al.</i> [16]

Nutracéutico	Aportaciones en la piel	Tipo de Estudio	Población de Estudio	Autor/es
Regulatpro Hyaluron (preparado del GAG ácido hialurónico con biotina, vitamina C, cobre y Zinc). 1 vez/día	Aumenta elasticidad, disminuye rugosidad y fortalece cabello y uñas	Estudio monocéntrico abierto, no controlado con placebo	20 mujeres de entre 45-60 años	Göllner <i>et al.</i> [17]
300 mg al día de Ovoderm (suplemento obtenido de cáscaras de huevo con colágeno y GAG)	Aumento duradero de la elasticidad. Mejora el cabello y las uñas	Cuestionario de autoevaluación y estudio monocéntrico abierto, no controlado con placebo	Cuestionario: 18 personas. Estudio: 5 mujeres y 2 hombres de 38 a 60 años	Aguirre <i>et al.</i> [18]
450 mg al día BiovaBio™ (contiene cáscara de huevo hidrolizada rica en GAG)	Mejora cabello, uniformidad del rostro y patas de gallo	Estudio clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo	Mujeres y hombres, 35-65 años n = 42 prueba y n = 44 placebo	Kalman <i>et al.</i> [7]

Tabla 2. Estudios de nutracéuticos y sus aportaciones cutáneas

Nutracéutico	Aportaciones en la piel	Tipo de Estudio	Población de Estudio	Autor/es
4 cápsulas al día que contiene 1000 mg de EPA + DHA y compuestos como extractos botánicos, CoQ10, astaxantina, vitaminas entre otros.	Antioxidante y antiinflamatorio. Aumenta elasticidad y mejora apariencia piel	Estudio monocéntrico abierto, no controlado con placebo	36 mujeres de entre 43 a 75 años	Wood <i>et al.</i> [19]

Nutracéutico	Aportaciones en la piel	Tipo de Estudio	Población de Estudio	Autor/es
1 ampolla al día de ELASTEN® que contiene una mezcla de 2,5 g péptidos de colágeno con otros compuestos como vitaminas.	Aumenta hidratación, elasticidad y densidad. Disminuye arrugas. Restaura dermis	Estudio clínico aleatorio, ciego simple, controlado con placebo	Mujeres de entre 35 a 73 años n = 36 prueba y n = 36 placebo	Bolke <i>et al.</i> [20]
1 dosis al día de 1000 mg de LMWCP (péptido de colágeno de bajo peso molecular)	Aumenta hidratación. Mejora elasticidad y arrugas de la piel	Estudio clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo	Mujeres con piel fotoenvejecida de 40 a 60 años n = 26 prueba y n = 27 placebo	Kim <i>et al.</i> [21]
1 frasco al día de CPO que contiene 10 g de péptido de colágeno , 400 mg ornitina y otros ingredientes.	Aumenta elasticidad. Reduce número de poros y TEWL	Estudio clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo	17 Mujeres y 4 Hombres de 31 a 48 años n = 10 prueba y n = 11 placebo	Ito <i>et al.</i> [22]
1 suplemento al día de 10 g de los cuales 9 g estaban compuestos de colágeno hidrolizado , vitaminas A, C, E y zinc.	Aumenta elasticidad. Disminuye poros y arrugas. Alcanza la dermis	Estudio clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo	60 mujeres de 40 a 50 años divididas en 3 grupos: uso tópico, colágeno hidrolizado y placebo	Maia <i>et al.</i> [23]

Nutracéutico	Aportaciones en la piel	Tipo de Estudio	Población de Estudio	Autor/es
<p>Dos tipos de hidrolizados de colágeno: L-CP con menor contenido de péptidos de colágeno bioactivos y H-CP con mayor contenido de péptidos de colágeno.</p>	<p>Ambos aumentan la humedad y elasticidad, y reducen las arrugas cutáneas, pero H-CP es más efectivo</p>	<p>Estudio clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo</p>	<p>80 mujeres con piel seca de entre 35 a 55 años Se dividieron en 3 grupos: placebo, L-CP y H-CP</p>	<p>Inoue <i>et al.</i> [24]</p>
<p>Bacteria probiótica <i>Lactobacillus acidophilus</i> IDCC 3302 (ACT 3302)</p>	<p>Antioxidante y antiinflamatorio (efecto fotoprotector)</p>	<p>Dos estudios preclínicos para demostrar eficacia por vía oral de <i>L. acidophilus</i> tindalizado</p>	<p>Se aisló la cepa bacteriana de las heces de un lactante coreano y se trató en un laboratorio</p>	<p>Im <i>et al.</i> [11, 25]</p>
<p>5 ml de jarabe al día de CoQ10. Dosis baja, LD: 50 mg CoQ10/5 ml. Dosis alta, HD: 150 mg CoQ10/5ml.</p>	<p>Antienvejecimiento (ambas dosis mejoran arrugas y textura piel)</p>	<p>Estudio clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo</p>	<p>32 mujeres divididas en 3 grupos: 11 LD, 10 HD y 11 placebo</p>	<p>Žmitek <i>et al.</i> [12]</p>

Conclusión

Los nutracéuticos aportan un gran número de beneficios a nuestra piel ya que permiten el acceso de estas moléculas a las capas profundas de la piel donde pueden ejercer su acción. La suplementación de la dieta con estas moléculas proporciona protección a la piel frente a agresiones externas y elementos estructurales para enlentecer los signos de envejecimiento.

Referencias bibliográficas

1. Shamloul N, Hashim PW, Nia JJ, Farberg AS, Goldenberg G. The role of vitamins and supplements on skin appearance. *Cutis*. 2019;104(4):220-4.
2. Nagae M, Nagata M, Teramoto M, Yamakawa M, Matsuki T, Ohnuki K, et al. Effect of Porcine Placenta Extract Supplement on Skin Condition in Healthy Adult Women: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 2020; 12(6):1671. doi: 10.3390/nu12061671.
3. Myung D-B, Lee J-H, Han H-S, Lee K-Y, Ahn HS, Shin Y-K, et al. Oral Intake of *Hydrangea serrata* (Thunb.) Ser. Leaves Extract Improves Wrinkles, Hydration, Elasticity, Texture, and Roughness in Human Skin: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 2020;12(6):1588. doi: 10.3390/nu12061588.
4. Kim HK. Protective Effect of Garlic on Cellular Senescence in UVB-Exposed HaCaT Human Keratinocytes. *Nutrients*. 2016;8(8):464. doi: 10.3390/nu8080464.
5. Davinelli S, Nielsen ME, Scapagnini G. Astaxanthin in Skin Health, Repair, and Disease: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2018;10(4):522. doi: 10.3390/nu10040522
6. Pérez-Sánchez A, Barrajón-Catalán E, Herranz-López M, Micol V. Nutraceuticals for Skin Care: A Comprehensive Review of Human Clinical Studies. *Nutrients*. 2018;10(4):403. doi: 10.3390/nu10040403
7. Kalman DS, Hewlings S. The effect of oral hydrolyzed eggshell membrane on the appearance of hair, skin, and nails in healthy middle-aged adults: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(6):1463-72. doi: 10.1111/jocd.13275.
8. Huang T-H, Wang P-W, Yang S-C, Chou W-L, Fang J-Y. Cosmetic and Therapeutic Applications of Fish Oil's Fatty Acids on the Skin. *Mar Drugs*. 2018;16(8):256. doi: 10.3390/md16080256.
9. Jhavar N, Wang JV, Saedi N. Oral collagen supplementation for skin aging: A fad or the future? *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(4):910-2. doi: 10.1111/jocd.13096.

10. Maguire M, Maguire G. The role of microbiota, and probiotics and prebiotics in skin health. *Arch Dermatol Res.* 2017;309(6):411-21. doi: 10.1007/s00403-017-1750-3.
11. Im A-R, Lee B, Kang D-J, Chae S. Skin Moisturizing and Antiphotodamage Effects of Tyndallized *Lactobacillus acidophilus* IDCC 3302. *J Med Food.* 2018;21(10):1016-23. doi: 10.1089/jmf.2017.4100.
12. Žmitek K, Pogačnik T, Mervic L, Žmitek J, Pravst I. The effect of dietary intake of coenzyme Q10 on skin parameters and condition: Results of a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *BioFactors Oxf Engl.* 2017;43(1):132-40. doi: 10.1002/biof.1316.
13. Tsuchiya Y, Ban M, Kishi M, Ono T, Masaki H. Safety and Efficacy of Oral Intake of Ceramide-Containing Acetic Acid Bacteria for Improving the Stratum Corneum Hydration: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study over 12 Weeks. *J Oleo Sci.* 2020;69(11):1497-1508. doi: 10.5650/jos.ess20115.
14. Egoumenides L, Gauthier A, Barial S, Saby M, Orechenkoff C, Simoneau G, et al. A Specific Melon Concentrate Exhibits Photoprotective Effects from Antioxidant Activity in Healthy Adults. *Nutrients.* 2018;10(4):437. doi: 10.3390/nu10040437.
15. Meinke MC, Nowbary CK, Schanzer S, Vollert H, Lademann J, Darvin ME. Influences of Orally Taken Carotenoid-Rich Curly Kale Extract on Collagen I/Elastin Index of the Skin. *Nutrients.* 2017;9(7):775. doi: 10.3390/nu9070775.
16. Ito N, Seki S, Ueda F. The Protective Role of Astaxanthin for UV-Induced Skin Deterioration in Healthy People-A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2018;10(7):817. doi: 10.3390/nu10070817.
17. Göllner I, Voss W, von Hehn U, Kammerer S. Ingestion of an Oral Hyaluronan Solution Improves Skin Hydration, Wrinkle Reduction, Elasticity, and Skin Roughness: Results of a Clinical Study. *J Evid-Based Complement Altern Med.* octubre de 2017;22(4):816-23.

18. Aguirre A, Gil-Quintana E, Fenaux M, Erdozain S, Sarria I. Beneficial Effects of Oral Supplementation With Ovoderm on Human Skin Physiology: Two Pilot Studies. *J Diet Suppl.* 2 de noviembre de 2017;14(6):706-14.
19. Wood SM, Mastaloudis AF, Hester SN, Gray R, Kern D, Namkoong J, et al. Protective effects of a novel nutritional and phytonutrient blend on ultraviolet radiation-induced skin damage and inflammatory response through aging defense mechanisms. *J Cosmet Dermatol.* diciembre de 2017;16(4):491-9.
20. Bolke L, Schlippe G, Gerß J, Voss W. A Collagen Supplement Improves Skin Hydration, Elasticity, Roughness, and Density: Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Blind Study. *Nutrients.* 2019;11(10):2494. doi: 10.3390/nu11102494
21. Kim D-U, Chung H-C, Choi J, Sakai Y, Lee B-Y. Oral Intake of Low-Molecular-Weight Collagen Peptide Improves Hydration, Elasticity, and Wrinkling in Human Skin: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients.* 2018;10(7):826. doi: 10.3390/nu10070826.
22. Ito N, Seki S, Ueda F. Effects of Composite Supplement Containing Collagen Peptide and Ornithine on Skin Conditions and Plasma IGF-1 Levels-A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Mar Drugs.* 2018;16(12):482. doi: 10.3390/md16120482.
23. Maia Campos PMBG, Melo MO, Siqueira César FC. Topical application and oral supplementation of peptides in the improvement of skin viscoelasticity and density. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(6):1693-9. doi: 10.1111/jocd.12893.
24. Inoue N, Sugihara F, Wang X. Ingestion of bioactive collagen hydrolysates enhance facial skin moisture and elasticity and reduce facial ageing signs in a randomised double-blind placebo-controlled clinical study. *J Sci Food Agric.* 2016;96(12):4077-81. doi: 10.1002/jsfa.7606.
25. Im A-R, Lee B, Kang D-J, Chae S. Protective effects of tyndallized *Lactobacillus acidophilus* IDCC 3302 against UVB-induced photodamage to epidermal keratinocytes cells. *Int J Mol Med.* 2019;43(6):2499-506. doi: 10.3892/ijmm.2019.4161.

Seguridad en cosmética: cosmética natural e ingredientes controvertidos

NEREA AUSENS¹, ESTEFANÍA HURTADO², MARIVAL BERMEJO¹,
ISABEL GONZÁLEZ-ÁLVAREZ¹, MARTA GONZÁLEZ-ÁLVAREZ¹

*1 Departamento de Ingeniería,
Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica
Universidad Miguel Hernández de Elche*

2 Fertilea Iberia S.L.

La industria cosmética genera miles de millones al año ya que los productos de cuidado personal y los productos cosméticos se han convertido en esenciales para multitud de consumidores, formando parte de su día a día.

En las últimas décadas, la seguridad de los cosméticos y de cada uno de sus ingredientes ha atraído una atención creciente. A pesar de que suelen ser bien tolerados por la mayoría de usuarios, no están libres de efectos indeseados. Además, el uso de estos productos de con-

tacto externo no debe conllevar una penetración a través de la piel, sin embargo, algunos de ellos están destinados a su uso en la cavidad bucal, cara, labios o mucosas, por lo que no puede excluirse totalmente. Los principales efectos adversos provocados por los cosméticos son efectos locales derivados de la exposición al producto, como las reacciones cutáneas de irritación, sensibilidad o fotosensibilidad o las dermatitis alérgicas por contacto, que en ocasiones se subestiman, por lo que antes de su incorporación al mercado son evaluados de forma minuciosa [1].

Según la legislación europea, la evaluación de la seguridad de un cosmético se basa en evaluar la seguridad de los ingredientes individuales que componen la formulación [2]. Tanto la seguridad como la estabilidad de los productos cosméticos, en condiciones normales o en condiciones de uso previsible debe estar garantizada por sus fabricantes, así lo obliga el Reglamento (CE) No 1223/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 30 de noviembre de 2009 en el que se establece el marco legislativo por el que se rigen, de forma exclusiva, los productos cosméticos [2, 3]. El reglamento consta de 10 capítulos y 10 anexos cuyo objetivo es establecer los criterios de seguridad y los requisitos con los que deben cumplir estos productos. En él se define la necesidad de garantizar el cumplimiento del reglamento, es decir, garantizar la seguridad del producto y que éste cumpla con las estipulaciones referentes a sustancias restringidas y prohibidas. También incluye los listados de sustancias afectadas por restricciones o prohibiciones, en ellos quedan estipuladas las sustancias restringidas y prohibidas, así como los conservantes, colorantes y filtros ultravioleta admitidos [3].

Según el reglamento actual, el responsable de cada producto debe generar y disponer de un expediente de información sobre el mismo, en el que se incluirá un informe de seguridad. Es decir, todo producto final debe someterse a una evaluación de su seguridad, así como de sus ingredientes, antes de su introducción en el mercado [3]. En el informe se tendrá en cuenta el uso previsto del producto, así como

la exposición sistémica a cada uno de los ingredientes que forman la formulación. Éste deberá incluir información referente a la composición del producto, sus características de estabilidad y fisicoquímicas, calidad microbiológica, impurezas, trazas, material de embalaje, uso previsto del producto, exposición al producto final y a cada uno de sus ingredientes, perfil toxicológico, efectos no deseados e información sobre el producto.

La seguridad de un cosmético se debe garantizar realizando estudios de toxicidad *in vitro* e *in vivo* [2]. Dado que en la Unión Europea la experimentación con animales está prohibida desde 2004 para productos cosméticos y posteriormente, en 2009, fue prohibida también para los ingredientes cosméticos [3], los estudios *in vivo* se realizan en voluntarios sanos, evitando las sustancias tóxicas o cáusticas. La evaluación dermatológica de la sustancia activa o producto cosmético testado, se realiza mediante distintas metodologías cuya base es la prueba del parche epidérmico sobre la piel humana, en la que se puede observar el potencial irritante del producto [2].

Aparte de las evaluaciones de seguridad que son requeridas para los productos cosméticos antes de su entrada en el mercado, existe un sistema de vigilancia específico cuya finalidad es garantizar la seguridad de los cosméticos y de sus ingredientes denominado cosmetovigilancia. Este sistema se basa en la notificación de casos de reacciones adversas, las cuales deben ser notificadas de forma obligada a las autoridades competentes desde 2013, permitiendo así controlar los ingredientes potencialmente peligrosos [4].

En resumen, todos los cosméticos que encontramos en el mercado deben cumplir con la legislación vigente, tienen un informe de seguridad que respalda su uso en humanos y no contienen ingredientes que hayan demostrado ser peligrosos para la salud. Sin embargo, en los últimos años ciertos movimientos de belleza han demonizado algunos de los ingredientes utilizados con frecuencia en los cosméticos como los parabenos o los filtros solares y, en contraposición, animan al consumo de opciones veganas o naturales. Estos términos de marke-

ting, al contrario de lo que se pueda creer no significan más seguridad ni más efectividad [5, 6]. Aunque la cosmética natural actualmente representa una minoría respecto a la cosmética convencional dentro de la industria cosmética, en los últimos años ha experimentado un crecimiento exponencial que la sitúa como el sector con mayor crecimiento. La Unión Europea se sitúa a la cabeza en cuanto a producción de cosmética natural y el principal mercado de cosméticos naturales se encuentra en EE.UU. La compra de productos naturales para el cuidado de la piel en este país creció un 23 % entre los años 2017 y 2018, representando más del 25 % de los 5.600 millones de dólares destinados al consumo de productos para el cuidado de la piel [5, 6]. Es evidente que cada vez más personas se ven atraídas por los productos de origen natural a la hora de elegir un cosmético. La creciente toma de conciencia sobre el cuidado de la salud, el bienestar animal y los problemas medioambientales, que son algunas de las preocupaciones más arraigadas en la sociedad actual, se ha convertido en un estímulo para los consumidores a la hora de elegir un producto para el cuidado personal [1, 6].

Los cosméticos naturales son percibidos por los consumidores como opciones respetuosas con el entorno y el medioambiente, sostenibles, libres de químicos y en algunas ocasiones como inocuos. Sin embargo, lo natural no es sinónimo de seguro [6].

Entre los ingredientes cosméticos vegetales más utilizados se encuentran los extractos, destilados, ceras, tinturas y aceites esenciales y vegetales cuya fuente de obtención incluye gran variedad de plantas [7]. Muchos de estos productos tienen un gran recorrido de uso tradicional en cosmética pero no por ello están libres de contraindicaciones y efectos adversos. Algunos ingredientes derivados de plantas, al ser aplicados sobre la piel pueden causar reacciones locales adversas [8, 9]. De hecho, las altas concentraciones de extractos vegetales presentes en muchos de los llamados productos naturales, ampliamente utilizados en la industria cosmética, como fragancias y componentes activos, son una de las causas principales de dermatitis irritativa, dermatitis alér-

gica de contacto y de fotosensibilización [7, 9]. A pesar de su buena tolerabilidad, los aceites vegetales, que contienen mezclas complejas de ácidos grasos, pueden provocar irritación leve de la piel y sensibilización dérmica dependiendo de la dosis y el lugar de aplicación.

Las sustancias que causan reacciones alérgicas suelen ser fragancias; las cuales a su vez pueden producir una reacción irritante. Actualmente existen 82 sustancias establecidas como alérgenas para los humanos por el Comité Científico de la Seguridad del Consumidor, entre estas encontramos 28 extractos naturales (tabla 1) [10]. Algunos de estos extractos provienen de plantas utilizadas frecuentemente en cosmética como son el árbol del té, la lavanda o la menta [11]. La mayoría de estas sustancias se utilizan como fragancias. Veintiséis de estas fragancias son de obligada indicación en el etiquetado debido a un mayor número de efectos adversos comunicados; entre ellos, 2 son extractos naturales y 16 son moléculas que pueden encontrarse en los aceites esenciales (tabla 2) [12]. No obstante, las fragancias no son las únicas que pueden causar estos tipos de reacciones, los tintes, los tensioactivos, los antioxidantes, los humectantes o los conservantes también pueden ocasionar estos efectos [11].

Tabla 1. *Extractos naturales establecidos como alérgenos [10]*

<i>Myroxylon pereirae</i>	++++
<i>Turpentine (oil)</i>	++++
<i>Ananga odorata and Ylang-ylang oil</i>	+++
<i>Eugenia caryophyllus leaf / flower oil</i>	+++
<i>Evernia furfuracea extract*</i>	+++
<i>Evernia prunastri extract*</i>	+++
<i>Jasminum grandiflorum / officinale</i>	+++
<i>Santalum album</i>	+++
*Las cruces indican los casos comunicados. Por ejemplo, los extractos con +++ o más, son aquellos que mayor número de reacciones alérgicas han sido comunicados. r.t. = rarely tested = probado en menos de 1000 sujetos.	

<i>Cedrus atlantica</i> bark oil	++
<i>Cinnamomum cassia</i> leaf oil <i>cinnamomum zeylanicum</i> bark oil	++ (r.t.)
<i>Citrus aurantium amara</i> flower / peel oil	++
<i>Citrus limonum</i> peel oil expressed	++
<i>Citrus sinensis</i> peel oil expressed	++
<i>Cymbopogon citratus</i> / <i>schoenanthus</i> oils	++
<i>Eucalyptus</i> spp. Leaf oil	++
<i>Juniperus virginiana</i>	++
<i>Laurus nobilis</i>	++
<i>Lavandula officinalis</i>	++
<i>Mentha piperita</i>	++
<i>Mentha spicata</i>	++
<i>Narcissus</i> spp.	++
<i>Pelargonium graveolens</i>	++
<i>Pinus mugo/pumila</i>	++
<i>Pogostemon cablin</i>	++
Rose flower oil (<i>rosa</i> spp.)	++
<i>Verbena absolute</i>	++
<i>Citrus bergamia</i> peel oil expressed	+ (r.t.)
<i>Lavandula hybrida</i>	+ (r.t.)
*Las cruces indican los casos comunicados. Por ejemplo, los extractos con +++ o más, son aquellos que mayor número de reacciones alérgicas han sido comunicados. r.t. = rarely tested = probado en menos de 1000 sujetos.	

Tabla 2. Sustancias alérgicas de obligada indicación en el etiquetado del producto cosmético [12]

Anise alcohol	Citral	Geraniol	<i>Hydroxy-citronellal</i>
Benzyl alcohol	Citronellol	Isoeugenol	<i>alpha-Isomethyl ionone</i>
Benzyl benzoate	Coumarin	d-Limonene	<i>Methyl 2-octynoate</i>

<i>Benzyl cinnamate</i>	<i>Eugenol</i>	<i>Linalool</i>	<i>Amyl cinnamal</i>
<i>Benzyl salicylate</i>	<i>Evernia furfuracea extract</i>	<i>Butylphenyl methylpropional</i>	<i>Amyl cinnamyl alcohol</i>
<i>Cinnamal</i>	<i>Evernia prunastri extract</i>	<i>Hexyl cinnamal</i>	
<i>Cinnamyl alcohol</i>	<i>Farnesol</i>	<i>Hydroxyisobexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde</i>	
<i>*En negrita se indican las sustancias de origen natural.</i>			

En cuanto a estos últimos, se ha puesto en duda la seguridad de algunos conservantes utilizados ampliamente en cosmética, como es el caso de los parabenos, unos de los conservantes con menor tasa de sensibilización por contacto [6].

Los parabenos son unos de los conservantes sintéticos más populares y controvertidos, en las últimas décadas han estado en el foco del debate debido a sus propiedades de alteración endocrina. Son utilizados ampliamente en cosmética como agentes antimicrobianos para evitar la contaminación de los productos debido a su eficacia, coste y facilidad de producción. Existen distintas pruebas *in vitro* que respaldan la teoría de las propiedades estrogénicas atribuidas a los parabenos, sin embargo no hay estudios en humanos que confirmen la relación entre estos y las alteraciones hormonales o los distintos tipos de cáncer a los que se ha vinculado [13].

Hay una serie de parabenos que se encuentran en la lista de sustancias prohibidas por carecer de estudios, precisamente estos contienen mayor cantidad de carbonos en su radical, lo cual se ha asociado a un posible incremento en su efecto como disruptor endocrino. Los parabenos que podemos encontrar en cosmética son el metil-, etil-, propil- y butilparabeno, con sus respectivas sales de sodio y potasio. En marzo del 2011 el Ministerio del Medioambiente de Dinamarca tomó la decisión de prohibir en los productos para niños menores de 3 años el propil- y el butilparabeno, basándose en los estudios realiza-

dos por Boberg [14]. Esto hizo generar una llamada de atención a la Comisión Europea para plantearse seguir los mismos pasos que el país danés. Sin embargo, la Comisión Europea concluyó que los datos y los argumentos en los que se había basado Dinamarca no eran concluyentes, se necesitaba una mayor evidencia científica, por lo que, en el día de hoy, los cuatro parabenos mencionados anteriormente y sus sales se consideran seguros en el resto de Europa a las concentraciones establecidas [15]. Existe una excepción a esta determinación: sí está prohibido el uso de butil- y propilparabeno en formulaciones destinadas a la zona del pañal en bebés; en esta zona, la piel sigue siendo inmadura y puede estar dañada, por lo que el Comité Científico de Seguridad del Consumidor concluye que no se puede excluir el riesgo de una mayor absorción de las sustancias en ella [16].

Debido a toda la investigación centrada en estos productos, multitud de estudios han demostrado que son no mutagénicos, no cancerígenos, no teratogénicos y no se ha evidenciado su toxicidad en humanos en condiciones y dosis normales de uso en la industria cosmética [17]. Por otro lado, la prisa por sustituir los parabenos por otros conservantes alternativos más novedosos y por lo tanto, con mayores casos de reacciones adversas como alergias de contacto, podría resultar inseguro, especialmente debido a la escasez de estudios de toxicidad de estos compuestos por vía tópica [13].

Otra de las preocupaciones actuales en cuanto a la seguridad en cosméticos recae sobre los protectores solares, por un lado, sobre el uso de nanopartículas como el óxido de zinc (ZnO) y el dióxido de titanio (TiO₂) utilizados como filtro UV inorgánicos y por otro lado sobre el uso de filtros químicos con posible actividad disruptora de hormonas. Algunas formas de ZnO y TiO₂ en determinadas condiciones pueden inducir a la formación de radicales libres, hecho que ha contribuido a aumentar la preocupación de los consumidores sobre estos productos y la posible fotogenotoxicidad que se ha relacionado con ellos. Sin embargo, tras varios estudios se ha sugerido que los posibles radicales libres generados podrían ser contenidos por los propios antioxidantes

del cuerpo. Las evaluaciones de riesgos concluyeron que estos compuestos pueden usarse de forma segura como protectores solares ya que los riesgos para la salud derivados de su uso son mínimos a causa de la falta de absorción [18]. Sin embargo, el riesgo de no usarlos por temor a la falta de seguridad de estos productos es muy evidente en la actualidad, el uso de protectores solares es fundamental para la defensa de la piel [6]. En cuanto a los filtros solares químicos, encontramos varios de ellos que han sido objeto de estudio por el Comité Científico de la Seguridad del Consumidor, debido a su posible acción como disruptores endocrinos. En noviembre del 2018 la Comisión Europea hizo una revisión sobre la Regulación (EC) No 1223/2009 para asegurarse que ésta contaba con las herramientas adecuadas para la regulación de las sustancias con este posible efecto adverso y cualquier otro para la salud humana [19]. A principios del 2019 se publicó una lista de sustancias prioritarias a estudiar por su posible actividad disruptora endocrina, entre las que se encontraban los filtros solares químicos benzofenona-3, octocrileno y homosalato [20]. Tras su valoración con los datos obtenidos hasta el momento, el Comité Científico de Seguridad del Consumidor concluye que el octocrileno es seguro a la concentración establecida, siempre que no se utilice un producto con la misma concentración de octocrileno en el mismo lugar; y, en el caso de la benzofenona-3 y el homosalato sí recomiendan reducir sus dosis como filtros solares en los productos de fotoprotección; no obstante, la evidencia científica con la que se cuenta en la actualidad no es suficiente para concluir que cualquiera de estas moléculas nombradas sean disruptores endocrinos [21]. Por otro lado, respecto al uso de los filtros solares en la población pediátrica menores de 2 años, los diferentes expertos en dermatología aconsejan los filtros solares físicos para evitar la posible absorción de las diferentes sustancias de la fórmula en la piel del niño que, a esas edades, todavía sigue siendo inmadura y la relación superficie cutánea/masa corporal es mayor que en la del adulto, quedando expuesta mayor superficie a la posible entrada de los agentes externos [22].

En conclusión, la información proveniente de fuentes fiables y la evidencia científica son fundamentales a la hora de escoger un cosmético sin temor a la falta de seguridad del mismo.

Referencias bibliográficas

1. Nohynek GJ, Antignac E, Re T, Toutain H. Safety assessment of personal care products/cosmetics and their ingredients. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010;243. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.12.001>.
2. Igielska-Kalwat J, Gościańska J, Witkowska B, Nowak I. In vivo studies of substances used in the cosmetic industry. *Postep Dermatologii i Alergol* 2016;33. <https://doi.org/10.5114/ada.2016.60607>.
3. Almeida A, Sarmiento B, Rodrigues F. Insights on in vitro models for safety and toxicity assessment of cosmetic ingredients. *Int J Pharm.* 2017;519. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.01.024>.
4. Toklu H, Antigua A, Lewis V, Reynolds M, Jones J. Cosmetovigilance: A review of the current literature. *J Fam Med Prim Care.* 2019;8. https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_447_18.
5. Boozalis E, Patel S. Clinical utility of marketing terms used for over-the-counter dermatologic products. *J Dermatolog Treat.* 2018;29. <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1467540>.
6. Rubin CB, Brod B. Natural Does Not Mean Safe - The Dirt on Clean Beauty Products. *JAMA Dermatology.* 2019;155. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.2724>.
7. Avonto C, Chittiboyina AG, Sadrieh N, Vukmanovic S, Khan IA. In chemico skin sensitization risk assessment of botanical ingredients. *J Appl Toxicol.* 2018;38. <https://doi.org/10.1002/jat.3614>.
8. Sharmeen JB, Mahomoodally FM, Zengin G, Maggi F. Essential oils as natural sources of fragrance compounds for cosmetics and cosmeceuticals. *Molecules.* 2021;26. <https://doi.org/10.3390/molecules26030666>.

9. Moore EM, Wagner C, Komarnytsky S. The Enigma of Bioactivity and Toxicity of Botanical Oils for Skin Care. *Front Pharmacol.* 2020;11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00785>.
10. SCCP (Scientific Committee on Consumer Products). Opinion on Fragrance allergens in cosmetic products. *Eur Comm* 2011.
11. Jack AR, Norris PL, Storrs FJ. Allergic contact dermatitis to plant extracts in cosmetics. *Semin Cutan Med Surg.* 2013;32. <https://doi.org/10.12788/j.sder.0019>.
12. Perfume Allergies - European Commission n.d. https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/perfume-allergies/en/index.htm (accessed June 5, 2021).
13. Fransway AF, Fransway PJ, Belsito D V., Yiannias JA. Paraben Toxicology. *Dermatitis.* 2019;30. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000428>.
14. Boberg J, Taxvig C, Christiansen S, Hass U. Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. *Reprod Toxicol.* 2010;30. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.03.011>.
15. Bernauer U, Chambers C, Chaudhry Q, Degen G, Nielsen E, Platzek T, et al. Clarification on Opinion SCCS/1348/10 in the light of the Danish clause of safeguard banning the use of parabens in cosmetic products intended for children under three years of age 2011.
16. Diario Oficial de la Unión Europea. REGLAMENTO (CE) No 1223/2009 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 30 de noviembre de 2009 sobre los productos cosméticos n.d.
17. Petric Z, Ruzić J, Zuntar I. The controversies of parabens - an overview nowadays. *Acta Pharm.* 2021;71. <https://doi.org/10.2478/acph-2021-0001>.
18. Schneider SL, Lim HW. A review of inorganic UV filters zinc oxide and titanium dioxide. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2019;35. <https://doi.org/10.1111/phpp.12439>.

19. European commission. Review of Regulation (EC) No 1223/2009 on cosmetic products with regard to substances with endocrine-disrupting properties – European Sources Online. n.d.
20. Call for data on ingredients with potential endocrine-disrupting properties used in cosmetic products | Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs n.d. https://ec.europa.eu/growth/content/call-data-ingredients-potential-endocrine-disrupting-properties-used-cosmetic-products-0_en (accessed June 5, 2021).
21. Annex VI, Last update: 24/11/2020. LIST OF UV FILTERS ALLOWED IN COSMETIC PRODUCTS n.d. https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/pdf/COSING_Annex_VI_v2.pdf.
22. Valdivielso-Ramos M, Herranz JM. Update on photoprotection in children. *An Pediatr.* 2010;72:282.e1-282.e9. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2009.06.013>.

Los piojos, una plaga milenaria

BÁRBARA SÁNCHEZ-DENGRÁ

*Departamento de Ingeniería: Área de Farmacia y
Tecnología Farmacéutica, Universidad Miguel Hernández, España.*

Un poco de historia

Los piojos han acompañado al ser humano en su andadura por el mundo desde el inicio de los tiempos. De hecho, en el año 2000, se encontró en un yacimiento arqueológico de Brasil la liendre más antigua hasta la fecha, que data del año 8000 a. C. [1]. Por otro lado, los piojos son mencionados en la Biblia como la tercera plaga que afectó a los egipcios y el papiro Ebers, considerado el primer tratado médico y la primera farmacopea, que fue escrito en Egipto alrededor del año 1500 a. C. ya recogía un remedio contra los piojos a base de harina de dátiles [2].

Pero, ¿qué son los piojos?

Los piojos son pequeños insectos parásitos que viven en el pelo de animales mamíferos de los que se alimentan. Dentro de los piojos que pueden afectar al ser humano, pueden definirse 3 tipos: piojo de la cabeza, piojo corporal o de la ropa y piojo púbico o ladilla.

Los piojos de la cabeza tienen como hábitat natural y exclusivo el cabello humano, el cual les aporta una temperatura y humedad apropiadas, alimento, refugio, acceso a la pareja, soporte para los huevos y ausencia de depredadores. Estos piojos miden entre 2-3 mm, son de color pardo, se alimentan de sangre cada 4-6 horas y ponen sus huevos en la base del cabello (a unos 6 mm de la raíz) [3]. Además, tienden a cambiar de huésped pasadas entre 6 y 48 horas y pueden afectar a cualquier persona independientemente de su nivel económico o social. En ningún caso, el contagio con piojos se asocia con una mala higiene, si bien la falta de higiene tras la infestación puede aumentar el tiempo de persistencia y transmisión [4].

Los piojos de la cabeza no transmiten enfermedades y el principal síntoma asociado a la pediculosis (nombre con el que se designa a la infestación causada por piojos) es el picor, pero éste no debe menospreciarse ya que puede derivar en pequeñas heridas debidas al rascado, que pueden acabar infectándose [4].

¿Cómo llegan los piojos a mi cabeza?

Los piojos NO vuelan NI saltan, sólo caminan y, de hecho, en el pelo son capaces de alcanzar una velocidad de hasta 23 cm/min, por lo que se transmiten por contacto directo [5]. Algunos de los factores de riesgo asociados con la pediculosis son: la edad (6-9 años), el pelo largo y el género (son más frecuentes en niñas que en niños) [6]. Esta mayor incidencia en la población infantil es fácil de explicar, ya que los niños suelen tener las cabezas muy juntas mientras juegan. Así que, los piojos pasan caminando de una cabeza a otra. Además, compar-

tir ropa, cama, cepillo, toalla, etc. con una persona infestada también puede llevar al contagio [7], pero, los animales domésticos no intervienen en la transmisión, ya que, como ya se ha mencionado, los piojos de cabeza viven exclusivamente en el cabello humano [3].

¿El picor es el único síntoma? ¿Cómo sé si tengo piojos?

Además del impacto físico asociado al picor que es el principal síntoma de la pediculosis y que puede llegar a ser especialmente intenso por las noches, debido a la naturaleza alergénica de la saliva de los piojos, la pediculosis puede también derivar en problemas emocionales, sociales y económicos. Por ello, es muy importante un correcto diagnóstico mediante la observación detenida de la cabeza mediante el uso de una lendreras y bajo una luz brillante [8]. La tabla 1 recoge un resumen de los pasos a seguir para el correcto diagnóstico de la pediculosis.

Tabla 1. *Pasos a seguir para el correcto diagnóstico de la pediculosis.*

1)	Separar el cabello seco en mechones.
2)	Utilizar una lendreras de púas muy juntas.
3)	Pasar la lendreras desde la raíz a las puntas con las púas hacia arriba.
4)	Colocar una toalla blanca sobre los hombros y limpiar bien la lendreras después de cada pasada.
5)	Prestar especial atención en la nuca, detrás de las orejas y en el flequillo porque esas zonas suelen acumular más liendres.

Se considerará que una persona tiene piojos cuando, después de seguir los pasos indicados en la tabla anterior, se detecte: **a)** al menos 1 piojo vivo o **b)** más de 5 huevos a menos de 6 mm del cuero cabelludo (encontrar liendres a una mayor distancia no se considera significativo para el diagnóstico, puesto que esas liendres no serán viables) [9, 10].

Tratamiento: Eliminación y prevención

Un buen control de la pediculosis incluye tanto medidas de prevención como de eliminación (figura 1). Además, hay algunos mitos respecto al tratamiento de la infestación con piojos que deben desmentirse (tabla 2) [10].

Figura 1. *Medidas para el control de la pediculosis.*

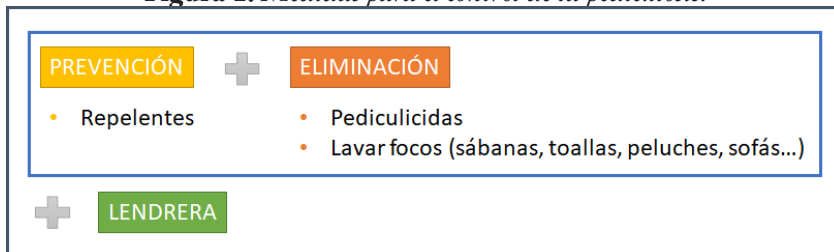


Tabla 2. *Mitos y realidades respecto al tratamiento de la pediculosis [10].*

	MITO	REALIDAD
1)	Lavando el pelo mucho rato con agua y jabón los piojos se van.	Falso. Los piojos se anclan al pelo y resisten el agua.
2)	Los métodos naturales de eliminación son inocuos.	Falso. A pesar de la mayor aceptación popular, los productos naturales también tienen efectos adversos.
3)	Los pediculicidas se pueden usar para prevenir piojos.	Falso. Se deben emplear repelentes.
4)	Lavar el pelo con vinagre mata el piojo.	Falso. El vinagre suelta las liendres, pero si se aplica después de un tratamiento elimina el efecto residual.

Tratamientos pediculicidas

El tratamiento pediculicida ideal será aquel que cumpla con las siguientes características: que sea eficaz, fácil de aplicar, con escaso o nulo impacto ambiental y aceptable desde un punto de vista cosméti-

co [10]. Según su mecanismo de acción los tratamientos pediculicidas pueden dividirse en insecticidas neurotóxicos e insecticidas oclusivos.

La permetrina al 1 % es un insecticida y acaricida neurotóxico considerado el tratamiento de elección en la pediculosis a partir de los 2 años de edad, pudiéndose utilizar incluso en embarazadas por sus escasos efectos adversos. Su eficacia tras la primera aplicación en forma de loción suele ser superior al 90 % y el tiempo de aplicación no superior a los 30 minutos, ya que mantiene una actividad residual durante 7 días. En cualquier caso, si pasado este tiempo se observasen liendres o piojos vivos podría repetirse el tratamiento [10, 11].

Si la permetrina fracasase, cosa que podría ocurrir ya que los piojos pueden hacerse resistentes a la misma, el malatión sería una alternativa dentro de los insecticidas neurotóxicos [12]. El malatión en loción al 0.5 % es considerado el tratamiento de elección de segunda línea contra la pediculosis con una eficacia cercana al 100 % y un largo periodo de actividad residual. Aunque, desgraciadamente, tiene un tiempo de aplicación más largo (8-12 horas), un olor desagradable y también puede generar resistencias [10].

Cuando los tratamientos neurotóxicos fallan, se puede recurrir a insecticidas oclusivos que acaban con los piojos por asfixia al bloquear los orificios por los que estos respiran [13] such as petroleum jelly and silicone oils, kill head lice by coating and blocking its excretory system and are unlikely to induce treatment resistance. Although a popular alternative to neurotoxic pediculicides, their efficacy and safety remain unclear. Methods: We searched CENTRAL, MEDLINE, HERDIN (from inception to October 31, 2017. Algunos ejemplos de insecticidas oclusivos son la dimeticona al 4 % o la combinación de alcohol bencílico con aceite mineral. Estos pediculicidas no generan resistencias, pero requieren de al menos dos aplicaciones, ya que no matan a las liendres, por lo que hay que repetir el tratamiento a los 7 días para acabar con los piojos que nacen tras la primera aplicación [10].

Por otro lado, algunos pediculicidas de origen natural, derivados de plantas y aceites vegetales han demostrado ser activos en el tratamiento

de la pediculosis [14], pero se debe recordar que, a pesar de su mayor aceptación general, no son inocuos y suelen necesitar más estudios para demostrar su eficacia [10].

Repelentes

Los productos repelentes pueden emplearse con el objetivo de prevenir una futura infestación y se consideran especialmente interesantes cuando la persona se encuentra inmersa dentro de un grupo con muchas personas contagiadas. En ningún caso, deben aplicarse productos pediculicidas a modo de prevención, ya que esto únicamente aumenta la aparición de resistencias [10].

El IR3535, el DEET o el aceite de árbol del té son algunos de los productos que actualmente se emplean como tratamientos preventivos de la pediculosis. No obstante, algunos expertos indican que, probablemente, haya que mejorar los métodos de evaluación de esta actividad repelente, ya que en algunos su efecto se pierde pasadas 4 horas [15].

Complementos mecánicos

Las lendreras pueden utilizarse como complemento a los pediculicidas o convertirse en el tratamiento de elección para aquellas personas que no pueden emplear los otros tratamientos (bebés, personas con problemas de piel o asma e, incluso, mujeres embarazadas). Cuando se utilizan como herramienta para el diagnóstico se recomienda su empleo con el pelo seco, mientras que para la eliminación se recomienda el pelo húmedo. Tras su uso, pueden sumergirse en loción antiopiojos durante 10-15 minutos o en agua hirviendo durante unos 7 minutos para lograr su correcta limpieza y desinfección [10].

Y después de haber leído todo esto, ¿con qué me quedo?

- Ante la duda sobre una infestación, revisa la cabeza usando una lendrera con el pelo seco.
- Si **hay piojos**, utiliza un tratamiento **pediculicida** para eliminarlos y sigue los consejos del farmacéutico para su correcta aplicación.
- Si **no hay piojos**, no apliques ningún tratamiento pediculicida; en su lugar, aplica un tratamiento **repelente**.
- Recuerda: la lendrera es un complemento muy útil e importante para retirar los piojos muertos y las liendres.

Referencias bibliográficas

1. Araújo A, Ferreira LF, Guidon N, Maues Da Serra Freire N, Reinhard KJ, Dittmar K. Ten thousand years of head lice infection. *Parasitol Today*. 2000;16:269. [https://doi.org/10.1016/S0169-4758\(00\)01694-X](https://doi.org/10.1016/S0169-4758(00)01694-X).
2. Hallan los peines para piojos más antiguos de América. *Sci Am*. 2015. <https://www.scientificamerican.com/espanol/noticias/hallan-los-peines-para-piojos-mas-antiguos-de-america/> (accessed May 18, 2021).
3. Centers for Disease Control and Prevention. CDC - Lice - Head Lice 2021. <https://www.cdc.gov/parasites/lice/head/index.html> (accessed May 17, 2021).
4. Amanzougaghene N, Fenollar F, Raoult D, Mediannikov O. Where Are We With Human Lice? A Review of the Current State of Knowledge. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;9:474. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00474>.
5. Peramiquel L, Roe E, Dalmau J, Puig L. Pediculosis. *Farm Prof*. 2005;19:64–7.

6. Peñaranda MP. Factores asociados a la pediculosis y prevalencia de esta parasitosis en escolares Palabras claves. *Salud Areandina*. 2012;1:102–15.
7. Piojos en los niños: todas las formas de contagio 2015. <https://www.guiainfantil.com/articulos/salud/piojos/piojos-en-los-ninos-remedios-para-evitar-el-contagio/> (accessed May 18, 2021).
8. Prieto M. Plan de prevención y control de la pediculosis en Navarra. Universidad Pública de Navarra, 2014.
9. Ramirez O, Herranz B. Pediculosis de la cabeza (v 2.0/2019). Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria; 2019.
10. Inspector. Control y tratamiento de la pediculosis. Madrid: CINFA Formación; 2016.
11. García J, Larrubia O, Pablos A, Puerta M, Vazquez J. Tratamiento de la pediculosis de la cabeza. Instituto de Salud Pública de Madrid; 2003.
12. Jahangiri F. Case report: a new method for treatment of permethrin - resistant head lice. *Clin Case Reports*. 2017;5:601–4. <https://doi.org/10.1002/ccr3.899>.
13. Flores-Genuino RN, Gnilo CM, Dofitas BL. Occlusive versus neurotoxic agents for topical treatment of head lice infestation: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Dermatol*. 2020;37:86–92. <https://doi.org/10.1111/pde.14016>.
14. Arserim SK, Cetin H, Yildirim A, Limoncu ME, Cinbilgel I, Kaya T, et al. The Toxicity of Essential Oils From Three Origanum Species Against Head Louse, *Pediculus humanus capitis*. *Acta Parasitol*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s11686-021-00370-y>.
15. Semmler M, Abdel-Ghaffar F, Al-Quraishy S, Al-Rasheid KA, Mehlhorn H. Why is it crucial to test anti-lice repellents? *Parasitol Res*. 2012;110:273–6. <https://doi.org/10.1007/s00436-011-2483-4>.

Tuberculosis infantil

AMOR RAYCO CÁCERES PÉREZ,
JAVIER SUÁREZ GONZÁLEZ
Universidad de La Laguna

Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad que está clasificada como una de las 10 primeras causas de muerte en el mundo y la principal causa de muerte producida por un único agente infeccioso. En el 2019 unos 10 millones de personas enfermaron de TB, un número que ha ido reduciéndose lentamente a lo largo de los años. De estos nuevos casos, el 12 % tenía menos de 15 años. Asimismo, el número de personas fallecidas durante el 2019 está en torno a 1,2 millones de los cuales 250.000 fueron niños [1].

Geográficamente, la mayoría de los nuevos casos desarrollados en 2019 se situaron en regiones del Sureste Asiático (44 %), África (25 %) y el Océano Pacífico Occidental (18 %). Concretamente dos tercios de todos los nuevos casos de TB comunicados ocurrieron en: India (26 %), Indonesia (8,5 %), China (8,4 %), Filipinas (6,0 %), Pakistán (5,7 %), Nigeria (4,4 %), Bangladesh (6,0 %) y Suráfrica (3,6 %). La resisten-

cia a antibióticos para el tratamiento de la TB continúa siendo un problema importante de salud. Mundialmente, en 2019, medio millón de personas padecieron TB resistente a la rifampicina (RIF), un 78 % de estos casos presentaban además resistencia a otros fármacos [1].

Infección

La TB es una enfermedad infecciosa producida por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. Estas bacterias se liberan al aire cuando una persona con la enfermedad pulmonar estornuda, tose o habla. Las personas en su ámbito cercano pueden inhalar estas bacterias quedando alojadas en los pulmones comenzando su multiplicación e infección. Desde aquí pueden desplazarse por la sangre a otras partes del cuerpo como son los riñones, columna vertebral o cerebro. Por lo general, la TB que afecta a otras partes del cuerpo no es contagiosa. Existen dos afecciones relacionadas con la TB: la infección de TB latente y la enfermedad de TB. En la primera la bacteria se encuentra alojada en el organismo, pero este es capaz de inhibir su multiplicación y, por tanto, no se produce la enfermedad [2].

En general, aproximadamente el 5-10 % de las personas infectadas que no reciben un tratamiento adecuado para la infección de TB latente presentará la enfermedad en algún momento de su vida. En personas con el sistema inmunitario débil, especialmente las que tienen la infección por el VIH, el riesgo de presentar la enfermedad aumenta. Otras afecciones que debilitan el sistema inmunitario son el abuso de sustancias nocivas, la silicosis, la diabetes, el bajo peso corporal, etc. [2].

Signos y síntomas

Los síntomas y signos de la enfermedad dependerán del área donde el bacilo se esté multiplicando. Dado que, por lo general, las bacterias se multiplican en los pulmones los síntomas más comunes son:

- Tos intensa que dura 3 semanas o más
- Dolor en el pecho
- Tos con sangre o esputo

Otros síntomas de la enfermedad menos comunes son: debilidad o fatiga, pérdida de peso, escalofríos, fiebre y sudores nocturnos [2].

Diagnóstico

El diagnóstico de la TB infantil supone un reto debido a la posibilidad de desarrollar una enfermedad paucibacilar, TB causada por una baja carga bacteriana, que es difícil detectar con un resultado positivo en muestras de esputo. Además, resulta complicado tomar adecuadamente las muestras en bebés y niños < 5 años [3, 4].

Por estas razones se procede al diagnóstico teniendo en cuenta los signos y síntomas clínicos, los resultados de la prueba cutánea o sanguínea, una radiografía de tórax y el contacto estrecho con un caso positivo [5].

Tratamiento

En el tratamiento de la TB pediátrica debería participar un experto que realizara una adecuada atención médica ya que es un tratamiento largo (casi 9 meses), complicado (consta de diferentes fases) y que combina hasta 4 principios activos (API) siendo los de primera elección: isoniazida (INH), pirazinamida (PZA), rifampicina (RFP) y etambutol (EMB).

Los tratamientos prescritos deberían tener la menor duración posible ya que son más convenientes para que los pacientes completen el tratamiento y, de esta forma, evitar el avance de la enfermedad, así como la aparición de resistencias a los antibióticos.

No obstante, el principal problema del tratamiento de la TB infantil es que se carece de medicamentos comercializados que se adapten a las características fisiológicas de este grupo poblacional. Ante la ausencia de medicamentos comercializados adaptados para pediatría existen alternativas, como la formulación magistral, para facilitar la administración, asegurar la efectividad y la aceptabilidad de la formulación por parte del niño y sus cuidadores [6]. Así, existen bases de datos donde se encuentran recogidos procedimientos para la elaboración de formulaciones de API como la INH y el EMB [7]. No obstante, estas formulaciones contienen en su composición un único API resultando necesario desarrollar formas farmacéuticas que combinen varios de ellos y permitan mayor flexibilidad de dosificación según los grupos de edad, así como el incremento de la aceptabilidad debido a la toma de una única formulación al día [8, 9].

Tratamiento de la TB latente

Se recomienda tratar a los niños para prevenir la aparición de la enfermedad. La duración, dosis y frecuencia de la toma del tratamiento dependerá de la terapia farmacológica elegida por el médico prescriptor de acuerdo con la situación del paciente. Por ejemplo, en niños coinfectados con VIH, no se recomienda el uso de RFP para tratar la TB latente. En la tabla 1 se indican las pautas posológicas y dosis por grupo de edad [3].

Tabla 1. Regímenes posológicos para tratar la TB latente en pediatría

API	Duración	Frecuencia	Dosis y grupo de edad
INH + RPT	3 meses	1 vez/semana	INH: Niños ≥ 12 años: 15 mg/kg, redondeando a 50 o 100 mg [Máximo: 900 mg] Niños 2-11 años: 25 mg/kg [Máximo: 900 mg] RPT: • 10-14,0 kg; 300 mg • 14,1-25,0 kg; 450 mg • 25,1-32,0 kg; 600 mg • 32,1-49,9 kg; 750 mg • ≥ 50,0 kg; 900 mg máximo
RIF	4 meses	Diariamente	RIF: 15-20 mg/kg [Máximo: 600 mg]
INH + RIF	3 meses	Diariamente	RIF: 15-20 mg/kg [Máximo: 600 mg] INH: 10-20 mg/kg [Máximo: 300 mg]
INH	6 meses*	Diariamente	INH: 10-20 mg/kg [Máximo: 300 mg]
		2 veces/semana	INH: 20-40 mg/kg [Máximo: 900 mg]
API: del inglés, active pharmaceutical ingredient. RIF: Rifampicina; INH: Isoniazida; RPT: Rifapentina. *El tratamiento con INH se puede ampliar a 9 meses si existe falta de adherencia al tratamiento, inmunodeprimidos o enfermedades crónicas.			

Tratamiento de la TB activa

El tratamiento de la enfermedad de TB puede durar de 6 a 9 meses, en el mejor de los casos, y de 18 a 24 meses en casos de TB resistente a los medicamentos [3]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido las dosis diarias para pediatría. Así, sus dosis diarias son 10, 15, 35 y 20 mg por kg de peso para la INH, RIF, PZA y EMB, respectivamente [10].

El tratamiento de la TB incluye dos fases; una la fase intensiva seguida por una fase de continuación. La duración y elección del tra-

tamiento depende del tipo de TB que desarrolle el paciente (pulmonar o extrapulmonar) y la prevalencia de VIH en la región, así como la coinfección por este virus y la resistencia a los antiTB. En la tabla 2 se muestran las terapias para el tratamiento de la TB activa de acuerdo con el diagnóstico realizado [3].

Tabla 2. Pautas de tratamiento de TB activa.

Diagnóstico de TB	Régimen terapéutico	
	Fase intensiva	Fase de continuación
<i>Baja prevalencia de VIH (y niño seronegativo) y baja resistencia a la INH</i>		
TB pulmonar con resultado negativo TB con nódulos linfáticos intratorácicos Linfadenitis periférica tuberculosa	2 meses con INH, RIF y PZA	4 meses con INH y RIF
TB pulmonar extendida TB pulmonar con resultado positivo TB extrapulmonar excepto meningitis tuberculosa y TB osteoarticular	2 meses con INH, RIF, PZA y EMB	4 meses con INH y RIF
<i>Alta prevalencia de VIH o alta resistencia a la INH o ambas</i>		
TB pulmonar con resultado positivo TB pulmonar con resultado negativo con o sin enfermedad parenquimal extendida TB extrapulmonar excepto meningitis tuberculosa y TB osteoarticular	2 meses con INH, RIF, PZA y EMB	4 meses con INH y RIF
<i>Todas las regiones</i>		
Meningitis tuberculosa y TB osteoarticular	2 meses con INH, RIF, PZA y EMB Este último se prescribe bajo criterio de un experto en TB pediátrica	10 meses con INH y RIF

Prevención de la exposición

Se debe tener especial cuidado cuando se viaja a países donde existe una alta prevalencia de la enfermedad, evitando el contacto cercano o prolongado con personas con TB diagnosticada y los espacios cerrados que puedan ser un foco de infección. En ocasiones se recomienda a los viajeros realizar la prueba de la tuberculina y repetirla a las 8-10 semanas de su vuelta si el resultado de la primera prueba fuese negativo [11].

Para evitar el contagio, al igual que en otras enfermedades respiratorias infecciosas como la COVID-19, se recomienda el empleo de equipos individuales de protección respiratoria. Otras medidas preventivas reconocidas son la detección rápida y el adecuado tratamiento de la enfermedad y una adecuada información acerca de la transmisibilidad de la enfermedad y del manejo del paciente tuberculoso (sobre todo en países con una alta prevalencia de la enfermedad) [11, 12].

Existe una vacuna contra la TB con una eficacia variable dependiendo de las zonas geográficas y los grupos de edad en las que se administre. Esta vacuna está indicada para regiones donde la enfermedad tiene una alta prevalencia y su inoculación confiere protección contra las formas graves de TB diseminada en niños. Además, hay una terapia preventiva de INH que consiste en administrar una dosis de 10 mg/kg diario durante 6 meses para aquellos niños menores de 5 años que no tienen TB, pero están en contacto estrecho con algún caso confirmado [6, 11-13].

Especial Farmacéuticos: medicamentos falsificados y de calidad subestándar

Este tipo de medicamentos supone un problema de salud mundial que, además, en el caso de los medicamentos anti-TB promueve la resistencia a los antibióticos [14].

En el año 2017 la OMS realizó una revisión bibliográfica donde se recogió el análisis de un total de 4920 medicamentos anti-TB detectando 329 que no cumplieron especificaciones. Para el análisis de estos medicamentos se hizo una inspección visual del medicamento además de usar diversas técnicas analíticas como la cromatografía, espectrofotometría o MinilabTM para identificar y cuantificar los principios activos [15].

Debido a este problema creciente resulta importante acudir a centros oficiales de distribución de medicamentos con el fin de asegurar la autenticidad y calidad del fármaco dentro de la cadena de suministros [15].

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Global Tuberculosis Report: 2020. 2021 [Consultado 05/01, 2021]; Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>.
2. Centro para el Control y Prevención de Enfermedades. Tuberculosis. 2016 [Consultado 05/08, 2021]; Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/esp/default.htm>.
3. Centro para el Control y Prevención de Enfermedades. Tuberculosis. Pruebas y diagnóstico. 2021 [Consultado 05/24, 2021]; Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/topic/testing/default.htm>
4. Centro para el Control y Prevención de Enfermedades. Tuberculosis. Tratamiento para niños contra la tuberculosis. 2021 [Consultado 05/24, 2021]; Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/children.htm>
5. Mellado-Peña MJ, Santiago-García B, Baquero-Artiago F, Moreno-Pérez D, Piñeiro-Pérez R, Méndez-Echevarría A, Ramos-Amador JT, Gómez-Pastrana Durán D, Noguera-Julián A. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *An Pediatr*. 2018;88(1):52.e1-52.e12. DOI: 10.1016/j.anpedi.2017.05.013

6. Piñeiro-Pérez R, Santiago-García B, Rodríguez-Marrodán B, Baquero-Artiago F, Fernández-Llamazares CM, López-Ramos MG, Vinent-Genestar J, Gómez-Pastrana Durán D, Mellado-Peña MJ. Recomendaciones para la elaboración y administración de fármacos antituberculosos en niños. Segunda fase del Proyecto Magistral de la Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica (pTBred). *An Pediatr*. 2016;85(6):323.e1-323.e11. DOI: 10.1016/j.anpedi.2016.06.012
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Formulario Nacional. 3ª ed. Madrid; 2020. 356–65.
8. Santoveña-Estévez A, Suárez-González J, Cáceres-Pérez AR, Ruiz-Noda Z, Machado-Rodríguez S, Echezarreta M, Soriano M, Fariña JB. Stability Study of Isoniazid and Rifampicin Oral Solutions Using Hydroxypropyl-B-Cyclodextrin to Treat Tuberculosis in Paediatrics. *Pharmaceutics*. 2020;12(2):195. DOI: 10.3390/pharmaceutics12020195.
9. Suárez-González J, Santoveña A, Soriano M, Fariña J. Design and optimization of a child-friendly dispersible tablet containing Isoniazid, Pyrazinamide and Rifampicin for treating Tuberculosis in pediatrics. *Drug Dev Ind Pharm*. 2020;46:1–24. DOI: 10.1080/03639045.2020.1717516
10. Organización Mundial de la Salud. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children. 2nd edition. Geneva; 2014.
11. Centro para el Control y Prevención de Enfermedades. Prevención de la Tuberculosis. 2021 [Consultado 05/24, 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/topic/basics/tbprevention.htm>
12. Reuter A, Seddon JA, Marais BJ, Furin J. Preventing tuberculosis in children: A global health emergency. *Paediatr Respir Rev*. 2020;36:44–51. DOI: 10.1016/j.prrv.2020.02.004
13. Centro para el Control y Prevención de Enfermedades. Tuberculosis en pediatría. 2021 [Consultado 05/24, 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/topic/populations/tbinchildren/default.htm>

14. Organización Mundial de la Salud. Surveillance and Monitoring System for substandard and falsified medical products. Geneva; 2018.
15. Organización Mundial de la Salud. A study on the public health and socioeconomic impact of substandard and falsified medical products. Geneva; 2017.

Atención farmacéutica en el paciente mayor

MANUEL SORIA SOTO¹,
CARMEN TRIVES LOMBARDEO²,
ANTONIO AGUILAR ROS²,
CONSUELO MONTEJO RUBIO²

*1 Farmacéutico comunitario. Máster en Atención
Farmacéutica-Farmacia Asistencial.
Universidad CEU San Pablo. Madrid.*

*2 Grupo de Investigación de Atención Farmacéutica. Departamento
de Ciencias Farmacéuticas y de la Salud. Facultad de Farmacia.
Universidad CEU San Pablo. Madrid.*

Los avances científicos en las técnicas diagnósticas y terapéuticas, y la mejora en la atención sanitaria han aumentado la esperanza de vida y, con ello, se ha producido un envejecimiento progresivo de la población. Los pacientes mayores (>60 años, según la OMS) suelen padecer enfermedades crónicas que, con frecuencia, requieren tratamientos complejos y necesitan un número elevado de medicamentos (polimedición) debido a la comorbilidad que presentan [1].

La polimedicación, uso crónico de 5 o más medicamentos, en personas mayores es una preocupación de los servicios de salud debido al número creciente de personas en esta situación y a los problemas que de ella pueden derivarse. La polimedicación se asocia al uso inapropiado de medicamentos y a otros problemas, como disminución del cumplimiento terapéutico [2] o mayor riesgo de efectos secundarios o de interacciones medicamentosas motivadas por los cambios que ocurren con la edad en la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos [3].

La polimedicación, y también el uso inadecuado de medicamentos puede tener en el paciente mayor consecuencias tales como: disminución de la adherencia terapéutica, errores en la toma de medicamentos como olvidar una toma o duplicar la misma que produciría un aumento de morbilidad, aumento de efectos adversos e interacciones medicamentosas, aumento del riesgo de hospitalización, disminución de la funcionalidad física con riesgo de lesiones por caídas y aumento de la mortalidad, entre otras.

El farmacéutico, como agente activo y corresponsable de los resultados en salud, tiene un papel fundamental para comunicar información sobre salud y uso seguro de medicamentos a la población, especialmente en aquellos pacientes que están afectados por enfermedades crónicas [4, 5]. Entre las principales labores del farmacéutico dentro de la atención farmacéutica se encuentra el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes que permite detectar interacciones entre medicamentos.

La interacción farmacológica (IF) debe entenderse como una modificación, cuantificable y no terapéutica, en la magnitud y/o duración del efecto, asociada a la administración previa o simultánea de medicamentos (interacciones entre medicamentos) o alimentos (interacciones entre medicamento y alimento), así como a condiciones fisiológicas o patológicas propias del paciente (interacciones entre medicamento y enfermedad) [6]. En ocasiones, estas interacciones podrían llevar a una modificación deseable o buscada del efecto terapéutico. Sin embargo,

la mayoría de las veces, estas interacciones causan efectos negativos en la respuesta terapéutica o en la salud del paciente, evidenciados como problemas relacionados con medicamentos de ineffectividad o de inseguridad [6], y es aquí donde se centra el esfuerzo del farmacéutico para identificar, prevenir y resolver las interacciones farmacológicas (IF) en colaboración con el equipo médico.

Cuando se prescribe un fármaco en un tratamiento crónico junto con otros principios activos, puede generarse un riesgo potencial de IF que puede transformarse en una interacción clínicamente relevante si el efecto sobre otros fármacos o sobre la propia clínica del paciente genera un empeoramiento en el estado de salud del paciente. La probabilidad de que se desencadene una IF clínicamente relevante depende de diversos factores, sobre todo los que se refieren a las propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas de los principios activos asociados. Las farmacocinéticas se refieren a la afectación de la exposición del fármaco por la administración de otro, y las farmacodinámicas, al efecto competitivo sobre el receptor farmacológico que tendría un fármaco sobre otro [7]. Entre los factores de riesgo se incluyen: la edad (ser mayor de 75 años); padecer enfermedades crónicas que produzcan variaciones farmacocinéticas como alteraciones en la eliminación y absorción de los fármacos (insuficiencia renal crónica, trastornos digestivos) y variaciones farmacodinámicas; tener más de 3 enfermedades crónicas (hipertensión, diabetes, artrosis, enfermedades cardiovasculares, respiratorias, neurológicas, digestivas, etc.); visitar a varios especialistas médicos que prescriban sin revisar los tratamientos anteriores para desprescribir si fuera necesario; no contar con instrucciones claras y por escrito sobre el uso de cada fármaco, etc.

La relevancia clínica de las IF se puede establecer en función de la probabilidad (algoritmo de Horn) y del efecto clínico producido en el paciente, es decir, la gravedad (IF graves, moderadas, leves o no determinadas).

En función de la relevancia clínica de la IF se puede actuar de las siguientes maneras:

- No utilizar la combinación de los fármacos que interaccionan.
- Ajustar la posología. Monitorizar y vigilar los parámetros de eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico.
- Utilizar la combinación de ambos fármacos porque la IF no es considerada de relevancia clínica y el beneficio es superior al riesgo.

Es complejo conocer la totalidad de las IF descritas. Por eso, es necesario disponer de bases de datos como fuente de información útil y de calidad para consultar las evidencias. Existen diversas bases de datos de IF (Medinteract, Bot-Plus, Lexicomp, Guía de interacciones de la SEFH, Medscape, Hansten, Micromedex, Drug Interactions Facts, etc.). Para seleccionar una buena base de datos de IF hay que tener en cuenta que debe incluir un contenido independiente y actualizado, que incluya interacciones con preparados de fitoterapia, y que sea de titularidad conocida (basada en fuentes de referencia, perteneciente a organizaciones científicas y que los editores o autores sean de prestigio en esta área de conocimiento) [7].

A pesar del elevado número de publicaciones sobre la prevalencia de IF, en gran parte de ellas no se hace distinción entre interacciones teóricas y las clínicamente demostrables, lo que, unido a la discordancia entre las diversas fuentes de datos y las diferencias metodológicas de los distintos estudios, dificulta en numerosas ocasiones la comparación entre ellos [8].

En un estudio de García-Muñío (2020) sobre la identificación de IF en pacientes mayores de 64 años [9] se identificaron los principios activos que con más frecuencia desencadenaron una IF: hidroclorotiazida (14,64 %), furosemida (10,49 %), acenocumarol (6,77 %), omeprazol (6,66 %), metamizol (3,72 %), carbonato cálcico (3,61 %) y ácido acetilsalicílico (3,20 %) entre otros. Las combinaciones de fármacos que con mayor frecuencia estuvieron implicadas en la aparición de potenciales IF, fueron omeprazol-hidroclorotiazida, acenocumarol-omeprazol, omeprazol-furosemida, metamizol-hidro-

clorotiazida, amlodipino-simvastatina y fenofibrato-pravastatina. Es interesante subrayar que los fármacos más frecuentemente asociados a IF potenciales son ampliamente utilizados en la práctica clínica diaria (diuréticos, antagonistas de la vitamina K, inhibidores de la bomba de protones y antiinflamatorios no esteroideos), como se recoge en la Tabla 1. Otros estudios muestran que entre los grupos terapéuticos que presentan frecuentemente IF en varones se encuentran los antihipertensivos, antiulcerosos, hipolipemiantes, antiagregantes y terapia prostática, mientras que en mujeres son los antihipertensivos, antiulcerosos, analgésicos, hipolipemiantes y ansiolíticos los más frecuentes [10].

Tabla 1. *Grupos terapéuticos con mayor frecuencia de interacciones farmacológicas [9, 10].*

Grupo terapéutico	Fármacos
Diuréticos	Hidroclorotiazida, Furosemida
Antagonistas de la vitamina K	Acenocumarol, Warfarina
Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol
Antiinflamatorios no esteroideos	Metamizol, Ácido acetilsalicílico
Antihipertensivos	Amlodipino, Telmisartán, Hidroclorotiazida
Antiulcerosos	Carbonato cálcico, Omeprazol
Hipolipemiantes	Simvastatina
Antiagregantes	Ácido acetilsalicílico
Terapia prostática	Dutasterida, Hidrocloruro de tamsulosina
Analgésicos	Metamizol, Diclofenaco
Ansiolíticos	Diazepam, Lorazepam, Bromazepam

Otro de los aspectos fundamentales a tener en cuenta en la población mayor polimedicada es la carga anticolinérgica, es decir, el efecto acumulativo por tomar uno o más medicamentos con capacidad para desarrollar efectos adversos anticolinérgicos. La acción de estos medica-

mentos sumada a las características propias del paciente mayor (menor actividad colinérgica basal, cambios farmacocinéticos asociados a la edad y un mayor deterioro cognitivo y funcional), puede aumentar el riesgo de efectos adversos anticolinérgicos: retención urinaria, visión borrosa, ojo seco, sequedad de boca, estreñimiento, taquicardias, confusión, demencia, somnolencia, mareos y, como consecuencia, caídas, etc., e incluso se incrementa la mortalidad [11].

En los pacientes mayores polimedificados se puede producir con mayor frecuencia la conocida como “cascada terapéutica”, que se produce cuando un efecto adverso producido por un medicamento no se identifica como tal y se trata con un segundo medicamento, y así sucesivamente. Esto aumenta el riesgo de producir interacciones, una mayor carga anticolinérgica, y la aparición de los efectos adversos asociados [12].

Para medir la carga o el riesgo anticolinérgico de un paciente existen numerosas escalas de ayuda a la prescripción: Drug Burden Index (para pacientes mayores que viven en comunidad), Anticholinergic Risk Scale (para pacientes institucionalizados en residencias), Anticholinergic Cognitive Burden (para pacientes con demencia), son algunas de las más utilizadas. Estas escalas clasifican los fármacos según su riesgo anticolinérgico [13], pero existen discrepancias sobre su calidad y no existe una escala de referencia [14].

Para mejorar la calidad de vida del paciente mayor es necesario frecuentemente disminuir la carga anticolinérgica realizando un seguimiento farmacoterapéutico, revisando su medicación y, en caso necesario, adoptar alguna de estas medidas:

- Retirar el medicamento progresivamente siempre que sea posible o buscar una alternativa no farmacológica.
- Sustituir el tratamiento por otro de menor riesgo anticolinérgico, si es posible.
- Utilizar la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible.

El estudio de los pacientes mayores polimedificados es un campo en auge que precisa revisión y evaluación continuas. Solo desde un conocimiento profundo del problema podrán plantearse intervenciones que permitan la mejora de la salud y la calidad de vida de la población mayor polimedificada, y fomenten un uso racional del medicamento. Entre las medidas de mejora, se pueden destacar los programas de atención a pacientes polimedificados, cuyo objetivo es fomentar el uso correcto de los medicamentos para incrementar la eficiencia y la seguridad de los tratamientos y la coordinación entre los profesionales del centro de salud y los farmacéuticos comunitarios para realizar actividades de seguimiento y de ayuda al cumplimiento terapéutico.

Referencias bibliográficas

1. Shi S, Mörike K, Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(2):183-99. doi: 10.1007/s00228-007-0422-1
2. Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE, Berthenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(10):1516-23. doi: 10.1111/j.1532-5415.2006.00889.x
3. Milton JC, Hill-Smith I, Jackson SH. Prescribing for older people. *BMJ*. 2008;336(7644):606-9. doi: 10.1136/bmj.39503.424653.80
4. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia para el Abordaje de la cronicidad en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; copyright desde 2012 [consultado 25 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ABORDAJE_CRONICIDAD.pdf
5. Shane R, Gouveia WA. Expanding pharmacy's reach across the care continuum. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(4):430-1. doi: 10.1093/ajhp/62.4.0430

6. Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica [Clinical relevance of drug interactions]. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(1):27-35. doi: 10.1157/13106681
7. Juárez Giménez JC. Conceptos generales sobre interacciones farmacológicas: Clasificación y probabilidad. En: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria: SEFH, editores. *Introducción a las Interacciones farmacológicas*. 1ª ed. Madrid: SEFH; 2013. p. 66-95.
8. Hanlon JT, Perera S, Newman AB, Thorpe JM, Donohue JM, Simonsick EM, Shorr RI, Bauer DC, Marcum ZA; Health ABC Study. Potential drug-drug and drug-disease interactions in well-functioning community-dwelling older adults. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(2):228-233. doi: 10.1111/jcpt.12502.
9. García-Muñío R, Satústegui-Dordá PJ, Tejedor-Hernández L. Interacciones farmacológicas potenciales en población mayor de 64 años atendida en Atención Primaria [Potential drug interactions in patients over 64 age attended in Primary Health Care]. *Semergen*. 2020;46(4):254-60. doi: 10.1016/j.semerg.2019.10.013
10. Garrido-Garrido EM, García-Garrido I, García-López-Durán JC, García-Jiménez F, Ortega-López I, Bueno-Cavanillas A. Estudio de pacientes polimedcados mayores de 65 años en un centro de asistencia primaria urbano [Study of polymedicated patients over 65 years-old in an urban primary care centre]. *Rev Calid Asist*. 2011;26(2):90-6. doi: 10.1016/j.cali.2010.10.002
11. Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(2):209-20. doi: 10.1111/bcp.12617
12. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(4):616-31. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x

13. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med.* 2008;168(5):508-13. doi: 10.1001/archinternmed.2007.106
14. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr.* 2015;15:31. doi: 10.1186/s12877-015-0029-9

¿Conservamos bien los medicamentos?: Pautas para su correcto almacenamiento

CRISTINA MARTÍN SABROSO, JUAN APARICIO BLANCO,
ANA ISABEL TORRES SUÁREZ, ANA ISABEL FRAGUAS SÁNCHEZ
*Departamento de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria,
Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid
Instituto Universitario de Farmacia Industrial,
Universidad Complutense de Madrid*

Para hacernos una idea del alcance y la importancia de la correcta conservación de los medicamentos, es interesante destacar que según datos del Ministerio de Sanidad el número de envases de medicamentos dispensados con receta con cargo al Sistema Nacional de Salud durante el año 2020, superó los 973 millones [1]; a este número deben sumarse los medicamentos adquiridos mediante receta médica privada o aquellas especialidades farmacéuticas publicitarias que pueden adquirirse sin receta médica. Una vez que estos medicamentos son adquiridos, su

custodia, almacenamiento y conservación pasa a ser responsabilidad de los pacientes, pero ¿realmente tiene conocimiento el paciente de cómo almacenar y conservar correctamente los medicamentos?

En una encuesta realizada a los alumnos de cuarto curso del Grado de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid el 80 % de los alumnos encuestados manifestaron que nunca habían recibido información sobre el correcto almacenamiento de los medicamentos ni en su farmacia ni en su centro de salud. Además, el 33 % confesaron que no tenían precaución en mirar cómo almacenar los medicamentos adquiridos, salvo que se lo indicaran expresamente [2].

Este hecho es especialmente relevante cuando se trata de medicamentos que requieren un especial control en este sentido, ya que por efecto de la temperatura, luz o humedad, entre las causas más comunes, puede verse afectada la estabilidad de los mismos con el consiguiente riesgo que conlleva de pérdida de efectividad del principio activo e incluso de posible riesgo para la salud por aumento de la toxicidad de la formulación.

Ante esta problemática hay que tener en cuenta que el farmacéutico es el profesional experto en medicamentos y que gran parte de las acciones llevadas a cabo por estos profesionales tienen como objetivo el promocionar y proteger la salud y esto conlleva una labor de educación a los pacientes en el uso y conservación de los medicamentos. La importancia de esta labor hace que merezca la pena pararnos a evaluar las peculiaridades de los diferentes tipos de medicamentos en cuanto a su almacenamiento y conservación.

Antes de comenzar con las recomendaciones de almacenamiento, es importante tener en cuenta las siguientes definiciones que nos ayudarán a comprender mejor la importancia de la adecuada conservación de los medicamentos:

Inestabilidad física: cambios en las características físicas o galénicas del medicamento. Estas alteraciones pueden deberse a la acción de la temperatura, la humedad, la luz o el oxígeno fundamentalmente y pueden derivar modificaciones en la apariencia del medicamento que

pueden generar desconfianza por parte del paciente, pueden derivar en problemas de dosificación cuando se trata de envases multidosis o que pueden dar lugar a variaciones en los perfiles de eficacia y toxicidad del medicamento [3].

Inestabilidad química: se incluye dentro de este grupo las causas o procesos que implican una alteración en el contenido de principio activo dentro del medicamento. Estas alteraciones pueden deberse, principalmente, a la acción de la humedad, la luz o el oxígeno [3].

Inestabilidad microbiológica: hace referencia a la pérdida de esterilidad o al aumento de los niveles de contaminación microbiana por encima de los márgenes establecidos, con el alto riesgo asociado que conlleva. Especialmente importante en formas farmacéuticas líquidas o semi-sólidas [3].

Periodo de validez: es el periodo de tiempo durante el cual se asegura que las propiedades y características de un medicamento permanecen dentro de los valores permitidos para garantizar su seguridad y eficacia siempre y cuando se almacene en las condiciones indicadas y en su envase original [4].

Fecha de caducidad: a partir del periodo de validez se determina la fecha de caducidad. Esta fecha vendrá serigrafiada en el envase. Después de esta fecha el medicamento no debe ser usado.

Consejos generales sobre la conservación de medicamentos

Es fundamental en el momento de adquirir un medicamento en la farmacia leer con detenimiento la información que nos proporcionan los envases sobre las condiciones específicas de conservación (figura 1).

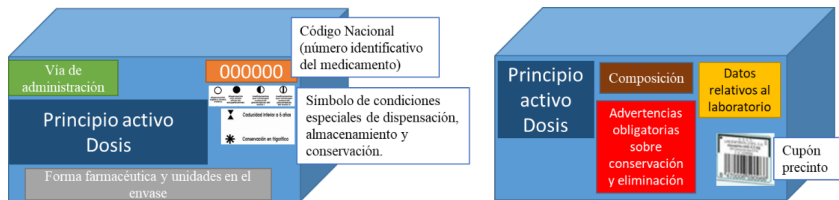


Figura 1. Ejemplo de cartonaje de un medicamento con la información más relevante que debe contener.

No obstante, a continuación se recogen algunas pautas generales que deben tenerse en cuenta:

- Nunca congelar los medicamentos, salvo que se indique que deben conservarse en congelador.
- Si no se indica que se han de conservar en refrigerador, conservar los medicamentos a temperatura ambiente, en un lugar fresco y seco. Evitar la humedad, temperaturas excesivas y la exposición directa a la luz solar [5].
- Conservar en su envase original, porque es el único con el que se ha demostrado que el medicamento es estable frente a las radiaciones y además permite consultar las indicaciones del envase o el prospecto siempre que sea necesario.
- Comprobar siempre la fecha de caducidad de los medicamentos antes de usarlos.
- No utilizar un medicamento si este presenta cambios en su aspecto, color u olor, aunque no haya alcanzado su fecha de caducidad.
- Hay medicamentos que al abrir el envase o al reconstituirse tienen un plazo de validez concreto.
- Consultar siempre el envase o el prospecto de los nuevos medicamentos que nos sean prescritos.
- Los medicamentos caducados o que se deseen desechar deben llevarse al punto SIGRE de su farmacia.

Consideraciones especiales

Pautas de almacenamiento y conservación para medicamentos termolábiles (que requieren conservarse refrigerados):

- Los medicamentos termolábiles presentan un símbolo específico (figura 2) en el envase.



	Conservación en frigorífico
	Caducidad inferior a 5 años

Figura 2. *Símbolos importantes a tener en cuenta a la hora de almacenar los medicamentos.*

- Se deben conservar en el frigorífico entre 2 y 8 °C, sin tocar las paredes del mismo.
- Nunca se deben congelar.
- Los medicamentos termolábiles pueden conservarse a temperatura ambiente, no superior a 25 °C, durante cortos periodo de tiempo. Revisar las especificaciones de temperatura y periodo de validez del medicamento en el prospecto.
- Desechar el medicamento si se expone a temperaturas superiores a 40 °C.

Pautas de almacenamiento y conservación de medicamentos termolábiles que son estables a temperatura ambiente durante cortos periodos de tiempo

Anticonceptivos: Nuvaring es un anillo anticonceptivo que requiere conservarse en nevera. Una vez es adquirido en la farmacia, el paciente puede conservarlo en casa a temperatura ambiente siempre y cuando no esté expuesto a temperaturas superiores a 30 °C, se conserve en su envase original protegido de la luz y de la humedad y se emplee en los 4 meses posteriores a ser adquirido.

Vacunas: aquellas vacunas que requieren refrigeración pueden conservarse sin refrigeración, siempre a temperaturas inferiores a 25 °C durante periodos de validez muy variables que pueden ir desde las 24 h a los 4 meses (tabla 1), recomendándose en cualquier caso su transporte en una nevera portátil con un acumulador de frío [6].

Tabla 1. Ejemplos de vacunas termolábiles comercializadas y su plazo de validez cuando no se mantiene la refrigeración.

Vacunas termolábiles	Periodo de validez sin refrigeración a temperaturas inferiores a 25 °C
Varilrix® (Vacuna frente a varicela)	24 horas
Vivotif® (Vacuna antitifoidea)	24 horas
Rotateq® (Vacuna antirrotavirus)	48 horas
Bexero® (Vacuna meningocócica del grupo B)	48 horas
Rotarix® (Vacuna antirrotavirus)	3 días
Gardasil® (Vacuna frente a Virus del Papiloma Humano)	3 días

Vacunas termolábiles	Periodo de validez sin refrigeración a temperaturas inferiores a 25 °C
Prevenar® (Vacuna antineumocócica)	4 días
Cervarix® (Vacuna frente a Virus del Papiloma Humano)	7 días
Nimenrix® (Vacuna frente a meningococo de los grupos A, C, W-135 e Y)	1 mes
Varivax® (Vacuna frente a varicela)	4 meses

Condiciones de estabilidad en uso de medicamentos termolábiles

Una vez en uso, los medicamentos termolábiles pueden ver modificadas sus condiciones de almacenamiento y conservación; este es el caso de insulinas, inhaladores y colirios. A continuación, se describen de forma generalizada algunas de estas peculiaridades. No se debe olvidar el revisar en el prospecto o en el envase las peculiaridades de cada medicamento.

Insulinas: cuando el dispositivo de autoinyección está en uso no es necesario que se conserve en nevera; eso sí, se debe tener precaución que no esté expuesto a temperaturas superiores a 30 °C ni a la exposición de la luz solar. El periodo de validez en uso de este tipo de dispositivos varía entre las 2 y 8 semanas [7].

Inhaladores y colirios: aquellos inhaladores y colirios que deben conservarse en nevera, tras su primer uso pueden conservarse a temperatura ambiente pero siempre que no estén expuestos a temperaturas superiores a 25 °C y protegidos de la luz. El periodo de validez en uso en el caso de los inhaladores es de un máximo de 3 meses, mientras que

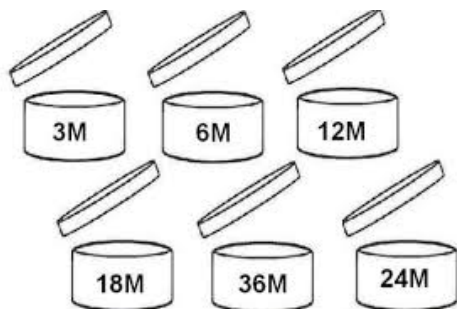
para el caso de los colirios este periodo es inferior, concretamente de 1 mes [7].

Periodo de validez en uso de los medicamentos no termolábiles multidosis

Como hemos indicado anteriormente la fecha de caducidad de un medicamento se determina a partir del periodo de validez establecido mientras dicho medicamento se conserve en su envase original y se aseguren las condiciones de almacenamiento establecidas por el laboratorio. Sin embargo, este periodo de validez se ve modificado en aquellos medicamentos multidosis tras la primera apertura del envase [8, 9]. En estos casos es importante que el paciente conozca cómo determinar la nueva fecha de caducidad de su medicamento.

A continuación se describen las modificaciones que sufren en dicho periodo de validez las distintas formas farmacéuticas:

- Colirios: Dentro de los colirios debemos diferenciar entre aquellos en presentación monodosis, las cuales deben desecharse a las 24 horas de su apertura y las presentaciones en multidosis, en las cuales el periodo de validez varía desde los 30 días a los 90 días.
- Cremas y pomadas: En el envase aparece el símbolo que indica los meses de validez una vez abierto (figura 3).



- Jarabes: Una vez abiertos, algunos deben desecharse antes de su fecha de caducidad (Tabla 2).

Tabla 2. *Ejemplo del periodo de validez en uso de algunos de los jarabes y soluciones orales de uso pediátrico más empleados.*

Jarabes (Nombre comercial)	Periodo de validez en uso
Dalsy®	2 meses
Nurofen®	2 meses
Apiretal®	6 meses
Fluimucil®	15 días

- Gotas nasales: Presentan diversos plazos de validez. Consultar el prospecto (Tabla 3).

Tabla 3. *Ejemplo del periodo de validez en uso de algunas de las gotas nasales comercializadas*

Gotas nasales (Nombre comercial)	Periodo de validez en uso
Nasonex®	2 meses
Nasacort®	2 meses
Rinobanedit®	6 meses
Rinovitex®	1 mes

- Antisépticos: Los antisépticos con clorhexidina deben desecharse a los 3 meses de su apertura.

Periodo de validez de los jarabes de reconstitución extemporánea

Los jarabes de reconstitución extemporánea son un tipo de medicamentos que suelen comercializarse como polvos de reconstitución extemporánea con agua, por parte del paciente, antes de su utilización. Habitualmente no requieren condiciones especiales de conservación, pero esto varía una vez que han sido reconstituídos. A partir de ese momento, deben desecharse a los 7 días si se almacenan a temperatura ambiente o a los 14 si se almacenan en frigorífico.

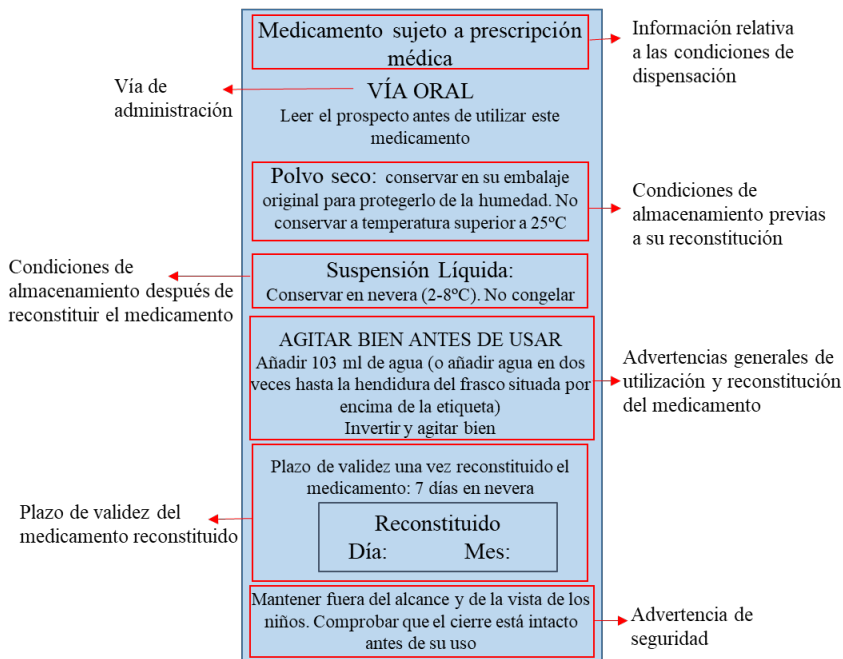


Figura 4. Ejemplo de etiquetado de un medicamento de reconstitución extemporánea comercializado como polvo para suspensión oral.

Conclusión

El acercar a la población general unas normas básicas sobre la correcta conservación de los medicamentos es esencial. Como principal recomendación está el hecho de que deben conservarse los medicamentos en su envase original y que cada vez que se adquiriera en la oficina de farmacia un medicamento nuevo debe leerse la información del envase y el prospecto para detectar las peculiaridades en cuanto a las condiciones de conservación o del periodo de validez en uso del medicamento.

Referencias bibliográficas

1. Datos de facturación de receta médica [Internet]. Ministerio de Sanidad [consultado 27 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.msrebs.es/profesionales/farmacia/datos/enero2020.htm>
2. Martín-Sabroso C, Córdoba-Díaz D, Barcia-Hernández EM, Negro-Álvarez S, Fernández-Carballido A, Torres Suárez AI. Design of a challenge-based learning Project for the correct conservation of drugs. Libro de resúmenes INTED2020. 2020: 2262-7.
3. Igartua-Olaetxea M, Pedraz-Muñoz JL, Hernández-Martín R. Estabilidad de sistemas farmacéuticos. En: Martínez-Pacheco R, editor. Tratado de Tecnología Farmacéutica, Vol. I. Madrid: Síntesis; 2016. p. 267-310.
4. Sanches-Oliveira R, Barata-Coelho P. Estudios de estabilidad. En: Lozano C, Córdoba D, Córdoba M, coordinadores. Manual de Tecnología Farmacéutica. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 235-45.
5. Manual de protocolos y procedimientos generales de enfermería [internet]. Córdoba. Hospital Universitario Reina Sofía; copyright 1 de enero 2008 [consultado 27 de abril de 2021]. Disponible en: http://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_enfermeria/enfermeria/procedimientos/procedimientos_2012/h12_1_almacenamiento_conservacion_medicamentos.pdf

6. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Transporte y conservación de las vacunas. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; feb/2020. [Consultado 5 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-6>
7. Bovaira-García MJ, Lorente-Fernández L, De la Rubia-Nieto MA, San Miguel-Zamora MT. Conservación de medicamentos termolábiles. Cartagena: Hospital Universitario “Virgen de la Arrixaca”; 2004. 128 p.
8. Márquez-Peiró JF, Valero-Alcocer VE, Selva-Otaolaurruchi J, González-Orts I. Estudio del período de validez de medicamentos en envases multidosis tras su apertura: recomendaciones para su uso eficiente. *Farm Hosp.* 2013;37(2):173-4.
9. Medina-Bustillo B, Rubio-Álvaro N, Cruz-Martos MA, Solórzano-Martín AR, Barberá-Martín A, Besora-Altés C, Fontova-Cemeli T, Hereza MJ, García-Ferradal I, Martínez-Patiño MD. Caducidad de los medicamentos del botiquín en envases multidosis tras su apertura [monografía en internet]] Madrid: Gerencia Asistencial de Atención Primaria. Madrid: Servicio Madrileño de Salud; 2016 [consultado 27 de abril de 2021] <https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/noticias/Caducidad%20medicamentos%20botiqu%C3%ADn%20en%20envases%20multidosis.pdf>

Medicamentos genéricos ¿iguales a la marca de referencia?

ALEJANDRO RUIZ-PICAZO, ISABEL GONZÁLEZ-ÁLVAREZ,
ALEJANDRO HERNÁNDEZ-MATEOS,
MARTA GONZÁLEZ-ÁLVAREZ, MARIVAL BERMEJO
*Departamento de Ingeniería, Área de Farmacia
y Tecnología Farmacéutica
Universidad Miguel Hernández de Elche*

Según las autoridades sanitarias “El medicamento genérico es un medicamento que basa su autorización en la demostración de bioequivalencia con un medicamento previamente autorizado y para el que ha expirado el periodo de protección de datos (es decir, que han transcurrido al menos diez años desde su autorización). El medicamento genérico tiene que cumplir con todas las garantías de calidad exigibles, y además, debe demostrar que el principio activo se absorbe por el organismo de la misma manera que su correspondiente medicamento original” [1].

El término medicamento genérico se implantó legamente en España en el año 1996 [2] y desde entonces el concepto se ha sometido a duras críticas y cuestionado desde numerosos sectores sin fundamento real o por desconocimiento de su naturaleza y proceso de autorización por las autoridades sanitarias. Tanto pacientes como profesionales de la salud siguen cuestionando a día de hoy la eficacia y seguridad de los genéricos y rechazando las políticas de sustitución [3, 4]. Se ha cuestionado si su contenido en principio activo es inferior, si causan más efectos adversos debido a los diferentes excipientes, se ha cuestionado su calidad tomando como parámetro su inferior precio o aduciendo el no cumplimiento de los estándares en su fabricación. A pesar de todas las dudas que surgieron con su aparición hace más de 20 años, hoy en día el consumo de medicamentos genéricos alcanza una cuota del 46,4 % del total de los envases de medicamentos facturados y un 22,2 % del importe [5].

Según la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios de julio 2006 (LGURMPS) [6], un medicamento genérico es “todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad”. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica.

Respecto a si tienen la misma cantidad de principio activo, la propia definición de medicamento genérico hace necesario que la dosis sea la misma y la forma farmacéutica también. Además, como punto clave se debe demostrar bioequivalencia respecto al innovador, que generalmente se denomina medicamento de “referencia”. Que un producto sea bioequivalente a otro quiere decir que ha demostrado una biodis-

ponibilidad comparable en condiciones experimentales apropiadas. Es decir, su velocidad y magnitud de absorción son comparables hasta el punto de que las concentraciones plasmáticas observadas son similares y por tanto también los efectos terapéuticos y o tóxicos. En resumen, la bioequivalencia garantiza similares características farmacocinéticas, farmacodinámicas y terapéuticas entre el genérico y el medicamento de referencia, medicamento cuya patente ha caducado.

Como parámetros de comparación de la similitud de concentraciones plasmáticas se utilizan la concentración plasmática máxima (C_{max}), representativa de la velocidad de absorción y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (AUC) como índice de la magnitud de la misma. La demostración de bioequivalencia se realiza como paso previo para solicitar la autorización de comercialización y la similitud se define en términos estadísticos mediante el cálculo del intervalo de confianza del 90 % del cociente de los mencionados parámetros entre el genérico y su referencia (i.e. $C_{max_genérico} / C_{max_referencia}$, por ejemplo) que debe estar incluido completamente entre 0.8 y 1.25. Si alguno de los extremos de este intervalo cae fuera de los límites el ensayo se considera no concluyente y solo si ambos extremos del intervalo caen fuera del margen 0.8 a 1.25 hablaríamos de No Bioequivalencia o Inequivalencia. En consecuencia la demostración de bioequivalencia es por un lado una medida sustituta de la equivalencia terapéutica pero también de la calidad biofarmacéutica que asegura que ambos medicamentos se comportarán de la misma forma en los pacientes individuales con independencia de sus variables demográficas, enfermedad o medicación concomitante [7].

Desde la implantación de los medicamentos genéricos en diferentes países, se han llevado a cabo numerosos estudios comparativos de eficacia entre formulaciones genéricas y sus medicamentos de referencia. Por ejemplo, Brito y col. en 2020 [8] estudiaron las formulaciones de levotiroxina genéricas frente a las de marca. Se relacionaron con tasas similares de niveles de tirotropina normales y estables. Estos resultados probaron que la levotiroxina genérica como terapia inicial

para la disfunción tiroidea leve es tan efectiva como la levotiroxina de marca.

Cabe recordar en todo caso, que en Europa la autorización de comercialización se basa en la consideración de que la relación beneficio/riesgo del medicamento autorizado es positiva, lo que para el genérico se basa en la información ya conocida por la autoridad regulatoria sobre la seguridad y eficacia del principio activo (que fue demostrada por el laboratorio innovador) y su demostración de bioequivalencia. El aspecto subsiguiente de la posible sustitución o intercambio del innovador al genérico, o viceversa o entre diferentes genéricos es un aspecto sujeto a las legislaciones nacionales [9]. Si bien en España se acepta la intercambiabilidad o sustitución por parte del farmacéutico [10], también existen medicamentos no sustituibles [11]. Las razones para considerar un medicamento no sustituible en un grupo de pacientes son diversas. Por ejemplo, las hipersensibilidades a ciertos excipientes pueden hacer que un medicamento genérico (o bien el innovador) no sea óptimo; basta recordar todos aquellos medicamentos que contengan lactosa como excipiente, o almidón de trigo que podrían originar problemas en intolerantes a dichas sustancias.

El otro aspecto que incide negativamente en la percepción de la calidad de los genéricos es su inferior precio, que parte del desconocimiento de la razón de su menor coste frente al innovador cuando este gozaba de la protección de la patente. Es de vital importancia entender por qué sucede esto. Para un medicamento que acaba de ser desarrollado y comercializado existe una patente; mientras la patente esté en vigor se considera que el elevado precio del medicamento está justificado para la recuperación de los gastos que ha hecho la empresa en Investigación, Desarrollo e Innovación. Cuando este periodo de tiempo expira, se permite a otras compañías el uso de ese principio activo, y después de pasar los controles pertinentes y comercializar el medicamento como genérico, se puede ajustar el precio ya que esta última compañía no tuvo que gastar tanto dinero buscando la molécula innovadora y demostrando su seguridad y eficacia. Dado que la

seguridad y eficacia del principio activo, ya es conocida por parte de las autoridades regulatorias, no sería lógico exigir la realización de nuevos estudios en humanos de seguridad y eficacia a la compañía genérica. Se considera ese concepto demostrado y al genérico se le exige la demostración de su bioequivalencia con el innovador. Para hacernos una idea de lo que cuesta desarrollar y comercializar un nuevo fármaco, Martin y colaboradores [12] determinaron que, de media, la suma de los gastos de los ensayos anteriores a la comercialización (Fase 1, 2 y 3) suman 33,4 millones de dólares. A esto hay que sumarle los gastos de otras moléculas que no hayan conseguido progresar a las siguientes fases de estudio, (recordemos que sólo una de cada diez mil moléculas llega a convertirse en medicamento). Si tenemos en cuenta todo el gasto de investigación, ensayos clínicos y registro, la cifra puede llegar a 1300 millones de dólares y un periodo de 16 años mientras que para el desarrollo de un medicamento genérico esto se vería reducido a de 1 a 5 millones de dólares y un periodo medio de entre 3 y 5 años [13, 14].

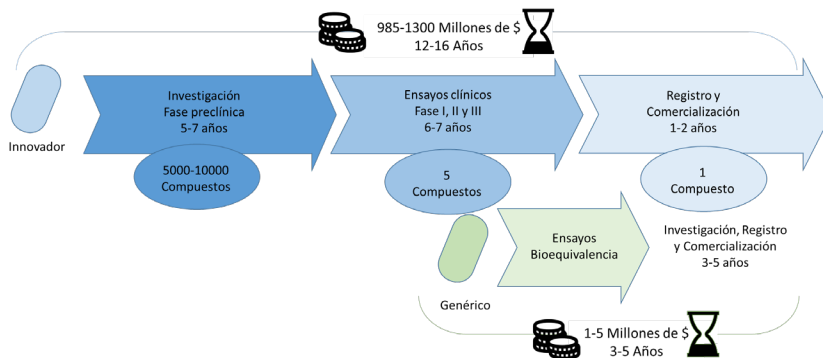


Figura 1. Esquema del desarrollo de medicamentos innovadores y genéricos en tiempo e inversión económica [13, 14].

La importancia de este tipo de medicación no solo es ventajosa para el fabricante, sino que también supone un gran ahorro para el Sistema Nacional de Salud Español. Este ahorro supone unos 1000 millones de euros anuales [15].

Los medicamentos genéricos son de vital importancia hoy en día, permiten el acceso más rápido y seguro a medicación de calidad y es responsabilidad de los profesionales sanitarios estar informados e informar a los pacientes de los mismos. Una prioridad inmediata es convencer a más médicos, farmacéuticos y pacientes de que los medicamentos genéricos son bioequivalentes a los productos de marca [6, 7].

En un estudio de Ryu y colaboradores [18] de 2017 se estudió la percepción de los médicos coreanos hacia los medicamentos genéricos. Desde 2012 en Corea del Sur los medicamentos de marca que ven terminada su patente deben tener el mismo precio que sus equivalentes genéricos. El gobierno coreano ha revisado y reforzado la directriz sobre la prueba de bioequivalencia para mejorar la calidad y la confianza de los medicamentos genéricos. Aunque la prescripción de medicamentos genéricos aumentó en la encuesta de 2011, la encuesta de 2013 mostró que alrededor del 70 % de los encuestados todavía preferían los medicamentos originales.

En otro estudio de 2018, Desai y colaboradores [19] compararon el número de pacientes que decidían volver al medicamento innovador después de cambiarse a un genérico autorizado con la misma apariencia y misma composición de excipientes frente a los que se cambiaban a otro genérico con diferente apariencia y composición de excipientes. Los resultados mostraron que la tasa de retorno al medicamento innovador era menor para el grupo en el que se mantenía la misma apariencia. Es importante aclarar que en este estudio las diferencias entre las formulaciones de genéricos eran de apariencia y composición de excipientes, lo que no afecta en ningún caso a su seguridad y eficacia demostradas previamente a su comercialización, por lo que se podría atribuir este rechazo a la falta de confianza de los pacientes en los medicamentos genéricos.

Pero en los últimos años parece que vamos avanzando hacia una mejor comprensión de lo que en realidad son los medicamentos genéricos. En 2016 Kesselheim y colaboradores [20] evaluaron la frecuencia con la que los pacientes informaron haber pedido a sus médicos que

les recetaran un medicamento de marca en lugar de un medicamento genérico en el último año, y el “escepticismo genérico”, definido como no creer que los medicamentos genéricos eran tan seguros, efectivos, tenían los mismos efectos secundarios y contenían los mismos ingredientes activos que los medicamentos de marca. Encontraron un incremento del número de pacientes con opiniones positivas de los medicamentos genéricos, pero habrá que superar las persistentes percepciones negativas para garantizar un ahorro continuo de costes y mejores resultados para los pacientes.

Considerando el ahorro que el medicamento genérico supone para el sistema sanitario y la posibilidad de sustitución en determinadas condiciones por parte del farmacéutico se hace necesario que desde la farmacia se contribuya a derribar las barreras de percepción negativa sobre este elemento de ahorro y se informe adecuadamente al paciente sobre la seguridad y eficacia de los mismos. Por otro lado, es importante que se detecten aquellos casos en los que un efecto negativo está asociado a un excipiente en un paciente concreto y se desaconseje la sustitución.

Referencias bibliográficas

- 1 Igualdad M de SPS e. ¿QUÉ ES UN MEDICAMENTO GENÉRICO? n.d. <https://www.msrebs.gob.es/campannas/campanas10/medicamentosGenericosEFG/que-es-medicamento-generico.html> (accessed May 17, 2021).
- 2 Jefatura del Estado. Ley 13/1996, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social. 1996.
- 3 Colgan S, Faasse K, Martin LR, Stephens MH, Grey A, Petrie KJ. Perceptions of generic medication in the general population, doctors and pharmacists: A systematic review. *BMJ Open*. 2015;5. doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008915.

- 4 Charan J, Saxena D, Chaudhri M, Dutta S, Kaur RJ, Bhardwaj P. Opinion of primary care physicians regarding prescription of generic drugs: A Cross-sectional study. *J Fam Med Prim Care*. 2021;10:1390–8. doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_2157_20.
- 5 Nacional De Salud S, De Sanidad M. Prestación Farmacéutica en el INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2020. n.d.
- 6 Jefatura del Estado. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boe 2013.
- 7 García-Arieta A. The failure to show bioequivalence is not evidence against generics. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70. doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03684.x.
- 8 Brito JP, Ross JS, Sangaralingham L, Dutcher SK, Graham DJ, Wang Z, et al. Comparative Effectiveness of Generic vs Brand-Name Levothyroxine in Achieving Normal Thyrotropin Levels. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2017645. doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.17645.
- 9 García-Arieta A, Gordon J. Bioequivalence requirements in the european union: Critical discussion. *AAPS J*. 2012;14. doi.org/10.1208/s12248-012-9382-1.
- 10 Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Criterios generales de sustitución por el fármaco establecido en el artículo 89 del texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de Julio. n.d.
- 11 BOE-A-2007-17420 Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el fármaco con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. n.d.
- 12 Martin L, Hutchens M, Hawkins C, Radnov A. How much do clinical trials cost? *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16:381–2. doi.org/10.1038/nrd.2017.70.

- 13 Wouters OJ, McKee M, Luyten J. Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018. *JAMA*. 2020;323:844. doi.org/10.1001/jama.2020.1166.
- 14 The Promise of Biosimilars | Innovative Science Solutions n.d. <https://innovativescience.net/the-promise-of-biosimilars/#footnote> (accessed June 1, 2021).
- 15 La industria del medicamento genérico en España empieza el 2019 con una gran motivación para el crecimiento del sector | En Genérico n.d. <https://www.engenerico.com/la-industria-del-medicamento-generico-en-espana-empieza-el-2019-con-una-gran-motivacion-para-el-crecimiento-del-sector/> (accessed June 1, 2021).
- 16 Wouters OJ, Kanavos PG, McKee M. Comparing Generic Drug Markets in Europe and the United States: Prices, Volumes, and Spending. *Milbank Q*. 2017;95:554–601. doi.org/10.1111/1468-0009.12279.
- 17 Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, et al. Comparing Generic and Innovator Drugs: A Review of 12 Years of Bioequivalence Data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother*. 2009;43:1583–97. doi.org/10.1345/aph.1M141.
- 18 Ryu M, Kim J. Perception and attitude of Korean physicians towards generic drugs. *BMC Health Serv Res*. 2017;17:610. doi.org/10.1186/s12913-017-2555-y.
- 19 Desai RJ, Sarpatwari A, Dejene S, Khan NF, Lii J, Rogers JR, et al. Differences in rates of switchbacks after switching from branded to authorized generic and branded to generic drug products: cohort study. *BMJ*. 2018;361:k1180. doi.org/10.1136/bmj.k1180.
- 20 Kesselheim AS, Gagne JJ, Franklin JM, Eddings W, Fulchino LA, Avorn J, et al. Variations in Patients' Perceptions and Use of Generic Drugs: Results of a National Survey. *J Gen Intern Med*. 2016;31:609–14. doi.org/10.1007/s11606-016-3612-7.

Administración de medicamentos por vía pulmonar: manejo de inhaladores

JUAN APARICIO BLANCO, ANA ISABEL FRAGUAS SÁNCHEZ,
ANA ISABEL TORRES SUÁREZ, CRISTINA MARTÍN SABROSO
*Departamento de Farmacia y Tecnología Alimentaria,
Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid
Instituto Universitario de Farmacia Industrial,
Universidad Complutense de Madrid*

La administración pulmonar de medicamentos es una estrategia en alza. Esta administración se produce por inhalación, a través de la boca, de un fármaco en estado líquido o sólido disperso en un gas que actúa como vehículo para llegar al tracto respiratorio.

En la actualidad, la vía pulmonar es la vía de elección para la administración de medicamentos destinados a tratar patologías respiratorias como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La vía inhalatoria permite administrar la dosis de fármaco a nivel pul-

monar, alcanzando elevadas concentraciones locales (generalmente con dosis inferiores a las empleadas por vía oral) minimizando así los efectos secundarios. Sin embargo, una parte significativa de la dosis de un principio activo inhalado no se deposita en los pulmones, sino que es deglutida y absorbida en el tracto intestinal. Los fármacos que habitualmente se administran a través de esta vía son broncodilatadores (β -adrenérgicos, anticolinérgicos) y antiinflamatorios (corticosteroides). No obstante, recientemente, se ha incrementado el interés por la vía pulmonar como vía de administración de fármacos con acción sistémica como antipsicóticos, debido a la gran superficie disponible para la absorción, el elevado flujo sanguíneo y la reducida actividad metabólica pulmonar [1].

Para que un fármaco administrado por vía pulmonar tenga el efecto deseado, el fármaco inhalado debe depositarse en la región diana de los pulmones. El depósito de fármaco en los pulmones depende de factores relacionados con la formulación, con el paciente y con el dispositivo utilizado para inhalar [2].

La zona de deposición viene determinada por el tamaño de las partículas, por lo que, a fin de incrementar la deposición en los pulmones y reducirla en boca y garganta, la mayoría de los inhaladores comercializados generan aerosoles con partículas/gotículas de fármaco de un tamaño comprendido entre 1 y 5 μm . Sin embargo, las partículas de tamaño muy reducido y algunos fármacos con tendencia a captar humedad pueden llegar a formar agregados, modificando su perfil de deposición respecto al de sus partículas individuales.

La deposición pulmonar también se incrementa cuanto mayor sea el volumen de aire inhalado. Además, inhalaciones rápidas favorecen una deposición rápida por impacto en la boca y la garganta, mientras que inhalaciones lentas favorecen una mayor deposición pulmonar. Por último, la profundidad de penetración pulmonar del fármaco se ve favorecida a frecuencias respiratorias bajas, lo que justifica que deba contenerse la respiración al completar la inhalación (proceso conocido como apnea post-inspiratoria) para prevenir

que el fármaco depositado sea exhalado inmediatamente durante la espiración.

Para la administración de fármacos inhalados son necesarios dispositivos especiales. El tipo de dispositivo y la técnica de inhalación determinan la eficacia terapéutica de la administración pulmonar de medicamentos. De hecho, el principal inconveniente de esta vía de administración es la dificultad que tienen los pacientes para utilizar correctamente los dispositivos de inhalación. Una técnica inhalatoria incorrecta aumenta el riesgo de reacciones adversas por exposición sistémica y de exacerbaciones de las patologías respiratorias. Para conseguir una correcta administración del medicamento es preciso que los pacientes reciban instrucciones claras y precisas acerca de cómo utilizarlos [3].

Existen cuatro tipos de dispositivos para la administración pulmonar de medicamentos: nebulizadores, inhaladores de cartucho presurizado (con o sin cámara de inhalación), inhaladores de niebla fina e inhaladores de polvo seco [4]. Este artículo describe las características de los distintos tipos de dispositivos de inhalación disponibles actualmente en España y los medicamentos que los emplean (Anexo). Se explica también su modo de empleo y los criterios de selección del dispositivo según las características del paciente.

Nebulizadores

Los nebulizadores son dispositivos que se utilizan para transformar una solución o suspensión acuosa de un fármaco en un aerosol para su inhalación a través de una mascarilla facial o boquilla. Existen tres tipos de nebulizadores dependiendo de la fuente de energía que empleen: nebulizadores neumáticos, ultrasónicos y de malla.

Entre sus ventajas destacan que no requieren coordinación entre la activación del nebulizador y la inspiración, y que la técnica de inhalación seguida por el paciente no tiene prácticamente repercusión en el tratamiento. Por ello, los nebulizadores son adecuados para niños

y personas incapaces de utilizar otro tipo de dispositivos. A diferencia del resto de los inhaladores permiten combinar varios fármacos en proporciones variables modificando su concentración según las necesidades individuales.

Sin embargo, la mayor parte de los nebulizadores tienen unas dimensiones que los hacen difícilmente portables y los tiempos de tratamiento son prolongados, por lo que su uso está mayoritariamente restringido al ámbito hospitalario (se estima que en España los nebulizadores constituyen tan solo el 10-14 % de las terapias respiratorias domiciliarias) [5]. Además, la retención del fármaco en el propio equipo es elevada: se estima que sólo un 10 % de la cantidad de fármaco dispuesta en el nebulizador se deposita en los pulmones [2]. Los nebulizadores presentan un elevado riesgo de contaminación microbiana, por lo que requieren un mantenimiento exhaustivo mediante lavado con agua y jabón de todas sus piezas.

Inhaladores de cartucho presurizado

Los inhaladores de cartucho presurizado (ICP) contienen el fármaco en suspensión o solución con un propulsor en condiciones de sobrepresión. El propulsor es siempre un gas licuado que, a presión y temperatura ambiente, se encuentra en forma gaseosa, pero que licua al aumentar la presión en el envase que los contiene. Los elementos mecánicos del envase proporcionan la resistencia necesaria para soportar la sobrepresión que existe en su interior. El gas propelente es el responsable de la formación del aerosol del fármaco. La presión ejercida por el paciente sobre el cartucho acciona la válvula dosificadora y permite la salida del aerosol a través de la boquilla. En cumplimiento con el Protocolo de Montreal (1987) de las Naciones Unidas, los hidrofluoroalcanos son, actualmente, los gases utilizados más habitualmente como propulsores.

En su día, los ICP se convirtieron en el primer dispositivo de inhalación ambulatorio portátil. Son multidosis y al accionar el inha-

lador se libera una dosis de fármaco. La eficiencia de la liberación de fármaco a los pulmones de un ICP depende principalmente de la coordinación entre la actuación sobre el inhalador y la inspiración. Sólo entre el 10 y el 20 % de la dosis emitida por los ICP se deposita en los pulmones [2].

Entre las ventajas de estos inhaladores destacan su portabilidad por su pequeño tamaño y los bajos flujos inspiratorios que requieren. Asimismo, por la presencia del gas propulsor en estos sistemas, el paciente percibe la realización de la inhalación del aerosol. Hay una amplia variedad de fármacos comercializados en estos dispositivos en España.

Su principal inconveniente es que el uso adecuado de estos inhaladores precisa que los pacientes aprendan a coordinar la inspiración con la actuación sobre el inhalador a fin de coordinar la salida del producto con la entrada en las vías respiratorias. Además, la elevada velocidad de salida del gas propulsor hace que los aerosoles presenten un alto impacto orofaríngeo. La evaporación del gas propulsor en la orofaringe es responsable también de un efecto frío característico que hace frenar la inhalación a muchos pacientes.

Los ICPs se pueden utilizar con cámaras espaciadoras de inhalación en pacientes pediátricos o con problemas de sincronización. Existe una amplia gama de modelos de cámaras espaciadoras de uso universal o adaptables a determinados ICP. A estas cámaras se les puede acoplar una mascarilla para su empleo en pacientes pediátricos. Son de uso personal y requieren el lavado de todas las piezas con agua y jabón al menos una vez por semana.

Estas cámaras son dispositivos que aumentan la distancia entre el cartucho presurizado y la boca del paciente. Tras la actuación sobre el inhalador, el aerosol formado queda en el interior de la cámara, lo que permite un retraso en el inicio de la inspiración, que no requiere coordinarse con la activación del dispositivo. El fármaco enlentece así su velocidad y reduce su impacto orofaríngeo y, como consecuencia, sus efectos secundarios. Además, las cámaras de inhalación favorecen

la evaporación de los propelentes fuera de la boca, disminuyendo así el efecto frío producido por su evaporación en la orofaringe.

Sin embargo, el tamaño de las cámaras espaciadoras limita su portabilidad. Por otro lado, la evaporación del gas propulsor en la cámara reduce la percepción de la inhalación del aerosol por el paciente.

Las dificultades que tienen muchos pacientes a la hora de utilizar los ICP en los que el fármaco está en suspensión en el gas propulsor (conocidos como ICP convencionales), ha impulsado el desarrollo de ICP alternativos.

Así, en los ICP de partículas/gotículas extrafinas el fármaco está en solución, por lo que no es necesario agitar el inhalador antes de la administración. Proporcionan un aerosol de gotículas más pequeñas que las partículas de los ICP convencionales, con mayor depósito pulmonar y menor impacto orofaríngeo. Liberan el aerosol de forma más lenta, por lo que no requieren una sincronización tan precisa entre la salida del fármaco y la inspiración. Sin embargo, hay pocos fármacos disponibles para administrar con este tipo de dispositivo y precisan refrigeración durante su almacenamiento.

Alternativamente, los ICP con sistema Jet[®] llevan incorporado un espaciador circular de pequeño volumen que equivaldría a utilizar un ICP convencional con cámara, evitando así la necesidad de sincronizar la activación y la inspiración, disminuyendo el depósito orofaríngeo. En España solo se comercializa un medicamento que utiliza este sistema.

Por último, y de introducción más reciente, se han desarrollado ICP activados por la inspiración, los cuales descargan automáticamente el producto en respuesta a la maniobra inspiratoria del paciente. Este mecanismo de funcionamiento elimina la necesidad de coordinar pulsación e inspiración sin añadir una complejidad excesiva al diseño del dispositivo. Sin embargo, estos sistemas requieren flujos inspiratorios sustanciales por parte del paciente para asegurar la eficacia del dispositivo. En España solo se comercializa un medicamento que utiliza este sistema.

Inhaladores de niebla fina

Los inhaladores de niebla fina (INF) contienen el fármaco en disolución en un cartucho, de donde se libera en forma de niebla fina mediante la energía proporcionada por un resorte que lo comprime. Así, no usan gases propulsores. El aerosol se libera de forma más lenta y con gotículas de menor tamaño que las partículas de los ICP convencionales. Esto facilita la coordinación en la administración y reduce el impacto en boca y garganta, por lo que el depósito pulmonar es elevado. Por esta razón, es necesaria una menor cantidad de fármaco que con otros dispositivos.

No obstante, se ha de cebar el dispositivo para cargar la dosis y algunos pacientes pueden tener dificultad con este paso. Actualmente hay pocos fármacos comercializados con este tipo de inhalador.

Inhaladores de polvo seco

Los inhaladores de polvo seco (IPS) son dispositivos accionados por una inspiración profunda del paciente que surgen como alternativa a los ICP para eliminar las dificultades de coordinación entre la activación del dispositivo y la inspiración. Así, estos dispositivos están diseñados para que sea el esfuerzo inspiratorio del paciente el que produzca la formación del aerosol del fármaco, por lo que no requieren la utilización de gases propulsores licuados. En la actualidad, se han convertido en los sistemas de administración pulmonar más utilizados (Figura 1).

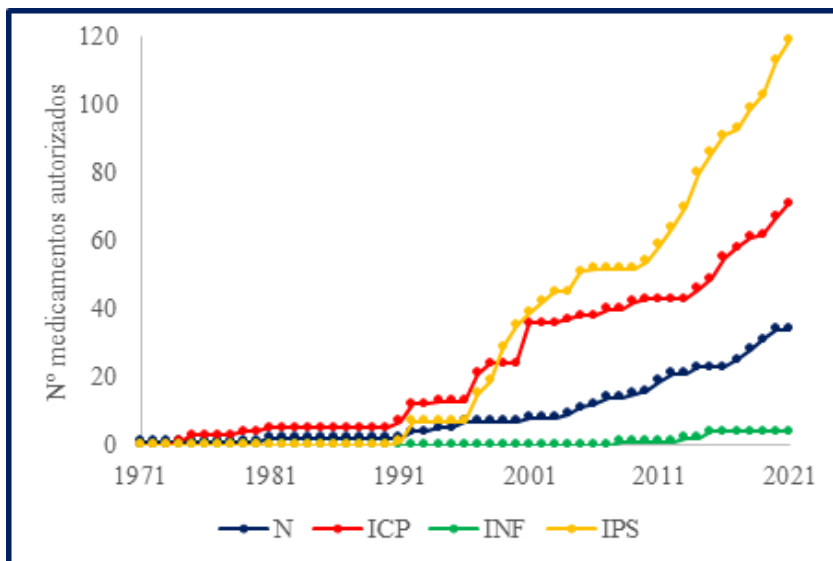


Figura 1. Cronología de autorización de medicamentos de administración pulmonar en España agrupados por tipo de dispositivo. N: medicamentos para nebulización, ICP: inhaladores de cartucho presurizado; INF: inhaladores de niebla fina; IPS: inhaladores de polvo seco. Fuente: elaboración propia a partir de los datos del Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Entre las ventajas de estos inhaladores destacan su portabilidad por su pequeño tamaño y su aprendizaje de uso menos exigente, pues los pacientes no necesitan coordinar la inspiración con ninguna actuación sobre el inhalador. Además, en los IPS la inspiración puede repetirse tantas veces como se desee, pues sólo se dispone de una dosis, asegurándose con ello la completa inhalación del fármaco. Los IPS aportan un depósito pulmonar superior al de otros dispositivos (25-35 %) al verse reducido el impacto orofaríngeo por carecer de gas propulsor en su formulación. Hay una amplia variedad de fármacos comercializados en estos dispositivos en España.

Entre sus inconvenientes destaca, por un lado, que necesitan flujos inspiratorios más altos que los ICP, por lo que no son adecuados para niños menores de 6 años ni para pacientes con insuficiencia respiratoria severa. Por otro lado, la ausencia de gases propulsores dificulta la

percepción de la inhalación de la dosis con los IPS y la espiración inadvertida del paciente sobre el dispositivo puede conllevar pérdidas de la dosis. Asimismo, son sensibles al efecto de la humedad, que puede ocasionar la agregación de las partículas de polvo.

Dependiendo de si el fármaco se encuentra previamente dosificado o no, se distinguen distintos tipos de IPS: sistemas con dosis predispensada (unidosis o multidosis) y sistemas reservorio.

- **Sistemas predosificados unidosis:** El fármaco se encuentra dosificado en una cápsula de gelatina que debe ser cargada manualmente por el paciente en el depósito del dispositivo en cada toma y que debe perforarse al accionar el dispositivo de forma previa a la inhalación. En general, requieren inspiraciones más profundas que los sistemas multidosis.
- **Sistemas predosificados multidosis:** Las dosis del fármaco se encuentran predispensadas individualmente en pequeños depósitos (alveolos) de un blíster. Al accionar el dispositivo, los alveolos son agujereados y liberan el fármaco durante la maniobra de inhalación. El número de dosis es variable según el sistema.
- **Sistemas reservorio:** El fármaco se encuentra en un depósito situado en el interior del inhalador y la emisión de la dosis unitaria se efectúa por acción de un dispositivo dosificador. Contienen cantidades elevadas de fármaco, permitiendo mayor número de dosis que los sistemas predosificados, pero siendo más sensibles a la humedad ambiental ya que todo el fármaco está en un único depósito y, por tanto, es fácil que se apelmace.

Técnica de inhalación

Cada tipo de dispositivo tiene su propia técnica, que deben conocer los pacientes, pero existen algunos pasos comunes a ICP, INF e IPS [4, 6], como son:

1. Colocarse en posición erguida para permitir la máxima expansión torácica.

2. Preparar el dispositivo según el tipo y destaparlo. Para ICP hay que agitar el inhalador antes de usarlo para conseguir una mezcla homogénea (salvo formulaciones en solución) y colocarlo en forma de L, con la boquilla hacia abajo y la válvula hacia arriba. En el caso de que el dispositivo se use con cámara espaciadora, hay que acoplarla a la boquilla. Para INF hay que cebar el inhalador antes de usarlo. Para IPS unidosis hay que colocar la cápsula en el orificio previsto para ello y romperla apretando el pulsador correspondiente; para IPS multidosis hay que cargar la dosis. Una vez perforada la cápsula/alveolo o cargada la dosis, no se debe agitar el inhalador ya que se perdería todo el polvo.

3. Hacer una espiración lenta y profunda lejos de la boquilla.

4. Colocar la boquilla entre los dientes y cerrar los labios alrededor, dejando la lengua apoyada en el suelo de la boca con el fin de evitar al máximo la obstrucción del flujo aéreo. Realizar entonces una inhalación, que será distinta según el dispositivo:

× Los ICP y los INF no precisan un flujo inspiratorio alto, por lo que los pacientes deben inhalar de forma lenta y constante para reducir el depósito de partículas en boca y garganta, accionando el inhalador al comienzo de la inspiración.

× Los IPS precisan que los pacientes tengan un flujo inspiratorio alto por lo que deben inhalar de forma rápida y profunda para generar la corriente de aire capaz de aerosolizar el polvo. Con IPS se puede repetir una segunda inhalación para aprovechar todo el medicamento y asegurar el vaciado de la cámara.

5. Retirar el inhalador de la boca tras completar la inhalación y aguantar la respiración (apnea post-inhalatoria) durante 10 segundos para facilitar el máximo depósito del fármaco y reducir la cantidad de dosis inhalada que se exhala.

6. Expulsar el aire lentamente por la nariz.

7. Cuando se requiera una segunda dosis esperar al menos 30-60 segundos respirando normalmente antes de la repetición de los pasos

anteriores. Si hay que repetir la dosis con ICP, esperar 1-2 minutos para que la válvula recupere la presión.

8. Retirar la cápsula vacía (en IPS unidosis) y cerrar el inhalador.

9. Enjuagarse la boca (sin tragar) con agua para eliminar los restos del fármaco y minimizar el riesgo de eventos adversos (por ejemplo, la aparición de infecciones fúngicas como la candidiasis oral con corticosteroides inhalados).

10. Limpiar el dispositivo (en seco en el caso de IPS, pues si accede humedad al interior del inhalador, el polvo podría apelmazarse y no se inhalaría correctamente).

Elección del dispositivo

Dada la gran variedad de dispositivos de inhalación comercializados con distinta composición y técnica de administración, para que el tratamiento inhalado administre las dosis óptimas de fármaco es fundamental la adecuación del dispositivo para cada paciente. Para una elección adecuada hay que tener en cuenta las características clínicas, edad y capacidad de coordinación del paciente, así como los tipos de dispositivo en los que se encuentra disponible el fármaco de interés (Anexo).

Tabla 1. *Orientaciones sobre el tipo de inhalador más adecuado según la edad y condiciones físicas del paciente [4, 6].*

Niños	0-3 años	ICP + cámara espaciadora con mascarilla
	4-6 años	ICP + cámara espaciadora (mascarilla opcional según el grado de colaboración del paciente)
	> 6 años	ICP (cámara espaciadora opcional según el grado de coordinación del paciente)
		IPS

		ICP
	Buena coordinación entre la inhalación y la activación del dispositivo	Flujo inspiratorio alto
		INF
		IPS
		ICP
		INF
Adultos		ICP + cámara espaciadora
	Pobre coordinación entre la inhalación y la activación del dispositivo	Flujo inspiratorio alto
		ICP no convencionales
		INF
		IPS
		ICP + cámara espaciadora
		ICP no convencionales
		INF

Los ICP convencionales requieren de coordinación pulsación-inhalación y esto puede ser difícil para algunos pacientes, especialmente para población pediátrica y geriátrica. Para solucionar esta dificultad los ICP se pueden utilizar con cámaras espaciadoras de inhalación.

Los INF precisan de una menor capacidad de coordinación entre activación e inhalación que con los ICP convencionales, pero requieren destreza manual para poder cargar el cartucho de medicamento.

Los IPS necesitan flujos inspiratorios más altos que los ICP por lo que suelen ser los dispositivos de elección en pacientes jóvenes con vida activa y buen nivel cognitivo. Sin embargo, los IPS no se deben utilizar en menores de 6 años, ni en pacientes que presentan patologías respiratorias con flujo inspiratorio bajo ni en pacientes ancianos. Así, en personas mayores con flujo inspiratorio bajo, el dispositivo más adecuado es un ICP con una cámara espaciadora o un INF.

En la Tabla 1 se presentan orientaciones sobre el tipo de inhalador más adecuado para cada paciente según la edad y las condiciones físicas.

En cualquier caso, siempre que el paciente no sea capaz de realizar correctamente la técnica inhalatoria del dispositivo elegido se debe se-

leccionar un dispositivo alternativo. Además, es importante tener en cuenta que en pacientes polimedcados el uso concomitante de inhaladores de distinto tipo puede conducir a un uso incorrecto por confusión entre las diferentes técnicas, por lo que siempre que sea posible se deben emplear dispositivos del mismo tipo o, al menos, con la misma técnica de inhalación.

En resumen, es importante destacar el papel de la educación sanitaria acerca del manejo de estos dispositivos de inhalación para conseguir optimizar los tratamientos por vía pulmonar, bajo la premisa de que el inhalador más caro y menos eficaz es siempre aquel que no se utiliza correctamente.

Referencias bibliográficas

1. Seijo MB, Sánchez A. Formas farmacéuticas de administración pulmonar. En: Martínez-Pacheco R, editor. Tratado de Tecnología Farmacéutica, vol. 3. Madrid: Síntesis; 2017. p. 225-50.
2. Díez I, Obach R. Administración de fármacos por vía pulmonar. En: Doménech J, Martínez-Lanao J, Peraire C, editores. Tratado general de biofarmacia y farmacocinética, vol. 2. Madrid: Síntesis; 2013. p. 167-93.
3. García-Cases S, Caro I, Aguinagalde A, Gaspar M, Márquez JF. Dispositivos y guía de administración vía inhalatoria. Rev OFIL. 2017;27(1):31-46.
4. Dispositivos de inhalación para asma y EPOC. Boletín Terapéutico Andaluz. 2018;33(2):9-19. doi: 10.11119/BTA2017-33-02
5. Chiner E, Fernández E, Agüero R, Martínez-García MA. Aerosolterapia. Open Respiratory Archives. 2020;2(2):89-99. doi: 10.1016/j.opresp.2020.03.003
6. García-Cases S, Caro I, Aguinagalde A. Dispositivos y guía de administración vía inhalatoria. Documento elaborado por: Grupo de Productos Sanitarios de la SEFH; 2017.

Anexo

Medicamentos comercializados en España (en abril 2021) para su administración por vía pulmonar clasificados por el tipo de dispositivo de inhalación. Los pacientes deben identificar el medicamento prescrito y leer en el texto la técnica de empleo según el tipo de inhalador de que se trate.

Tipo	Líquidos para nebulización			
Subtipo	Fármacos	Medicamentos		
Solución	β -adrenérgicos	Salbuair	Ventolin	
	Anticolinérgicos	Atrovent monodosis	Bromuro de ipratropio Aldo Union	
	β -adrenérgicos + Anticolinérgicos	Combiprasal	Ipratropio bromuro/salbutamol Cipla	
	Antibióticos	Bramitob Cayston Colfinair Colistimetato de sodio Teva	Promixin Quinsair Tobi Tobramicina Accord	Tobramicina Altan Tobramicina Sun Tobramicina Teva
	Antihipertensivos	Ventavis		
	Mucolíticos	Ambroxol	Pectodil	
	Terapia enzimática	Pulmozyme		
Suspensión	Corticosteroides	Budesonida Aldo-Union	Fluticasona Aldo-Union	Pulmicort

Tipo	Inhaladores de cartucho presurizado			
Subtipo	Fármacos	Medicamentos		
Convencionales (suspensión)	β -adrenérgicos	Beglan Betamican Broncoral Neo	Inaspir Serevent Salbutamol Aldo-Union	Salbutamol Sandoz Soltel Ventolin
	Anticolinérgicos	Atrovent	Atroaldo	Ipratropio bromuro Cipla
	Corticosteroides	Becloforte Becotide Budesonida Pulmictan	Budesonida Aldo-Union Flixotide Flusonal	Fluticasona Cipla Inalacor Trialona
	β -adrenérgicos + Corticosteroides	Anasma Flutiform Inaladuo	Plusvent Rilast Salmeterol/flutica- sona Cipla	Seretide Symbicort
Partículas extrafinas (solución)	Corticosteroides	Alvesco	Beclo-Asma	
	β -adrenérgicos + Corticosteroides	Formodual	Foster	
	β -adrenérgicos + Anticolinérgicos + Corticosteroides	Trimbow		
Sistema Jet	Corticosteroides	Ribujet		
Activados	β -adrenérgicos + Corticosteroides	Flutiform K-haler		

Tipo	Inhaladores de vapor suave o de niebla fina			
Subtipo	Fármacos	Medicamentos		
	β -adrenérgicos	Striverdi Respimat		
	Anticolinérgicos	Spiriva Respimat		
	β -adrenérgicos + Anticolinérgicos	Spiolto Respimat	Yanino Respimat	

Tipo	Inhaladores de polvo seco			
Subtipo	Fármacos	Medicamentos		
Sistemas pre-dosificados unidosis	β -adrenérgicos	Foradil Aerolizer Formoterol Stada	Formoterol Aldo Union Hirobriz Breezhaler	Onbrez Breezhaler
	Anticolinérgicos	Braltus Enurev Breezhaler	Gregal Seevri Breezhaler	Spiriva Tovanor Breezhaler
	Corticosteroides	Miflonide Breezhaler		
	β -adrenérgicos + Anticolinérgicos	Ultibro Breezhaler	Ulunar Breezhaler	Xoterna Breezhaler
	Antibióticos	Colobreathe	Tobi Podhaler	
	Antipsicóticos	Adasuve		
Sistemas pre-dosificados multidosis	β -adrenérgicos	Beglan Accuhaler Betamican Accuhaler	Inspir Accuhaler	Serevent Accuhaler
	Anticolinérgicos	Incruse Ellipta	Rolufta Ellipta	
	Corticosteroides	Flixotide Accuhaler Flusonal Accuhaler	Inalacor Accuhaler	Trialona Accuhaler
	β -adrenérgicos + Anticolinérgicos	Anoro Ellipta	Laventair Ellipta	
	β -adrenérgicos + Corticosteroides	Airflusal Forspiro Anasma Accuhaler Inaladuo Accuhaler	Inhalok Forspiro Plusvent Accuhaler Relvar Ellipta	Revinty Ellipta Seretide Accuhaler
	β -adrenérgicos + Anticolinérgicos + Corticosteroides	Trelegy Ellipta		
Antivirales	Relenza			

Tipo	Inhaladores de polvo seco			
Subtipo	Fármacos	Medicamentos		
Sistemas reservorio	β -adrenérgicos	Formatris Novolizer Oxis Turbuhaler	Salbutamol Clickhaler Terbasmin Turbuhaler	
	Anticolinérgicos	Bretaris Genuair	Eklira Genuair	
	Corticosteroides	Asmanex Twisthaler Budesonida Easyhaler	Novopulm Novolizer Pulmicort Turbuhaler	
	β -adrenérgicos + Anticolinérgicos	Brimica Genuair	Duaklir Genuair	
	β -adrenérgicos + Corticosteroides	BiResp Spiromax Bufomix Easyhaler DuoResp Spiromax	Flusamix Easyhaler Formodual Nexthaler Foster Nexthaler	Gibiter Easyhaler Rilast Turbuhaler Symbicort Turbuhaler

Medicamentos biológicos

MARÍA LINA FORMICA¹, DANIEL PALMA, SANTIAGO¹,
JUAN APARICIO BLANCO^{2,3}

*1 Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica
(UNITEFA), CONICET y Departamento de Farmacia,
Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba,
Ciudad Universitaria, 5000 Córdoba, Argentina*

*2 Departamento de Farmacia y Tecnología Alimentaria,
Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid,
28040 Madrid, España*

*3 Instituto Universitario de Farmacia Industrial,
Universidad Complutense de Madrid, 28040, Madrid, España*

¿Qué son los medicamentos biológicos?

En las últimas décadas, la innovación en el área de salud ha tenido un claro impacto en la mejora de la calidad y de la expectativa de vida de las personas. En ese sentido, los avances en el desarrollo de medicamentos biológicos han realizado una gran contribución.

Un medicamento biológico es aquel que contiene uno o más principios activos obtenidos a partir de material biológico, como

fluidos, tejidos humanos o animales, o microorganismos. Cuando estos medicamentos se obtienen a partir de sistemas vivos utilizando ingeniería genética, se denominan medicamentos biotecnológicos. En la actualidad, la mayoría de los medicamentos biológicos se obtienen mediante las técnicas antes descritas, aunque existen algunas excepciones [1].

Para definir un medicamento biológico además del origen del producto, se considera esencial el proceso de producción del mismo. Así, uno de los distintivos de un medicamento biológico es la exigencia de la determinación de su calidad mediante, por una parte, una combinación de ensayos fisicoquímicos y biológicos y, por otra, la detallada descripción del proceso de producción y control. De ahí que para describir estos medicamentos se haya acuñado la expresión *el producto es el proceso*.

Desde su aparición, los medicamentos biológicos han impactado considerablemente en el tratamiento de enfermedades crónicas impulsando un continuo estudio y desarrollo del área, el cual puede ser claramente evidenciado en el aumento de artículos científicos publicados en los últimos años, como se muestra en la Figura 1. La elección de estos medicamentos como estrategias terapéuticas para diversas enfermedades y su constante desarrollo en la industria farmacéutica, se relacionan con su capacidad de abordar un tratamiento dirigido hacia un objetivo terapéutico específico, modificar el curso de desórdenes patológicos, tener asociado un menor grado de toxicidad fuera del sitio de acción y proporcionar una mejor calidad de vida a los pacientes.

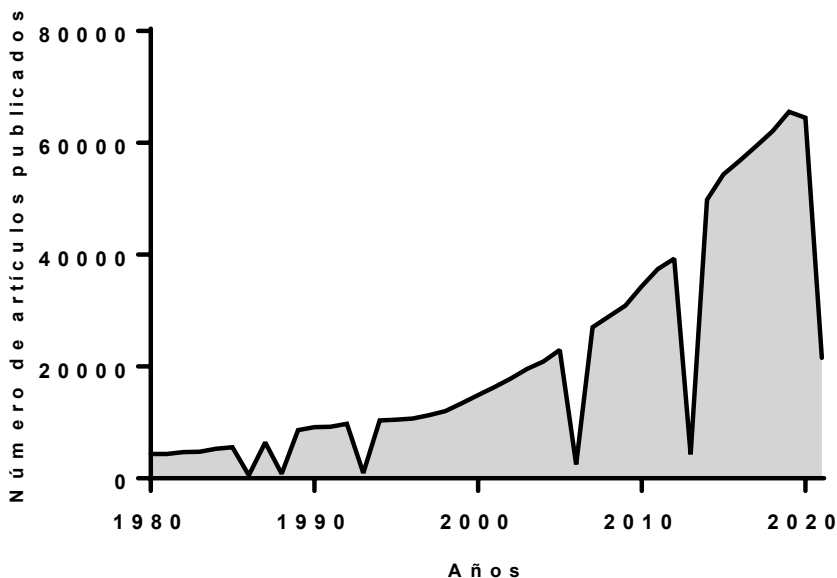


Figura 1. Estudios publicados revisados por pares en función del tiempo disponibles en la base de datos PubMed a partir de una búsqueda avanzada de artículos conteniendo las palabras fármacos biológicos, medicamentos biológicos o medicamentos bioterapéuticos en lengua inglesa.

En este sentido, numerosos medicamentos biológicos se han incorporado al arsenal terapéutico de ciertas enfermedades graves (autoinmunes, inflamatorias, oncológicas, diabetes o trastornos de la coagulación), que no disponían de una terapia eficaz con fármacos de síntesis química. Algunos ejemplos de este tipo de medicamentos son las hormonas de crecimiento, la insulina, las eritropoyetinas, los factores de coagulación, los anticuerpos monoclonales y las vacunas [2].

¿Qué tipos de medicamentos biológicos hay disponibles?

Las terapias basadas en medicamentos biológicos comprenden una gran variedad de modalidades moleculares, tales como péptidos, proteínas, glicosaminoglicanos y ácidos nucleicos y, aquellos incluidos en

terapias avanzadas basadas en genes, células y tejidos, las cuales son esquematizadas en la Figura 2.

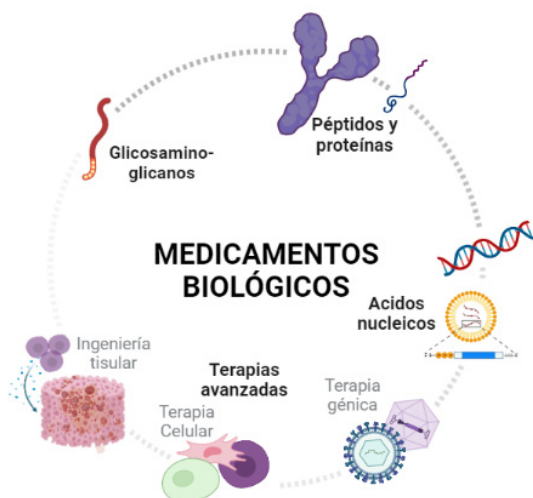


Figura 2. Esquema ilustrativo de los diferentes tipos de medicamentos biológicos. Imagen creada mediante BioRender.com.

Los medicamentos basados en proteínas y péptidos representan más del 70 % de medicamentos biológicos aprobados actualmente, abarcando una gran diversidad de terapias integradas principalmente por los factores de crecimiento (por ejemplo, filgrastim) y los anticuerpos monoclonales (infiximab, etanercept, adalimumab, trastuzumab, rituximab, entre otros). A estos grupos de fármacos, siguen las hormonas (somatotropina, eritropoyetinas humanas e insulina glargina, entre otras) y, por último, interferones, citocinas, factores de coagulación, enzimas y péptidos.

Los medicamentos biológicos basados en proteínas son moléculas grandes que consisten en secuencias de aminoácidos plegadas en diferentes configuraciones tridimensionales que deben mantenerse en la conformación adecuada durante la producción, el almacenamiento y la dispensación para mantener la actividad terapéutica. Tal es así que cambios leves en la conformación pueden llevar a que una proteína no pueda encajar en su objetivo molecular, limitando o previniendo

su actividad biológica. En el caso de los péptidos, presentan un menor tamaño (30-40 residuos de aminoácidos) y no involucran las estructuras conformacionales de orden superior, presentes en proteínas [3].

En cuanto a los glicosaminoglicanos, están formados por largas cadenas constituidas por amino-azúcares y ácido urónico sulfatados, y a nivel fisiológico se unen a proteínas, formando proteoglicanos. Las heparinas, heparán sulfato, dermatán sulfato, y condroitin sulfato, son ejemplos de fármacos biológicos de este grupo [4].

Los medicamentos biológicos también comprenden el pequeño grupo de medicamentos basados en ácidos nucleicos, constituidos por ácido desoxirribonucleico (ADN), ácido ribonucleico mensajero (ARNm) y/u oligonucleótidos sintéticos que pueden ser vehiculizados en vectores virales o no virales como nanopartículas. En general, se pueden dividir en productos de terapia génica, vacunas de ácidos nucleicos y aptámeros.

La terapia génica consiste en reemplazar o inactivar un gen mutado que causa una enfermedad o suplir una deficiencia genética mediante la administración del gen de interés. Un ejemplo de terapia génica actualmente disponible lo constituye el principio activo voretigen neparvovec utilizado para tratar a pacientes con distrofia retiniana hereditaria. El medicamento biológico que lo contiene (Luxturna®) es el medicamento más caro del mundo.

Las vacunas de ácidos nucleicos representan una tecnología relativamente nueva mediante la cual el material genético (ARNm o ADN) que codifica un antígeno se transfiere a las células del paciente. Estas células expresan el antígeno y lo presentan a su sistema inmunológico. A diferencia de la terapia génica, una vacuna de ADN no está diseñada para incorporarse al ADN del paciente [5]. Actualmente, este tipo de tecnología se está utilizando en vacunas contra la COVID-19.

Los aptámeros consisten en secuencias de ADN o ARN de cadena sencilla que adoptan la forma de estructuras tridimensionales únicas que les permite reconocer una diana específica con gran afinidad. Se encuentran principalmente en fases de desarrollo clínico.

Los medicamentos de terapia avanzada son medicamentos basados en genes (terapia génica), células (terapia celular) o tejidos (ingeniería tisular) que constituyen nuevas estrategias terapéuticas para algunas enfermedades que hasta el momento carecen de tratamientos eficaces [6].

¿Qué particularidades presentan los medicamentos biológicos?

Los medicamentos biológicos se diferencian de los de síntesis química en muchos aspectos que conllevan implicaciones desde los puntos de vista clínicos y regulatorios. Entre estos aspectos destacan las características estructurales, el tamaño molecular, la vía de administración o el perfil de efectos adversos [7]. En la Tabla 1, se detallan sus principales características.

Tabla 1. *Diferencias entre fármacos de síntesis química y fármacos biológicos*

	Fármacos de síntesis química	Fármacos biológicos
Peso molecular	Bajo	Alto
Estructura	Sencilla	Compleja
Obtención	Síntesis química	A partir de fuentes biológicas
Homogeneidad	Pueden obtenerse copias idénticas	Pueden obtenerse copias similares, pero no idénticas
Estabilidad	Usualmente estables	Más sensibles a condiciones de manipulación y almacenamiento
Inmunogenicidad	Infrecuente	Alto potencial, siempre se necesita comprobar durante el desarrollo
Medicamentos no innovadores	Genéricos	Biosimilares

En primer lugar, los medicamentos de síntesis química están constituidos por moléculas pequeñas obtenidas a partir de un proceso

químico que se puede predecir. Los fármacos biológicos poseen un peso molecular de 100 a 1000 veces superior, una mayor complejidad estructural que generalmente involucra diferentes plegamientos y configuraciones espaciales, lo cual dificulta su caracterización completa. En definitiva, son estructuras de tal complejidad que sólo los organismos vivos las pueden producir y, cuya obtención por los métodos de síntesis química sería imposible. Así, el proceso de producción de los medicamentos biológicos es mucho más complejo que el de los medicamentos de síntesis química y están sujetos a una cierta heterogeneidad. Por eso, su investigación y desarrollo supone altos costes y, como consecuencia, el precio de los medicamentos biológicos es elevado.

Por otro lado, los medicamentos biológicos presentan una baja biodisponibilidad oral, la vía empleada en mayor medida para los medicamentos de síntesis química. Esta baja biodisponibilidad por vía oral se debe a la gran degradación enzimática de péptidos, proteínas y ácidos nucleicos que ocurre en el sistema digestivo y a la barrera frente a la absorción de estas macromoléculas de la pared intestinal. Por esta razón, es frecuente que estos medicamentos se administren por vía parenteral, como la intravenosa y la subcutánea. En este sentido, las formulaciones líquidas y liofilizadas constituyen las formas de dosificación de productos biológicos más comunes, siendo preferibles las líquidas en el caso de tratamientos de enfermedades crónicas que requieren una dosificación frecuente por permitir la autoadministración con jeringas precargadas y autoinyectores [3].

Una particularidad importante a considerar es que los medicamentos biológicos, debido a su estructura, son más sensibles a condiciones de manipulación y almacenamiento siendo susceptibles a inestabilidad física y/o química y, por esta razón, cada medicamento tendrá condiciones específicas de transporte y almacenamiento.

En cuanto a su mecanismo de acción, varios tipos de fármacos biológicos reconocen selectivamente moléculas clave en la respuesta inmunitaria, bloqueando su función o las células que las expresan. La modulación de la respuesta inmune supone una fuente potencial de

generación de reacciones adversas como incrementar la susceptibilidad a infecciones y desencadenar o reactivar procesos autoinmunes.

Un aspecto clave de los medicamentos biológicos es la posible aparición de inmunogenicidad, definida como la capacidad de una sustancia para inducir una respuesta inmunitaria a causa del reconocimiento y reacción del sistema inmunitario frente a moléculas exógenas. La inmunogenicidad que puede desencadenar, por ejemplo, una proteína terapéutica puede tener diferentes consecuencias clínicas, como reacciones de hipersensibilidad o la formación de anticuerpos frente a la proteína en cuestión que pueden afectar a la eficacia del tratamiento o incluso derivar en efectos secundarios graves. Estas reacciones, debido a su baja incidencia, generalmente no se observan en los estudios clínicos y de ahí la importancia de su farmacovigilancia.

Por ello, la Agencia Europea de Medicamentos obliga a evaluar la inmunogenicidad en todos los medicamentos biológicos. Además, en la solicitud de autorización de comercialización, el laboratorio fabricante deberá incluir un Plan de Gestión de Riesgos y un Plan de Farmacovigilancia que asegure un seguimiento adecuado de las reacciones adversas después de su autorización. Conforme a la normativa europea, los medicamentos biológicos están sometidos a seguimiento adicional. Esto se debe a que son medicamentos recientemente autorizados, que tienen escasa información de uso a largo plazo. Los medicamentos sujetos a seguimiento adicional se distinguen porque tanto en el prospecto como en la ficha técnica aparece un triángulo negro invertido. Un medicamento permanecerá sujeto a seguimiento adicional durante cinco años. Un requisito adicional a nivel europeo para garantizar la correcta monitorización de los medicamentos biológicos es la trazabilidad, motivo por el cual todos los medicamentos biológicos deben ser prescritos por marca comercial. La preferencia de la marca frente a la denominación común internacional en el caso de los medicamentos biológicos no sólo presenta en Europa una base legal consistente, sino que es una postura defendida por la Organización Mundial de la Salud.

¿Qué son los biosimilares?

La proximidad de la expiración del periodo de patente de algunos medicamentos biológicos originales ha fomentado que los laboratorios desarrollen medicamentos biosimilares. Un medicamento biosimilar es un producto bioterapéutico que se considera similar a un medicamento biológico innovador aprobado previamente en cuanto a calidad, seguridad y eficacia [8]. A diferencia de los medicamentos genéricos, cuyo principio activo es idéntico al de referencia, los biosimilares no son idénticos a los fármacos biológicos de referencia debido a su complejidad estructural y a la variabilidad fisicoquímica inherente a todo proceso de producción en el que participan fuentes biológicas. Es por ello que deben demostrar su similitud con el medicamento biológico de referencia en cuanto a caracterización fisicoquímica, biológica, eficacia y seguridad (sobre todo en referencia a su inmunogenicidad) mediante estudios de comparabilidad preclínicos y clínicos. Todo ello garantiza que los medicamentos biosimilares tienen las mismas garantías de calidad, seguridad y eficacia que los medicamentos de referencia, pero con un coste mucho menor, contribuyendo a la sostenibilidad de los sistemas sanitarios.

En abril de 2021, la Comisión Europea había autorizado un total de 65 medicamentos biosimilares correspondientes a 17 principios activos. Actualmente, 16 de los 17 principios activos para los cuales existen medicamentos biosimilares autorizados en la Unión Europea son de origen biotecnológico. En España están comercializados 43 medicamentos biosimilares correspondientes a 15 principios activos, los cuales se detallan en la Tabla 2.

Tabla 2. Medicamentos biosimilares comercializados en España (abril 2021). *: El medicamento necesita visado de inspección médica para su dispensación en oficina de farmacia. Fuente: Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Principio activo	Medicamento biosimilar	Dispensación	Vía de administración	Indicaciones
Adalimumab	Amgevita Hyrimoz Idacio Hulio Imraldi	Hospitalaria	Subcutánea	Artritis reumatoide Psoriasis Espondilitis anquilosante Uveítis Colitis ulcerosa Enfermedad de Crohn Hidradenitis supurativa
Bevacizumab	Aybintio Mvasi Zirabev	Hospitalaria	Intravenosa	Cáncer colorrectal Cáncer de mama Cáncer de ovario Cáncer de trompas de Falopio Carcinoma de pulmón no microcítico Carcinoma de células renales Cáncer del cuello uterino
Enoxaparina sódica	Inhixa Enoxaparina Rovi Hepaxane	Oficina de farmacia	Subcutánea	Trombosis venosa
Epoetina alfa	Binocrit	Hospitalaria	Subcutánea o intravenosa	Anemia secundaria a procesos oncológicos Insuficiencia renal terminal

Principio activo	Medicamento biosimilar	Dispensación	Vía de administración	Indicaciones
Epoetina zeta	Retacrit	Hospitalaria	Subcutánea o intravenosa	Anemia secundaria a procesos oncológicos Insuficiencia renal terminal
Etanercept	Benepali Erelzi	Hospitalaria	Subcutánea	Artritis reumatoide Espondilitis anquilosante Psoriasis
Filgrastim	Accofil Nivestim Zarzio	Hospitalaria	Subcutánea o intravenosa	Neutropenia
Folitropina alfa	Bemfola Ovaleap	Oficina de farmacia*	Subcutánea	Anovulación
Infliximab	Flixabi Inflectra Remsima Zessly	Hospitalaria	Intravenosa (presentación de administración subcutánea en Remsima)	Espondilitis anquilosante Artritis Reumatoide Colitis Ulcerosa Artritis psoriásica Enfermedad de Crohn Psoriasis
Insulina glargina	Abasaglar Semglee	Oficina de farmacia	Subcutánea	Diabetes mellitus
Pegfilgrastim	Nyvepria Pelgraz Pelmeg Ziextenzo	Hospitalaria	Subcutánea	Neutropenia
Rituximab	Rixathon Ruxience Truxima	Hospitalaria	Intravenosa	Artritis reumatoide Linfoma no Hodgkin Leucemia linfocítica crónica

Principio activo	Medicamento biosimilar	Dispensación	Vía de administración	Indicaciones
Somatotropina	Omnitrope	Hospitalaria	Subcutánea	Trastornos del crecimiento
Teriparátida	Livogiva Movymia Terrosa	Oficina de farmacia	Subcutánea	Osteoporosis
Trastuzumab	Kanjinti Herzuma Ogiviri Ontruzant Trazimera Zercepac	Hospitalaria	Intravenosa	Cáncer de mama Cáncer de estómago

¿Dónde se dispensan los medicamentos biológicos?

Los medicamentos biológicos pueden dispensarse en la farmacia hospitalaria y en la farmacia comunitaria. Sin embargo, actualmente existe una clara tendencia hacia la dispensación de estos medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria, bien para pacientes ingresados, para pacientes de hospital de día o para pacientes ambulatorios. En este último caso, el paciente recoge en la farmacia hospitalaria su medicamento presentado en jeringa precargada y se lo administra por vía subcutánea en su domicilio, al igual que ocurre con la insulina o las heparinas de bajo peso molecular, dispensados en la oficina de farmacia. En base a ello, convendría revisar la posible dispensación en oficina de farmacia de aquellos medicamentos biológicos que no requieran monitorización del paciente y, cuya forma farmacéutica y vía de administración, permitan al paciente su autoadministración extrahospitalaria.

Perspectivas

El constante avance y evolución de los medicamentos biológicos tiene un gran impacto en los tratamientos de enfermedades crónicas, en la mejora de la calidad de vida de pacientes y en el mercado farmacéutico. Por ello, la actualización en los nuevos medicamentos biológicos disponibles, las innovaciones en sus sistemas de autoadministración y sus adecuadas condiciones de conservación cobra especial relevancia. En este sentido, la contribución de los profesionales sanitarios es fundamental en aras de brindar al paciente una calidad asistencial óptima en relación con estos medicamentos.

Referencias bibliográficas

1. Villaescusa L, Zaragoza C, Zaragoza F. Definición y aspectos diferenciales de los fármacos biológicos. En: Medicamentos biológicos: innovadores y biosimilares. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019. p. 1-19.
2. García-Palacios L. Medicamentos biológicos utilizados en terapéutica. En: Medicamentos biológicos: innovadores y biosimilares. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019. p. 141-57.
3. Muralidhara BK, Wong M. Critical considerations in the formulation development of parenteral biologic drugs. *Drug Discov Today*. 2020;25(3):574–81. doi: 10.1016/j.drudis.2019.12.011.
4. Sobczak AI, Pitt SJ, Stewart AJ. Glycosaminoglycan Neutralization in Coagulation Control. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(6):1258–70. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311102.
5. Wang W, Singh M. *Biological Drug Products: Development and Strategies*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2013. 744 p.
6. González-Ramírez R, Castañeda-Hernández G. The challenges of developing and commercializing biosimilars in Latin America. *Pharm Pat Anal*. 2019;8(6):221–4. doi: 10.4155/ppa-2019-0026.

7. Medicamentos biológicos y biosimilares. Panorama actual del medicamento. 2015;39(382):258–67.
8. Rodríguez-Cumplido D, Asensio-Ostos C. Fármacos biológicos y biosimilares: aclarando conceptos. Atención Primaria. 2018;50(6):323–4. doi: 10.1016/j.aprim.2018.01.002.

Consideraciones a tener en cuenta en la administración de medicamentos en niños

M^a DEL CARMEN MONEDERO PERALES
*Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.
Universidad de Sevilla. Sevilla*

La administración de medicamentos durante la infancia, a pesar de ser frecuente, no suele ser tarea fácil para la persona que tiene que llevarla a cabo, ya que los niños no pueden administrarse los medicamentos de manera autónoma. Los cuidadores, bien sean los padres, familiares, educadores... deben desarrollar una serie de habilidades que den respuesta a las características que presenta el niño cuando está enfermo, con fiebre, dolor, malestar o cualquier otro síntoma.

Además, se debe tener en cuenta que el paciente pediátrico no va a colaborar en la administración del medicamento por varios motivos. En primer lugar, no comprende bien la necesidad de tomar algo que le resulta desagradable; también puede tener reacciones adver-

sas (náuseas, vómitos, dolor de barriga...) que asocia al medicamento, percibiéndolo como algo perjudicial; y por último, no es capaz de comprender que la toma del medicamento va a ir acompañada de una mejoría en su estado de salud [1].

Es por ello que a la hora de administrar medicamentos en niños se debe tener en cuenta tanto al niño como al cuidador, ya que el cumplimiento terapéutico va a estar relacionado con que ambas partes lo acepten bien.

Teniendo en cuenta que la edad pediátrica abarca desde el momento del nacimiento hasta la adolescencia (16-18 años), es importante conocer la clasificación de la edad pediátrica, teniendo en cuenta los distintos intervalos de edad.

Tabla 1. *Clasificación de la edad pediátrica según las diferencias fisiológicas del ser humano en su proceso de maduración. Tomado de Atención Farmacéutica en Pediatría*

Expresión	Significado
Recién nacidos prematuros	Nacido con menos de 38 semanas de edad gestacional
Neonatos o recién nacidos	Hasta el primer mes de vida (0 a 27 días).
Lactantes e infantes	Desde los 28 días hasta los 23 meses.
Niños (2 - 11 años)	Párvulo
	Preescolar (4-6 años)
	Edad escolar (6-12 años, en sentido biológico hasta el inicio de la pubertad)
Adolescentes	Desde los 12 a los 16-18 años

Lógicamente no será lo mismo tener que administrar un medicamento a un recién nacido que a un niño en edad escolar. Cada etapa tiene características propias y los aspectos a tener en cuenta serán diferentes en cada caso.

Aunque existen medicamentos específicos para la edad pediátrica, las dosis deben ser individualizadas, teniendo en cuenta la edad y el

peso del paciente, y también otros factores como la enfermedad, si el niño toma otros medicamentos...

Generalmente la dosis en pediatría se establece teniendo en cuenta la edad o el peso del niño. En este último caso se hace necesario un cálculo que a veces puede no ser fácil para los cuidadores. En este sentido el papel del farmacéutico es fundamental en su ayuda a los cuidadores no sólo en cuanto al cálculo de dosis, sino también en indicar la forma correcta de administrar el medicamento, incidir en la importancia de cumplir con los horarios, evitando, por ejemplo, tomas nocturnas que interrumpen el sueño del niño...

Las formas farmacéuticas o presentaciones más usadas en pediatría, según la edad, se recogen en la tabla siguiente.

Tabla 2. *Formas farmacéuticas más usadas en pediatría según la edad [2].*

Lactante	Preescolar	Escolar	Adolescente
Solución	Solución	Solución	Sobres
Jarabe	Jarabe	Jarabe	Comprimidos
Gotas	Granulados	Sobres granulados o dispersables	Grazeas
Supositorios	Dispersables	Comprimidos masticables o dispersables	Cápsulas
	Supositorios	Supositorios	Supositorios

La vía oral es la vía más utilizada para la administración de medicamentos en pediatría, siempre que pueda utilizarse, debido a la gran variedad de formas farmacéuticas, tanto líquidas como sólidas, siendo las formas líquidas las preferidas en los primeros años de vida, por su facilidad tanto en la administración como en el cálculo de la dosis.

Formas líquidas de administración oral

Debido a las características organolépticas desagradables de los fármacos, las formas líquidas suelen llevar saborizantes y aromatizantes que las hacen más apetecible al niño; precisamente por eso los envases

suelen llevar tapones de seguridad, que combinan la presión con el giro, para evitar intoxicaciones accidentales.

Se pueden dosificar en gotas, con cucharas dosificadoras, con jeringuillas dosificadoras, con vasos graduados...



Figura 1. *Dispositivos para la administración de medicamentos líquidos orales. Foto original de Antonio Ramos Carrillo.*

Cuando se administran en gotas a veces es posible administrarlas junto con una pequeña cantidad de líquido, como zumo de frutas o leche, siempre que así se indique en el prospecto.

Cuando se trata de preparaciones extemporáneas, es decir, que hay que prepararlas justo en el momento de la administración, es muy importante seguir de forma estricta las indicaciones recogidas en el prospecto. Si hay dudas en cuanto al modo de preparación o dosificación, se debe acudir al farmacéutico [2].

Es muy importante usar el dispositivo que acompaña al medicamento, sea gotero, jeringuilla, cuchara... y no se deben intercambiar estos dispositivos entre medicamentos, ya que son los apropiados, y cualquier cambio puede dar lugar a una sobredosificación o infrado-

sificación del medicamento. En el caso de los goteros puede haber una diferencia de 12 a 30 gotas/ml según el dispositivo utilizado [3].

En general cuando el medicamento se debe tomar con cuchara dosificadora, ésta viene incluida en el envase y suele traer alguna marca que indica los distintos volúmenes que pueden dosificarse. Es frecuente suponer que la dosis es la cuchara dosificadora llena, cuando no es así, o utilizar una cuchara de café o sopera para administrar el medicamento, cometiendo errores en la dosificación. No se deben usar las cucharas caseras, ya que incluso entre las distintas cucharas de café o cucharas soperas hay diferencia de volumen. Por eso es más conveniente el uso de jeringuillas, indicando la cantidad exacta que hay que administrar [2]. Lo mismo ocurre con otros dispositivos, por eso es importante mantenerlos limpios y en el envase original una vez que se ha administrado el medicamento.

Los jarabes, por su contenido en azúcar y su sabor agradable, suelen ser muy utilizados en pediatría. Es importante destacar que existen jarabes apropiados para niños diabéticos.

Es muy importante indicar que los medicamentos no deben añadirse nunca a los biberones, en primer lugar, porque tanto la temperatura del alimento como el mismo alimento pueden alterar el fármaco y, en segundo lugar, porque si el lactante no se toma el contenido completo, la dosis de medicamento no será la correcta. En caso de hacerlo, se hará siempre con una pequeña cantidad de agua a temperatura ambiente, teniendo en cuenta en ese caso que puede haber un posible rechazo a los biberones por parte del lactante [2].

Al administrar formas líquidas a menores de 6 meses, si aún no se sostienen sentados debemos incorporarlos, o bien tumbarlos boca arriba, sujetándoles bien la cabeza y administrárselas poco a poco con gotero o jeringuilla [2].

Formas sólidas de administración oral

Durante los primeros años de vida los niños tienen problemas de deglución, es decir, para tragar con facilidad, sobre todo sustancias sólidas. Es por eso que generalmente las formas sólidas orales convencionales no suelen usarse en pediatría [1].

En el caso de las cápsulas es posible, siempre que así lo indique el prospecto, abrir la cápsula y diluir el contenido en una pequeña cantidad de líquido, por ejemplo, en una cuchara con agua. De la misma manera, hay comprimidos que pueden triturarse y proceder de la misma forma, para facilitar su administración [3].

A partir de los dos años los niños ya pueden tomar comprimidos masticables, que por masticación se trituran en la boca y posteriormente se tragan; suelen tener sabores agradables. Las primeras veces es conveniente estar con el niño y supervisar que es capaz de conseguir trozos lo suficientemente pequeños como para evitar posibles riesgos [1].

Los comprimidos dispersables también son una buena opción en pediatría, ya que se disuelven rápidamente en la boca sin necesidad de agua u otro líquido.

En cuanto a las formas efervescentes (polvos, granulados, comprimidos) es importante comprobar que la disolución ha sido completa, que la efervescencia ha finalizado y no poner un volumen excesivo de agua para evitar el rechazo por parte del niño [2].

A partir de los 6-8 años los niños ya son capaces de tragar formas farmacéuticas sólidas, e incluso antes de los 6 años, con apoyo adecuado y algo de entrenamiento, algunos niños con enfermedades crónicas pueden tomar comprimidos o cápsulas, que deben ser del menor tamaño posible. Para enseñar a un niño a tragar un comprimido convencional, debe estar de pie o sentado, pero con la cabeza centrada y recta, inclinada ligeramente hacia atrás, debe tragar unos pocos sorbos de agua para “practicar” la conducta de tragar, y por último, se le pone el comprimido sobre la lengua y se le indica que vuelva a beber agua, intentando tragar el comprimido [1]. Si hay problemas, siempre

se puede recurrir a las formas líquidas hasta asegurarnos que el niño puede tragar correctamente y sin problemas.

En cualquier caso, nunca se debe utilizar como premio o castigo, pero sí puede ser bueno decir al niño frases positivas tras habérselo tomado. Tampoco se debe dar un medicamento a un niño simplemente porque le gusta, ya que en ocasiones el que le gusta no es el que debe tomar, por ejemplo, Apiretal® (paracetamol)/ Dalsy® (ibuprofeno)

Por último, es importante tener en cuenta algunos consejos:

- Guardar los medicamentos fuera del alcance de los niños y eliminar el medicamento sobrante.
- Emplear envases que resulten difíciles de abrir por el niño.
- Dosificación lo más precisa posible (usando jeringas dosificadoras) y adecuada a la edad y/o peso del niño.
- Emplear los medicamentos que hayan demostrado ser eficaces y seguros en el niño.
- Desaconsejar la automedicación.

Referencias bibliográficas

1. Monedero MC, Ramos A, Herrera J. Formas farmacéuticas pediátricas. Productos sanitarios de uso en pediatría. En: Herrera Carranza J, Montero Torrejón JC, editores. Atención farmacéutica en pediatría. Madrid: Elsevier; 2007. p.85-100.
2. Ramos A, Monedero MC, Herrera J. Administración y preparación de medicamentos y de alimentación infantil. En: Herrera Carranza J, Montero Torrejón JC, editores. Atención farmacéutica en pediatría. Madrid: Elsevier; 2007. p.101-16.
3. Ynfante JI, Cámara M, Quintero E, Quintana AM. Administración de medicamentos en pediatría. En: Santos Ramos B, Guerrero Aznar MD, editores. Administración de medicamentos. Díaz de Santos 1994. p. 375-90.

¿Cómo se deben tomar los medicamentos, con o sin alimentos?

ANTONIO MARÍA RABASCO ÁLVAREZ,
MARÍA LUISA GONZÁLEZ RODRÍGUEZ
*Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.
Universidad de Sevilla. Sevilla*

El medicamento

Según algunas fuentes, el medicamento es el bien máspreciado por la humanidad durante el siglo XX. Gracias a la utilización de los medicamentos y a otras medidas de carácter sanitario, la población tiene una mayor calidad de vida y ha aumentado mucho sus expectativas de vida.

Composición de los medicamentos

Por regla general, todos los medicamentos están constituidos por dos tipos de componentes: el fármaco y los excipientes. Así pues, todos tendrán uno o varios fármacos, que son los responsables del efecto farmacológico y varias sustancias auxiliares (excipientes) que facilitan el proceso de fabricación, ayudan a mejorar su estabilidad y hacen posible su administración.

Si vemos, por ejemplo, cualquier medicamento de uso común, apreciaremos en su acondicionamiento secundario, o sea la caja o estuche, su composición, con el nombre del fármaco y el nombre de los excipientes que forman parte de la formulación de ese medicamento. Por ejemplo, lactosa, almidón de maíz, etc.

Juntos van a formar lo que se denomina forma farmacéutica. Existen muchas diferentes, como, por ejemplo, comprimidos, jarabes, cápsulas, cremas, pomadas, inyectables, supositorios, aerosoles, parches, etc. [1].

Vías de administración de los medicamentos

Cuando se administra un medicamento, se pretende conseguir una acción local o una acción generalizada, también denominada sistémica.

Se habla de **acción local** cuando el fármaco actúa en un determinado lugar concreto, pero sin repartirse por todo el organismo. Tal es el caso de una pomada para las micosis cutáneas, o sea los hongos, un supositorio de glicerina para el estreñimiento, o un colirio para una conjuntivitis.

Pero lo más habitual es que los medicamentos tengan una acción a **nivel sistémico**. En estas circunstancias, para que el medicamento pueda ejercer su acción terapéutica, el fármaco que forma parte de su composición debe acceder hasta el torrente circulatorio. Y para llegar hasta este lugar, existen, básicamente, tres posibilidades de acceso:

Introducción directa en el organismo

Por ejemplo, a través de la administración con jeringa y aguja de un inyectable. Si es intravenoso, el fármaco accede directamente a la sangre, para distribuirse a continuación por todo el organismo; si es intramuscular, el medicamento se administrará en determinado tejido muscular, desde donde se liberará el fármaco para acceder a sangre atravesando el endotelio de los capilares sanguíneos o linfáticos.

Un ejemplo de los inyectables intravenosos puede ser los medicamentos que se administran en los hospitales mediante infusión intravenosa, comúnmente llamados goteros. Un ejemplo muy actual de inyectable intramuscular lo constituyen las vacunas contra el SARS-CoV-2 que se están administrando muy frecuentemente en este año 2021. Finalmente, un ejemplo de inyectable subcutáneo serán los inyectables de insulina que se deben administrar continuamente muchas personas diabéticas.

Aplicación sobre la piel

Nos referimos en este caso a la aplicación tópica de preparados sólidos, líquidos o semisólidos. En este caso, el fármaco debe atravesar la capa más externa de la piel (estrato córneo) y todas las diferentes capas dérmicas más internas hasta alcanzar un vaso sanguíneo para entrar en la circulación. Un ejemplo clásico son los parches transdérmicos que se utilizan con diversas finalidades, como los que se administran para la deshabitación tabáquica (parches de nicotina) o el tratamiento del dolor crónico (parches de fentanilo).

Entrada en el organismo mediante la superación de membranas mucosas

Esta última posibilidad incluye las restantes rutas de administración. La vía oral es la más frecuentemente utilizada, aunque también se pueden administrar por vía rectal, vaginal, pulmonar, sublingual, nasal, etc. En estos casos, la barrera que debe atravesar el fármaco es una fina capa de células [2].

¿Qué ocurre cuando se administra un medicamento destinado a acción sistémica?

En esta situación, lo primero que debe suceder es que el fármaco abandone la forma farmacéutica que lo vehiculiza y se separe de los excipientes que lo acompañaban.

Esta etapa inicial se llama liberación. Es la “salida” del fármaco del medicamento en el que se encuentra incluido.

En otras palabras, se conoce por *liberación del fármaco* el proceso por el que la sustancia activa que es vehiculizada por un sistema de administración migra desde el medicamento donde va incluida para salir a un determinado medio corporal (estómago, intestino, recto, fosas nasales, etc.) para que se pueda producir la absorción.

Se considera que la absorción constituye la verdadera entrada del fármaco en el organismo. En otras palabras, se trata del acceso al sistema circulatorio atravesando membranas de diverso tipo. Si un medicamento se administrara directamente en un vaso sanguíneo (por ejemplo, un inyectable directamente en vena), no se producirá ni liberación ni absorción.

Para que el fármaco pueda pasar a través de estas membranas es necesario que se encuentre disuelto en el lugar de absorción. Por ello, en el caso de ciertos fármacos muy poco solubles, esto puede ser un problema y la disolución puede constituir etapa limitante de la absorción, ya que si no se encuentra solubilizado no se podría absorber y, por tanto, no entraría en sangre y no ejercería acción terapéutica.

Después de acceder a la circulación general, el fármaco se distribuye por todo el organismo, vehiculizado por la sangre. Su comportamiento cinético siempre es el mismo, con independencia de la vía por la que se haya administrado.

En función de las características fisicoquímicas del fármaco, este tenderá a comportarse de forma diferente una vez que se encuentre dentro de la sangre y, además, se almacenará en diferentes propor-

ciones dependiendo de las características de los diferentes órganos y tejidos del organismo. Por ejemplo, aquellos fármacos que sean lipófilos difundirán más fácilmente a través de los tejidos y tendrán más facilidad para atravesar las diferentes membranas biológicas, pudiendo llegar con facilidad al tejido adiposo y almacenarse allí en cantidades considerables y durante tiempos prolongados a modo de reservorio.

Una vez que el fármaco ha accedido a la sangre, el organismo, como siempre que reconoce la entrada de una sustancia extraña, pone en marcha una serie de mecanismos destinados a su expulsión. Se dividen en dos grupos: metabolización, también llamada biotransformación, y excreción.

La metabolización se realiza fundamentalmente por el hígado e implica la transformación del fármaco en otros compuestos llamados metabolitos a través de una reacción química. Estos metabolitos se eliminan principalmente por vía renal.

Por el contrario, existe la posibilidad de que el fármaco abandone la circulación sanguínea, salga de la sangre, como tal, sin sufrir ningún tipo de reacción metabólica. En este caso, lo hará mediante un procedimiento de excreción siendo la orina el principal líquido de salida de fármacos del organismo, aunque también podrían hacerlo por la saliva o por las lágrimas, por citar otras posibilidades.

Este proceso global de tránsito que se ha descrito se conoce como LADME, haciendo referencia a las iniciales de las diferentes fases: liberación, absorción, distribución, metabolización y excreción. Como se ha podido apreciar, todas estas fases están íntimamente enlazadas unas con otras. Por ejemplo, si no se produce la liberación del fármaco de la forma farmacéutica que lo vehiculiza, no se podrá efectuar la absorción y, por tanto, no se producirá toda la cascada de sucesos que vienen a continuación.

Después de estas breves líneas de introducción, nos centraremos en este capítulo en resaltar la importancia que tiene la correcta administración de los medicamentos para conseguir un efecto terapéutico óptimo. Dado que es la vía oral la más utilizada y sobre la que el pa-

ciente tiene más capacidad de maniobra para poder cumplir las instrucciones recogidas en el prospecto y las pautas dadas por el médico y por el farmacéutico, nos detendremos especialmente en esta vía de administración [2, 3].

Administración por vía oral

Se entiende que estamos administrando un medicamento por vía oral cuando se toma por boca y se traga. El recorrido que debe efectuar el medicamento una vez administrado empieza en la boca, y es idéntico al que efectúan los alimentos, atravesando todo el aparato digestivo [4] (Figura 1).

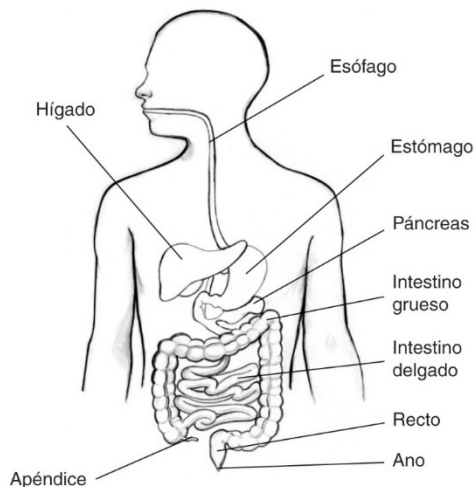


Figura 1. Representación esquemática de los órganos implicados en el aparato digestivo [4].

Veamos este recorrido. Una vez la comida entra en la boca, comienza el proceso digestivo. Entran en acción los dientes, la lengua y la saliva, que son los encargados de triturar y ablandar la comida para que sea capaz de atravesar el esófago. Además, comienza la descomposición química de los alimentos gracias a una enzima llamada amilasa presente en la saliva.

El viaje del bolo alimenticio continúa por la faringe, en dirección al esófago. Es un tubo de reducidas dimensiones situado en el cuello, que conecta la nariz con la tráquea y la boca con el esófago. Por lo tanto, por aquí pasan tanto la comida como el aire, camino de los pulmones. La faringe está diseñada de tal forma que aire y comida lleguen a sus respectivos destinos sin confusiones, salvo molestas excepciones que alguna vez todos hemos sufrido.

A través de la faringe, los alimentos llegan al esófago, que es un conducto de unos 30 cm que conecta la faringe y el estómago. Por este tubo, gracias a movimientos peristálticos involuntarios, el bolo alimenticio llega hasta el estómago, que es donde comienza la verdadera digestión. Aquí es sometido a los jugos gástricos, muy ácidos, ricos en enzimas digestivas proteolíticas producidas por glándulas existentes en la mucosa gástrica [5].

En el estómago permanecerán los alimentos un periodo que dura entre dos y cuatro horas. Es lo que se conoce coloquialmente como *hacer la digestión*. En el caso de la ingesta de pequeñas cantidades, como pueden ser una merienda o un aperitivo, este tiempo se reduce apreciablemente.

Pero ¿por qué los alimentos no siguen avanzando hacia estructuras más lejanas una vez que llegan al estómago y quedan allí retenidos un determinado tiempo? Pues esto es debido a la existencia de una válvula llamada píloro, que separa el estómago del duodeno, que es la primera parte del intestino delgado.

El píloro permanece cerrado hasta que los alimentos no se encuentren en un determinado grado de degradación. En otras palabras, lo que hace es impedir que lleguen los alimentos que no estén parcialmente digeridos hasta el duodeno.

A continuación del estómago se encuentra el intestino delgado, que es un tubo que mide entre 3 y 5 metros de largo. Está dividido en tres partes: duodeno, yeyuno e íleon y conecta con el intestino grueso a través de la válvula ileocecal.

En el duodeno se finaliza la digestión gracias a la presencia de los jugos del páncreas y de la bilis que estaba almacenada en la vesícula biliar. Aquí se completa la digestión y es donde comienza la absorción de los nutrientes permitiendo que pasen del tubo digestivo a la sangre, continuando por el resto del intestino delgado. Más o menos lo mismo harán los fármacos si ya se encontraran disueltos.

La última parte del sistema digestivo es el intestino grueso. Está formada por el ciego, el colon, el recto y el ano. En esta zona solo se produce la absorción de minerales, agua y algunas vitaminas. Después de haber llegado hasta aquí, todos los componentes que no hayan sido absorbidos se desecharán. Previamente, este material se descompone por medio de las bacterias colónicas existentes en la flora del intestino grueso. Una vez formadas estas heces, se acumulan en el recto y, posteriormente, se expulsan por el ano, dando fin al trabajo del sistema digestivo [6].

Una vez visto este recorrido, hay que destacar que el lugar donde se absorben principalmente los fármacos es el intestino delgado ya que ni la boca, ni esófago, ni estómago son zonas propicias para la absorción. Asimismo, en el intestino grueso y recto, las posibilidades de absorción son muy escasas. Por ello, todo aquel fármaco que no se haya absorbido antes de llegar al intestino grueso tendrá muy pocas posibilidades de ser absorbido en un 100 por 100 y el remanente se eliminará con las heces [2].

Pautas generales de administración de medicamentos: en ayunas o con alimentos

Una vez vistos en apartados anteriores cómo se produce el tránsito del medicamento y el fármaco en el organismo (LADME) y cómo se produce el tránsito de los materiales o sustancias (alimentos o medicamentos) a través del aparato digestivo, en este último apartado se van a

exponer y justificar, de forma resumida, algunas consideraciones generales sobre la administración oral de medicamentos, si debe hacerse en ayunas, o durante o después de las comidas.

Nos podemos encontrar con dos situaciones generales: una de ellas hace referencia a la protección del estómago frente a la administración oral de medicamentos, y la segunda a la optimización de la administración del medicamento intentando conseguir las óptimas tasas de absorción.

Protección del estómago de la agresividad de un determinado fármaco

Existen algunos medicamentos que son irritantes de la mucosa gástrica; por ejemplo, los antiinflamatorios no esteroideos. Si estos medicamentos se administraran con el estómago vacío, en el momento de entrar en contacto con la mucosa gástrica podrían tener una mayor superficie de contacto con ella e interaccionar negativamente, y a pesar de que con el estómago vacío el píloro está entreabierto y abandonaría con rapidez el medicamento del estómago, el poco tiempo de contacto que se pudiera producir podría dar lugar a algún fenómeno de toxicidad.

Veamos algunos ejemplos de administración de este tipo de fármacos que pueden producir úlcera gastroduodenal. La ficha técnica y el prospecto del medicamento indican textualmente lo siguiente:

“Tomar el medicamento antes de las comidas o con leche si se notan molestias digestivas” [7]. “Los pacientes con molestias de estómago deben tomar el medicamento con leche y/o durante las comidas” [8]. “Los comprimidos deben tomarse con un vaso de agua, después de las comidas o con algún alimento. No debe tomar este medicamento con el estómago vacío” [9].

Nunca se deben tomar en ayunas este tipo de medicamentos que son agresivos con el estómago, sino que se deben tomar con una

pequeña cantidad de alimentos que disminuyan la superficie de contacto entre el fármaco promotor del daño y la mucosa gástrica. A su vez, aconsejamos que se trate de poca cantidad de alimento, con el fin de que no permanezcan un tiempo excesivo en el estómago, sino que lo abandone con la máxima rapidez hacia duodeno. Por eso, no es adecuado tomarlos junto con las comidas principales o después de ellas ya que, en este caso, la permanencia en el estómago será aproximadamente de unas 2 a 3 horas como mínimo y esta situación no es deseable.

Por otra parte, como norma general de protección gástrica, siempre será bueno tomar el medicamento con la máxima cantidad de agua posible para conseguir una mayor dilución en la cavidad gástrica, con lo que disminuiría la posible toxicidad. Además, por otra parte, al administrarse con el estómago vacío un volumen importante de agua (no de otros líquidos como por ejemplo leche, que necesitan cierta digestión) haría que abandonara con rapidez el estómago y pasara a duodeno, sobre todo si se trata de agua fría [10].

Optimización de la cantidad de fármaco absorbido

En lo referente a esta opción existen dos posibilidades: a) que los alimentos hagan disminuir la cantidad de fármaco absorbido; o b) que ayuden a mejorar la cantidad de fármaco absorbido. Por cuestiones de espacio veremos solamente un par de ejemplos.

El primero de los casos puede ser posible por la existencia de una determinada reacción química de los componentes del alimento con el principio activo dando lugar a compuestos no absorbibles, por ejemplo, o a algún tipo concreto de incompatibilidad.

En la segunda opción, la mejora puede ser debida al mayor tiempo de permanencia del fármaco en el aparato digestivo, concretamente por encontrarse más tiempo en el estómago mientras se “hace la digestión”. Por lo tanto, tendrá más tiempo para solubilizarse o disolverse.

Además, si se toman determinados medicamentos con comidas ricas en grasa, al favorecer la liberación de la bilis en duodeno para facilitar la digestión de estos lípidos, se ayudará a la solubilización de algunos fármacos que son muy poco solubles [10].

4.2.1. Medicamentos que no se deben tomar con alimentos

Esta casuística es debida principalmente a que se producen fenómenos o reacciones de tipo fisicoquímico exclusivamente, sin que intervengan procesos fisiológicos del organismo. El resultado de este tipo de interacciones es casi siempre una disminución en la cantidad de fármaco que se absorbe, pudiéndose producir por distintos mecanismos [11]. Como en líneas anteriores, a modo de ejemplo, recogemos un fragmento de la ficha técnica del prospecto de un medicamento comercializado en España, concretamente de risedronato: *“La absorción de Acrel se ve afectada por la comida, por lo tanto, para asegurar la absorción adecuada, los pacientes deberán tomar Acrel: antes del desayuno: al menos 30 minutos antes de la primera ingesta del día de alimentos, otros medicamentos o líquidos (distintos del agua corriente). Si la administración no es posible antes del desayuno, Acrel puede tomarse entre las comidas o por la noche, a la misma hora cada día, cumpliendo estrictamente las siguientes instrucciones para asegurar que Acrel se tome con el estómago vacío: Entre las comidas: Acrel debe tomarse al menos 2 horas antes o al menos 2 horas después de la ingesta de alimentos, medicamentos o líquidos (que no sean agua corriente). Por la noche: Acrel debe tomarse al menos 2 horas después de la última ingesta del día de alimentos, medicamentos o líquidos (distintos del agua corriente). Acrel debe tomarse al menos 30 minutos antes de acostarse. El comprimido debe tragarse entero, y no debe chuparse ni masticarse. Para facilitar el paso del comprimido al estómago Acrel debe tomarse estando en posición erguida con un vaso de agua corriente (> 120 ml). Los pacientes no deben tumbarse al menos durante 30 minutos después de haber tomado el comprimido. Los alimentos, líquidos (que no sean agua corriente) y los medicamentos que contengan cationes polivalentes (tales como calcio, magnesio, hierro y aluminio) interfieren en la absorción de los bisfos-*

fonatos y no deben tomarse al mismo tiempo que Acrel. Con objeto de alcanzar la eficacia pretendida es necesario respetar estrictamente las recomendaciones de posología” [12].

Un ejemplo clásico de esta situación, conocido desde hace décadas, es lo que les ocurre a las tetraciclinas, cuya absorción queda limitada por la presencia de alimentos en el estómago tales como leche, queso y todos los ricos en calcio, ya que se forman quelatos no absorbibles [13].

Medicamentos que se deben tomar con alimentos

La estrategia se basa en tomar el medicamento con las comidas con el fin de aumentar el tiempo de permanencia del mismo en el aparato digestivo. Así habrá más tiempo para que se disuelva el fármaco, ya que lo que llegue al intestino grueso sin solubilizar se eliminará con las heces. De un modo general, esta alternativa se aplica frecuentemente en aquellos fármacos que tienen muy baja velocidad de disolución.

El incremento del tiempo de permanencia es debido principalmente al tiempo que pasarán los alimentos en el estómago mientras se “hace la digestión”, que es variable, y depende mucho del tipo de alimento que se trate. Recordemos que mientras ocurre esto, el píloro se encuentra cerrado y no sigue avanzando el bolo alimenticio hacia el resto del aparato digestivo.

Los alimentos están una media de entre 2 y 5 horas en el estómago antes de pasar al intestino delgado. De modo indicativo, en la Tabla 1 se recoge el tiempo que pasan en el estómago algunos alimentos comunes [6].

Tabla 1. *Tiempo de permanencia en estómago hasta pasar al duodeno*

ALIMENTO	Tiempo de permanencia en estómago hasta pasar al duodeno (min)
Agua	Instantáneo, prácticamente
Jugos de frutas y verduras	15 – 20

ALIMENTO	Tiempo de permanencia en estómago hasta pasar al duodeno (min)
Verduras y frutas crudas	20 – 40
Verduras cocidas	40 - 60 (Se tarda más en digerir todas aquellas que contienen más carbohidratos)
Granos y legumbres	90 – 120
Frutos secos y semillas	120 – 180
Lácteos	El estómago tarda en digerir estos alimentos desde 30 minutos para la leche desnatada y los quesos suaves, hasta 4 o 5 horas para los quesos más curados.
Proteína animal	Unos 30 minutos el huevo, entre 1 y 2 horas la carne y el pescado. Los embutidos o las partes más grasas pasan más tiempo en el estómago.

En resumen, por citar las situaciones extremas: tomar los medicamentos con agua implica un tiempo de permanencia muy bajo en el estómago, mientras que tomarlos con alimentos ricos en grasas puede dar lugar a una estancia allí de unas 4 horas. Además, recordemos el efecto benefactor de la bilis que se secreta en duodeno para facilitar la digestión de las grasas, que ayudará a la solubilización de los fármacos lipófilos [6, 10].

Veamos algún ejemplo. La amiodarona es un antiarrítmico que es muy poco soluble en agua [14]. En la ficha técnica de uno de los medicamentos de este activo existentes en España se recoge lo siguiente: “*Los comprimidos deben tomarse con comida o inmediatamente después de las mismas*” [15].

Conclusiones

A modo de conclusión: no se deben tomar en ayunas aquellos medicamentos que puedan ser agresivos para el estómago. Se aconseja tomarlos con una pequeña cantidad de alimentos.

Aquellos fármacos que sean muy poco solubles en agua se tomarán durante o después de las comidas. Incluso a veces es positivo que estas comidas sean ricas en grasas.

Una gran mayoría de medicamentos se pueden tomar con las comidas o fuera de ellas ya que, aunque existirán ligeras variaciones en sus concentraciones plasmáticas, estas modificaciones no afectarán en absoluto a su respuesta terapéutica. A lo largo de las horas que dura el tránsito a través del aparato digestivo habrán tenido tiempo de sobra para solubilizarse y absorberse. En este caso, se suele encontrar en su prospecto la leyenda: “xxxx puede tomarse con independencia de la ingesta de alimentos”.

Como conclusión global final, recordemos que siempre hay que seguir las instrucciones recogidas en el prospecto, o las indicadas por el médico o el farmacéutico.

Referencias bibliográficas

1. González-Rodríguez ML, Rabasco AM. Los fundamentos del diseño de los medicamentos. En: Manzo RH, Nacucchio MC, compiladores. Tópicos de Tecnología Farmacéutica, vol. 1. Ciudad de Buenos Aires: Eudeba; 2019. p. 11-35.
2. Rabasco AM, González-Rodríguez ML. Farmacocinética. En: Fundamentos del medicamento. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2016. p. 99-140.
3. Rabasco AM, González-Rodríguez ML. Formas farmacéuticas innovadoras y formas de liberación sostenida. En: Hernández G, Moreno A, Zaragoza F, Porras A, editores. Medipharm® Tratado de Medicina Farmacéutica. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 123-41.
4. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [Internet]. National Institutes of Health. [consultado 2 abril 2021]. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/news/media-library/8779>

5. El viaje de los alimentos: desde tu boca hasta tu intestino grueso [Internet]. [consultado 22 abril 2021]. Disponible en: <https://www.vitonica.com/anatomia/viaje-alimentos-tu-boca-tu-intestino-grueso>
6. ¿Cuánto tarda el estómago en digerir los alimentos? [Internet]. Mcontigo; 2012-2021 [consultado 22 abril 2021]. Disponible en: <https://mejorconsalud.as.com/tarda-estomago-digerir-alimentos/>
7. Ficha técnica de ibuprofeno Ratiopharm 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2017- [consultado 21 mayo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67121/67121_ft.pdf.
8. Prospecto de ibuprofeno Kern Pharma 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2017- [consultado 22 mayo 2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/62974/Prospecto>.
9. Prospecto Aspirina 500 mg comprimidos [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2017- [consultado 22 mayo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/2011/Prospecto_2011.html.
10. González-Rodríguez ML, Rabasco AM. Factores que afectan la respuesta de los medicamentos. En: Fundamentos de la terapéutica medicamentosa. Madrid: BGA Asesores; 2010. p. 87-129.
11. San Miguel MT, Sánchez JL. Interacciones alimento/medicamento. Inf Ter Sist Nac Salud. 2011;35:3-12.
12. Ficha técnica de Acrel 5 mg comprimidos recubiertos con película, risedronato de sodio [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2017- [consultado 22 mayo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/66952/66952_ft.pdf
13. Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. Microbiol Mol Biol Rev. 2001;65(2):232-60. doi: 10.1128/MMBR.65.2.232-260.2001.

14. Amiodarone (Compound) [Internet]. Bethesda: National Center for Biotechnology Information – PubChem [consultado 22 mayo 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Amiodarone>.
15. Ficha técnica de Amiodarona Aurovitas 200 mg comprimidos EFG [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2017- [consultado 22 mayo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/81291/81291_ft.pdf

Medicamentos vía oral: ¿con qué volumen de agua se deben administrar?

ISABEL GONZÁLEZ-ÁLVAREZ, ALEJANDRO RUIZ-PICAZO,
ALEJANDRO HERNÁNDEZ-MATEOS,
BÁRBARA SÁNCHEZ-DENGRÁ,
MARTA GONZÁLEZ-ÁLVAREZ, MARIVAL BERMEJO
*Departamento de Ingeniería: Área de Farmacia y Tecnología
Farmacéutica, Universidad Miguel Hernández, España.*

Los medicamentos destinados a la vía oral se toman en general con agua. Los pacientes creen que el motivo de esta práctica es facilitar la deglución, sin embargo, no es la única razón, ni es un detalle trivial que deba ignorarse. Detrás de la administración con agua hay razones farmacocinéticas importantes que pueden determinar el efecto del medicamento y la rapidez de su inicio.

¿Cómo deben administrarse los medicamentos destinados a la vía oral?

Los medicamentos orales, es decir destinados a su absorción en el intestino, tienen unas condiciones determinadas de administración. Las consultas habituales de los pacientes al profesional farmacéutico son si tomarlos con o sin alimentos, con agua u otro líquido y si existe un volumen recomendado. En el prospecto la información habitual es si deben tomarse en ayunas, si deben tomarse con alimentos, y en ocasiones se detallan el tipo de alimentos que deben utilizarse o por el contrario que deben evitarse. No obstante, esta información no resuelve aspectos como el volumen de agua recomendable o si el agua puede sustituirse otro líquido.

Cuando se administra un medicamento por vía oral, la forma farmacéutica debe disgregarse (si se administra como forma sólida), y el principio activo debe disolverse ya que sólo el fármaco disuelto se absorberá a través de la mucosa intestinal (Figura 1). Por otro lado, el tiempo necesario para llegar al intestino está determinado por la velocidad de vaciado gástrico, que es diferente en estado de ayunas frente a la presencia de alimentos. Por ello, tanto la cantidad de fluido necesaria para la disgregación y la disolución, como la naturaleza del fluido (agua o alimento) pueden determinar la velocidad de disolución y el vaciado gástrico y por tanto el inicio de la absorción [1].

La presencia de cualquier alimento en el estómago, interrumpe el ciclo de motilidad intestinal y retrasa el vaciado gástrico para permitir la primera fase de la digestión en el estómago. La presencia de cualquier fluido con un mínimo contenido calórico cambia la cinética de vaciado gástrico y la enlentece, tanto más cuanto mayor el número de calorías ingeridas. Por ello la sustitución del agua por fluidos como la leche o zumos o incluso infusiones azucaradas puede retrasar el vaciado gástrico y determinar que el comienzo de la absorción se retrase en comparación con la administración en ayunas.

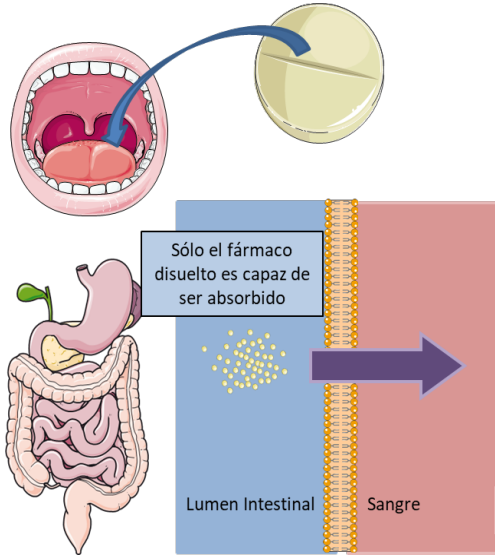


Figura 1. *Esquema del proceso de liberación. Proceso de disolución previo a la absorción del fármaco.*

Durante el desarrollo clínico de un medicamento oral, sus formulaciones candidatas se administran a los voluntarios sanos y a los pacientes en condiciones estandarizadas, bien sea en ayunas, en cuyo caso se hace con 250 mL de agua (un vaso), o bien con una dieta de composición estandarizada. El objetivo de este estudio ha sido caracterizar cómo se toman los pacientes sus medicamentos en condiciones de uso habitual, en términos de identificar el tipo de fluido (agua u otro líquido) y el volumen del mismo, a fin de estimar las potenciales consecuencias de su incorrecta administración y determinar la relevancia y necesidad del consejo farmacéutico en un aspecto generalmente olvidado en las indicaciones que recibe el paciente.

Para ello se seleccionó una población española entre pacientes (48 %), profesionales sanitarios del ámbito hospitalario (32 %) y estudiantes de farmacia (20 %) de la provincia de Alicante. Todos los participantes se sometieron a una encuesta anónima en la que identificaban el tipo de líquido utilizado (en caso de haber recibido la indicación de tomar la medicación en ayunas) para la toma de medicamentos orales de forma habitual (café, agua, zumos, te u otros), y el volumen

de fluido que utilizarían para una forma sólida estandarizada (aspirina de 0.5 g).

Los resultados obtenidos en cuanto al volumen se muestran en la Figura 2.



Figura 2. *Bebida seleccionada por pacientes para la ingesta de medicación.*

Como muestra la Figura 2, se observó que la mayoría de la población, en el caso de recibir la indicación de tomar el medicamento en ayunas, lo hacía con agua, pero una pequeña proporción de la población la toma con otras bebidas, sobre todo los hombres que eligen zumo como segunda opción. El principal problema de utilizar líquidos de contenido calórico, no es solamente el retraso del vaciado gástrico y por tanto un posible retraso en el inicio de la acción, sino que pueden producirse cambios en la magnitud de la misma [2]. Ciertos componentes de los alimentos, en particular de algunos zumos, pueden incrementar la absorción de fármacos sustrato de glicoproteína-P como en el caso de talinolol [3] o el café, ya que el contenido promedio de una taza de café [4] puede modificar la biodisponibilidad de algunos fármacos [5].

A modo de ejemplo, puede citarse la combinación de ibuprofeno con cafeína donde se potencia el efecto analgésico [6] o por el contrario el escitalopram (antidepresivo inhibidor selectivo de recaptación

de serotonina) que reacciona con la cafeína formando complejos no absorbibles [7]. Además, la leche sola o en el café también puede interactuar con muchos fármacos produciendo cambios en la biodisponibilidad del principio activo [8]. Por ello, ante la indicación de tomar el medicamento en ayunas, la recomendación es hacerlo siempre con agua [9].

¿Qué volumen de agua es recomendable para tomar la medicación?

Como se concluye de los resultados representados en la Figura 2, la mayoría de pacientes saben que los medicamentos orales en ayunas se deben tomar con agua, pero el hecho de la importancia que tiene el volumen de agua con el que se ingiere la medicación no es tan conocido. Takagi y col. [10] immediate-release (IR) publicaron el % de fármacos que necesitarían menos de 250 ml de agua para disolverse completamente lo que se resume en la Figura 3. Estos autores calcularon un parámetro denominado número de dosis D_o , que se calcula como

$$D_o = \frac{\text{Dosis (mg)} / 250 \text{ (mL)}}{\text{Solubilidad (mg/mL)}}$$

Como se observa, el resultado de este cálculo da lugar a una magnitud adimensional (sin unidades) pero que puede interpretarse con facilidad como el número de vasos de agua que se necesitarían para disolver completamente la dosis del fármaco. Si toda la dosis se disuelve completamente en el volumen de agua administrado (es decir en el vaso de 250 mL de agua), estará rápidamente disponible para su absorción, mientras que, si debido a su menor solubilidad el fármaco requiere mayores volúmenes de fluido, su absorción estará limitada por la velocidad de disolución, ya que se irá disolviendo conforme la secre-

ción de fluidos intestinales lo permita. De la misma forma, si en vez de administrar 250 mL de agua, se reduce la cantidad ingerida de fluido y el número de dosis está próximo a la unidad, podría quedar parte de la dosis sin disolver y la absorción podría enlentecerse mientras se completa la disolución.

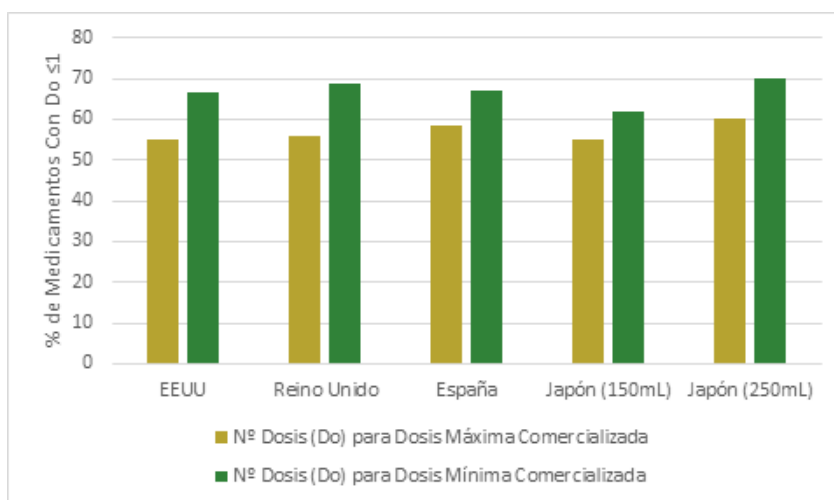


Figura 3. *Porcentaje de medicamentos con número de Dosis (Do) inferior a la unidad, es decir en los que la dosis se disuelve completamente en el vaso de agua (en el caso de Japón se ha considerado un volumen de vaso de agua inferior).*

En España, aproximadamente el 60 % de los fármacos comercializados pueden solubilizar su máxima dosis en un vaso de agua [10]. Así, tomar la medicación con un vaso de agua (250 mL), garantiza la rápida disgregación de la formulación y la disolución del fármaco en el estómago y su pronta llegada al intestino para su absorción. [11]. Además, con este volumen también se asegura que el tránsito esofágico del medicamento sea óptimo, no quedándose adherido en el esófago [12].

Como se ha mencionado anteriormente durante la fase de ensayos clínico se administran los medicamentos orales en ayunas con 250 mililitros (mL) de agua. Las agencias reguladoras del medicamento en Europa o en Estados Unidos recomiendan ese volumen mientras que

en países como Japón el volumen utilizado suele ser inferior. Por eso en la Figura 3 se muestra el % de fármacos con $Do < 1$ calculado también con ese volumen que se reduce en casi un 10 % frente al porcentaje estimado con un volumen de 250 mL [13]. En otras palabras, un fármaco muy soluble ($Do < 1$) podría no disolverse en su totalidad con rapidez si se reduce el volumen de agua ingerido. [14].

Los resultados de nuestro estudio mostraron respuestas dispares en cuanto al volumen utilizado como se muestra en la Figura 4.

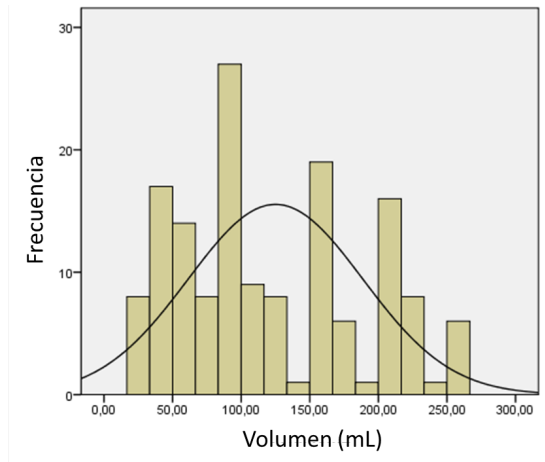


Figura 4. *Volumen de líquido (mL) empleado por los encuestados*

El análisis de frecuencia muestra que el volumen medio con el que se administra realmente la medicación es de 125 ml tras entrevistas a más de 150 pacientes. Estos resultados, concuerdan con un estudio similar llevado a cabo en Bélgica durante el año 2016 con 1977 participantes, que concluyó que la mayoría de la población tomaba su medicación con un sorbo o medio vaso de agua, es decir, 125 mL [15].

Conclusiones

La mayoría de pacientes toman los comprimidos y cápsulas con agua, pero con un volumen inferior al recomendable que son los 250 mL requeridos en los ensayos clínicos por las autoridades sanitarias. Este hecho no tiene demasiada repercusión clínica cuando se trata de fármacos de alta solubilidad, pero puede ser de gran importancia cuando se administran fármacos en los que la solubilidad es el factor limitante. Por otra parte, un 10 % de los pacientes desconocen que el uso de zumo o leche no corresponde con auténticas condiciones de ayuno y podría retrasar el inicio de la absorción o alterar la magnitud de la misma. En resumen, la administración oral de medicamentos en la vida real puede mejorarse a través del consejo farmacéutico.

Recomendaciones

Ante la duda sobre una posible interacción, toma los medicamentos siempre con **agua**.

Bebe al menos **1 vaso** de agua (250 mL) por cada comprimido o cápsula que debas tomar. Así, asegurarás que tu organismo está en las mejores condiciones para absorber el fármaco.

Referencias bibliográficas

1. Sunesen VH, Vedelsdal R, Kristensen HG, Christrup L, Müllertz A. Effect of liquid volume and food intake on the absolute bioavailability of danazol, a poorly soluble drug. *Eur J Pharm Sci.* 2005;24. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2004.11.005>.

2. Radwan A, Ebert S, Amar A, Münnemann K, Wagner M, Amidon GL, et al. Mechanistic understanding of food effects: water diffusivity in gastrointestinal tract is an important parameter for the prediction of disintegration of solid oral dosage forms. *Mol Pharm*. 2013;10:2283–90. <https://doi.org/10.1021/mp3006209>.
3. Petric Z, Žuntar I, Putnik P, Bursać Kovačević D. Food–Drug Interactions with Fruit Juices. *Foods*. 2020;10:33. <https://doi.org/10.3390/foods10010033>.
4. Ludwig IA, Mena P, Calani L, Cid C, Del Rio D, Lean MEJ, et al. Variations in caffeine and chlorogenic acid contents of coffees: What are we drinking? *Food Funct*. 2014;5. <https://doi.org/10.1039/c4fo00290c>.
5. Nomani H, Moghadam AT, Emami SA, Mohammadpour AH, Johnston TP, Sahebkar A. Drug interactions of cola-containing drinks. *Clin Nutr*. 2019;38:2545–51. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.01.029>.
6. Weiser T, Richter E, Hegewisch A, Muse DD, Lange R. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of ibuprofen and caffeine in the management of moderate to severe dental pain after third molar extraction. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2018;22. <https://doi.org/10.1002/ejp.1068>.
7. Belayneh A, Molla F. The Effect of Coffee on Pharmacokinetic Properties of Drugs : A Review. *Biomed Res Int*. 2020;2020:1–11. <https://doi.org/10.1155/2020/7909703>.
8. Neuvonen PJ, Kivistö KT, Lehto P. Interference of dairy products with the absorption of ciprofloxacin. *Clin Pharmacol Ther*. 1991;50:498–502. <https://doi.org/10.1038/clpt.1991.174>.
9. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S. Effects of food on pharmacokinetics of immediate release oral formulations of aspirin, dipyrrone, paracetamol and NSAIDs - A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80. <https://doi.org/10.1111/bcp.12628>.

10. Takagi T, Ramachandran C, Bermejo M, Yamashita S, Yu LX, Amidon GL. A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. *Mol Pharm*. 2006;3:631–43. <https://doi.org/10.1021/mp0600182>.
11. Drug T, Branch I. Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. *US Food Drug Adm* 2010.
12. Jaspersen D. Drug-induced oesophageal disorders. Pathogenesis, incidence, prevention and management. *Drug Saf*. 2000;22:237–49. <https://doi.org/10.2165/00002018-200022030-00007>.
13. European Medicines Agency. ICH guideline M9 on biopharmaceutics classification system based biowaivers. *Ema* 2018.
14. WHO. Protocol to conduct equilibrium solubility experiments for the purpose of Biopharmaceutics Classification System-based classification of active pharmaceutical ingredients for biowaiver. 2018.
15. Hens B, Van Den Abeele J, Rubbens J, Keirsebilck M, Roelens J, Schreurs C, et al. Evaluation of real-life dosing of oral medicines with respect to fluid and food intake in a Dutch-speaking population. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42:467–74. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12535>.

¿Influyen los alimentos en el efecto de los medicamentos?

ALEJANDRO HERNÁNDEZ-MATEOS, ALEJANDRO RUIZ-PICAZO,
ISABEL GONZÁLEZ-ÁLVAREZ, MARIVAL BERMEJO,
MARTA GONZÁLEZ-ÁLVAREZ
*Universidad Miguel Hernández. Departamento de Ingeniería.
Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica*

Interacciones

En los últimos años hemos visto un creciente interés por descubrir las principales interacciones de los medicamentos con los alimentos y los mecanismos por los que se producen, intentando conseguir una mejor adherencia de los pacientes a ciertos tratamientos, perfeccionar las formas farmacéuticas orales y la pauta de administración, entre otras cosas.

Al mismo tiempo se ha incrementado el conocimiento de los beneficios que conllevan una dieta más variada y rica en frutas y verduras,

pudiendo relacionarse con la aparición de interacciones fármaco-alimento que antes eran irrelevantes clínicamente, ya que algunos de estos alimentos a los que ahora se le atribuyen considerables beneficios se consumían en pequeñas cantidades o ni se tomaban. En este artículo nos centraremos en dichas interacciones, las cuales ocurren de manera continua y diaria, pero únicamente se consideran relevantes si aumentan la predisposición al fracaso del tratamiento o reacciones adversas.

Las interacciones, de forma global, se pueden definir como alteraciones de la actividad o efecto de un fármaco, tanto cualitativamente como cuantitativamente. Estas pueden surgir como consecuencia de una interacción fármaco-alimento, fármaco-fármaco y/o fármaco-complemento dietético o planta medicinal [1] y también el riesgo de sufrir interacciones que pueden ser relevantes. Las interacciones más frecuentes son las que afectan a la farmacocinética de los medicamentos y, especialmente, al metabolismo de estos. Aquí el citocromo P450 tiene mucha relevancia, pero desde hace poco más de una década se conoce otro mecanismo implicado, las proteínas transportadoras de membrana. Dentro de estas tienen especial relevancia las OATP (Organic anion transporting polypeptide). De manera general las interacciones se pueden clasificar en (figura 1):

- Interacciones fisicoquímicas o farmacéuticas: siendo aquellas que conciernen a los aspectos galénicos durante el proceso de fabricación del medicamento, afectando posteriormente a la liberación de la sustancia activa.
- Interacciones farmacológicas: siendo las que afectan al efecto del fármaco en el organismo [2].

A su vez dentro de las interacciones farmacológicas según por el mecanismo por el cual se producen distinguiremos:

- Interacciones farmacocinéticas: son aquellas en la que los alimentos o sus componentes afectan a la absorción, la distribución, la unión a proteínas, el metabolismo o la excreción del fármaco [2].
- Interacciones farmacodinámicas: siendo las que se producen como consecuencia de intercambios físicos o químicos entre un medicamento y un alimento en particular [3,4].

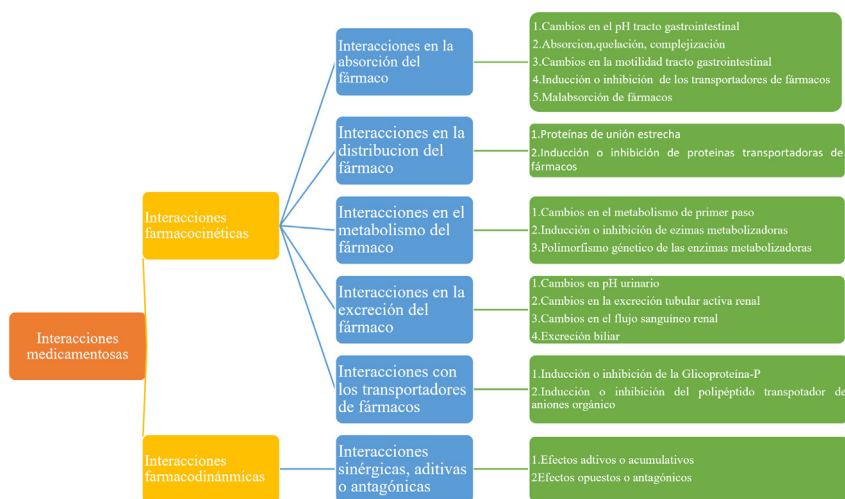


Figura 1. Tipos de interacciones alimento-medicamento adaptada [5].

Por último, tenemos una clasificación que nos divide las interacciones fármaco-alimento en cuatro tipos (esta clasificación no tiene en cuenta las interacciones farmacodinámicas) [4]:

- Interacciones tipo I (son tipo farmacéuticas): son las que se producen en el dispositivo de administración como reacciones de hidrólisis, precipitación...
- Interacciones tipo II: siendo las que afectan a la función de una enzima, o a un mecanismo de transporte, por tanto, produciéndose en fase presistémica (antes de llegar a la circulación sistémica). Este tipo altera la absorción y biodisponibilidad de los medicamentos administrados vía oral o enteral.

- Interacciones tipo III: son las que ocurren en fase postsistémica, produciendo cambios en la distribución y metabolismo.
- Interacciones tipo IV: son las que afectan al aclaramiento, produciendo cambios en la excreción renal o enterohepática.

Estas interacciones tienen consecuencias para la salud a nivel práctico por lo que conviene conocerlas para poder evitarlas. Existen muchísimas interacciones que afectan a la absorción, al metabolismo, a la excreción, etc. Se resumen a continuación algunas interacciones fármaco-alimento que se consideran relevantes en la práctica clínica:

Interacción entre dietas ricas en proteínas y efectividad de levodopa

La levodopa es el fármaco de elección en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la cual se caracteriza entre otras cosas por una disminución del neurotransmisor dopamina. La levodopa es el precursor más inmediato de la dopamina, que mediante la acción del enzima Dopa Descarboxilasa es metabolizada a dopamina [6].

La levodopa para absorberse y llegar a la circulación sistémica o pasar la barrera hematoencefálica y llegar al cerebro, necesita de un transportador de aminoácidos L- neutro, al cual se unen también los aminoácidos neutros procedentes de la ruptura de las proteínas de la dieta. En base a esto, diversos estudios han demostrado que dietas bajas en proteínas mejoran la eficacia del tratamiento con levodopa en los pacientes con Parkinson y se reducen las fluctuaciones motoras [7–9].

Interacciones con el zumo de pomelo

Este tipo de interacción es una de las más conocidas e importantes por la cantidad de compuestos que implica (se han descrito hasta cuarenta interacciones). Se ha visto que el zumo de pomelo inhibe de forma importante una de las isoenzimas de la familia del citocromo P-450, concretamente la CYP3A4, enzima por la cual se metabolizan el 55 % de fármacos. Otro de los mecanismos por el cual se producen las interacciones con zumo de pomelo es mediante el transportador

de fármacos glicoproteína-P, la cual es una proteína transmembrana implicada en la salida del fármaco desde el enterocito hasta la luz intestinal [10]. Un fármaco que se ve afectado por la inhibición de la glicoproteína-P es la ciclosporina, la cual ve aumentada su biodisponibilidad cuando coadministra con zumo de pomelo [11].

La inhibición que produce el zumo de pomelo del CYP3A4 llega a ser del 47 % cuatro horas después de la ingestión y puede perdurar hasta 24 horas, por lo tanto, puede producir interacciones incluso sin coadministración con el medicamento. Un ejemplo de esta inhibición prolongada del citocromo la podemos ver con tacrolimus (un inmunosupresor), el cual ve sus niveles en sangre aumentados de forma retarda cuando se coadministra con el zumo de pomelo (concretamente una semana después) [12]. Otros fármacos que han mostrado interacción con el zumo de pomelo son las estatinas, el diazepam, algunos inhibidores de los canales de calcio, como felodipino, sildenafilo, carbamazepina... [13–16].

Interacción con el zumo de uva

Se han descrito algunos casos de aumento del efecto de sildenafilo y desarrollo de priapismo, que se puede definir como una condición patológica caracterizada por una erección persistente, cuando se coadministra con zumo de uva. Esta posible interacción se debería a una inhibición de ciertas enzimas del citocromo P-450 implicadas en el metabolismo del sildenafilo [17].

Otra interacción clínicamente relevante que se ha descrito con zumo de uva sería con la ciclosporina, viendo una disminución de su biodisponibilidad. Se ha propuesto que se produce por una interacción con la absorción de ciclosporina a nivel intestinal, por lo tanto, habría que distanciar la toma entre uno y otro unas dos horas [18].

Interacciones entre alimentos ricos en tiramina e Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOS)

Esta es otra de las interacciones entre fármaco-alimento mejor conocidas. Los IMAOS son fármacos utilizados en psiquiatría para el tratamiento de la depresión, que inhiben el metabolismo de noradrenalina, serotonina y dopamina por la enzima monoamino oxidasa. Algunos de estos fármacos son Isocarboxazida (Marplan), Fenelzina (Nardil), Selegilina (Emsam) o Tranilcipromina (Parnate).

Cuando se consume alimentos ricos en tiramina, como son los quesos añejos, las salchichas... junto con IMAOS se pueden producir crisis hipertensivas. Estas crisis son consecuencia de la inhibición de la enzima monoamino oxidasa, la cual también se encarga de metabolizar la tiramina. El aumento de los niveles de tiramina produce un incremento de la liberación de noradrenalina, siendo la que desencadena las crisis [19].

Interacción entre el té verde y el nadolol

El nadolol es un fármaco antihipertensivo antagonista no selectivo de los receptores β -adrenérgicos. Se ha visto que es sustrato de algunos transportadores intestinales, como los de la familia OATP, que contribuyen a la absorción de este.

En un estudio realizado con voluntarios sanos a los cuales se les coadministro té verde y nalodol, se observó una reducción de las concentraciones plasmáticas y de los efectos reductores de la presión arterial. El principal mecanismo de interacción que se ha propuesto es la inhibición del transportador intestinal OATP1A2. Por tanto, concluyeron que los pacientes en tratamiento con nalodol deberían evitar tomar té verde [20].

Interacciones con levotiroxina

La levotiroxina, también denominada L-tiroxina o L-T₄, es el fármaco de elección para el tratamiento del hipotiroidismo tanto congénito como primario. La efectividad de la levotiroxina puede verse

afectada por algunos alimentos como la leche, el café, productos que contengan soja, hierro y fibra [21].

El mecanismo que se ha propuesto para esta interacción es consecuencia de la adsorción, formación de complejos, entre las sustancias mencionadas y la levotiroxina en el tracto gastrointestinal. Por ello se recomienda la toma de levotiroxina 60 minutos antes de ingerir alimentos [22].

Interacción del regaliz y diuréticos tiazídicos

Entre uno de los efectos que se conocen del regaliz es la acción mineralcorticoide, esta es producida por uno de sus componentes, la glicirricina. Este compuesto inhibe fuertemente la enzima 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 que cataliza el metabolismo del cortisol, por tanto, su inhibición producirá un aumento de cortisol. El efecto mineralcorticoide produce una retención de sodio y agua, con la consiguiente pérdida de potasio.

Los diuréticos tiazídicos, como la indapamida, actúan bloqueando el sistema de cotransporte Na/Cl a nivel del túbulo renal, produciendo a su vez una pérdida de potasio. Son fármacos empleados en el tratamiento de la hipertensión arterial [23].

Se han descrito casos de hipokalemia, niveles bajos de potasio, al tomar diuréticos tiazídicos y grandes cantidades de regaliz, ya que ambos producen pérdida de potasio, por lo cual se debe evitar su coadministración en pacientes que estén en tratamiento con este tipo de diuréticos [24].

Interacciones con leche

El ciprofloxacino es un antibiótico de la familia de las fluoroquinolonas, que interaccionan con cationes divalentes y trivalentes formando complejos que no se pueden absorber, por tanto, al administrarlos de forma conjunta se observa una disminución de la biodisponibilidad oral del fármaco y, por consiguiente, una reducción de su actividad terapéutica [25].

Un ejemplo de esta interacción es la que se produce entre ciprofloxacino y productos ricos en calcio, como la leche y el yogur, viéndose una reducción de la concentración plasmática del fármaco cuando se coadministra con estos productos [26].

En el caso de los pacientes pediátricos es frecuente que se administre la medicación con leche. Se ha detectado interacciones de la leche con gran cantidad de medicamentos como amoxicilina, cefpodoxima, defalexina, griseofulvina, 6-mercaptopurina, metotrexato, penicilina V y algunas formulaciones de teofilina entre otros [27].

En la tabla 1 se resumen las principales interacciones entre alimentos y medicamentos.

Tabla 1. *Interacciones Fármaco-Alimento*

Interacciones Fármaco-Alimento			
Alimento	Fármaco	Tipo de interacción	Referencia
Dietas ricas en proteínas	Levodopa	Interacción Farmacocinética con los transportadores	[6-8]
Zum de pomelo	Tacrolimus	Interacción Farmacocinética en el metabolismo del fármaco	[11]
	Sildenafil		[13]
	Felodipino		[15]
	Simvastatina		[15]
	Diazepam		[12]
	Carbamazepina		[14]
	Ciclosporina	Interacción Farmacocinética con los transportadores	[10]

Interacciones Fármaco-Alimento			
Alimento	Fármaco	Tipo de interacción	Referencia
Zumo de uva	Sildenafil	Interacción Farmacocinética en el metabolismo	[16]
	Ciclosporina	Interacción Farmacocinética en la absorción del fármaco	[17]
Quesos añejos	IMAOS	Interacción Farmacocinética en el metabolismo	[18]
Té verde	Nadolol	Interacción Farmacocinética con los transportadores	[19]
Leche	Levotiroxina	Interacción Farmacocinética en la absorción del fármaco	[20]
	Ciclosporina		[25]
Regaliz	Diuréticos tiazídicos	Interacción Farmacocinética en el metabolismo	[23]
Soja	Levotiroxina	Interacción Farmacocinética en la absorción del fármaco	[20]
Café			[20]
Fibra			[20]

Interacciones Fármaco-Alimento			
Alimento	Fármaco	Tipo de interacción	Referencia
Alcohol	Benzodiazepinas (Lorazepam o Diazepam) Antihistamínicos Ácido acetilsalicílico Paracetamol Antibióticos	Interacción Farmacocinética en la absorción del fármaco Interacción con el metabolismo	[27]
Vino tinto	Fármacos sustrato del transportador MDR1: (dexametasona, tacrólimus, digoxina...)	Interacción de la absorción por inhibición de transportadores	[27]
Pimienta roja/ Pimienta negra Jengibre	Todos	Interacción atípica. Incrementa la presencia de microvilli intestinal	[4]

En el caso de los niños se debe prestar más atención a estas posibles interacciones ya que es una práctica extendida administrar la medicación a los niños mezclada con comida y las consecuencias de las interacciones medicamentosas pueden tener consecuencias más graves en los niños ya que todos sus sistemas están inmaduros y en proceso de evolución [27].

2. Conclusiones

Los pacientes deben seguir el consejo del médico y farmacéutico respecto a tomar los medicamentos con o sin comida. Además, siempre conviene leer cuidadosamente el prospecto para ampliar o repasar la información proporcionada por los profesionales.

La ingesta conjunta de alimentos con medicamentos que interaccionan entre sí produce una reducción o un incremento de la biodisponibilidad del fármaco lo que supone menores o mayores concentraciones en plasma lo que se traduce en un efecto terapéutico dife-

rente al deseado llegando, incluso, a hacer que la terapia sea ineficaz (si se reduce la biodisponibilidad del fármaco o a alcanzar niveles tóxicos, si se incrementa este parámetro).

Referencias

- 1 Martínez Celdran LM, Guevara Ferrando J, Moreno Royo L. ¿Conocemos todas las interacciones farmacológicas?: el transportador OATP1B1. *Farm Comunitarios*. 2018;10:29–32. doi.org/10.5672/fc.2173-9218.(2018/vol10).004.06.
- 2 Lynch Shalini. *Interacciones farmacológicas - Farmacología clínica - Manual MSD versión para profesionales*. 2019.
- 3 Koziolk M, Alcaro S, Augustijns P, Basit AW, Grimm M, Hens B, et al. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions – A perspective from the UNGAP group. *Eur J Pharm Sci*. 2019;134:31–59. doi.org/10.1016/j.ejps.2019.04.003.
- 4 Briguglio M, Hrelia S, Malaguti M, Serpe L, Canaparo R, Dell’osso B, et al. Food bioactive compounds and their interference in drug pharmacokinetic/pharmacodynamic profiles. *Pharmaceutics*. 2018;10:277. doi.org/10.3390/pharmaceutics10040277.
- 5 Mallhi TH, Sarriff A, Adnan AS, Khan YH, Qadir MI, Hamzah AA, et al. Effect of Fruit/Vegetable-Drug Interactions on CYP450, OATP and p-Glycoprotein: A Systematic Review. *Trop J Pharm Res*. 2015;14:1927. doi.org/10.4314/tjpr.v14i10.27.
- 6 Tambasco N, Romoli M, Calabresi P. Levodopa in Parkinson’s Disease: Current Status and Future Developments. *Curr Neuropharmacol*. 2017;16:1239–52. doi.org/10.2174/1570159x15666170510143821.
- 7 Pincus JH, Barry KM. Dietary method for reducing fluctuations in Parkinson’s disease. *Yale J Biol Med*. 1987;60:133–7.

- 8 Pincus JH, Barry K. Influence of Dietary Protein on Motor Fluctuations in Parkinson's Disease. *Arch Neurol*. 1987;44:270–2. doi.org/10.1001/archneur.1987.00520150026014.
- 9 Virmani T, Tazan S, Mazzoni P, Ford B, Greene PE. Motor fluctuations due to interaction between dietary protein and levodopa in Parkinson's disease. *J Clin Mov Disord*. 2016;3. doi.org/10.1186/s40734-016-0036-9.
- 10 Petric Z, Žuntar I, Putnik P, Bursać Kovačević D. Food–Drug Interactions with Fruit Juices. *Foods*. 2020;10:33. doi.org/10.3390/foods10010033.
- 11 Edwards DJ, Fitzsimmons ME, Schuetz EG, Yasuda K, Ducharme MP, Warbasse LH, et al. 6',7'-Dihydroxybergamottin in grapefruit juice and Seville orange juice: Effects on cyclosporine disposition, enterocyte CYP3A4, and P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;65:237–44. doi.org/10.1016/S0009-9236(99)70102-5.
- 12 Fukatsu S, Fukudo M, Masuda S, Yano I, Katsura T, Ogura Y, et al. Delayed effect of grapefruit juice on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in a living-donor liver transplant recipient. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2006;21:122–5. doi.org/10.2133/dmpk.21.122.
- 13 Özdemir M, Aktan Y, Boydağ BS, Cingi MI, Musmul A. Interaction between grapefruit juice and diazepam in humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1998;23:55–9. doi.org/10.1007/BF03189827.
- 14 Al-Ghazawi MA, Tutunji MS, Aburuz SM. The effects of pummelo juice on pharmacokinetics of sildenafil in healthy adult male Jordanian volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:159–63. doi.org/10.1007/s00228-009-0738-0.
- 15 Garg SK, Kumar N, Bhargava VK, Prabhakar SK. Effect of grapefruit juice on carbamazepine bioavailability in patients with epilepsy. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64:286–8. doi.org/10.1016/S0009-9236(98)90177-1.
- 16 Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, Spence JD. Grapefruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46:101–10. doi.org/10.1046/j.1365-2125.1998.00764.x.

- 17 Senthilkumaran S, Balamurugan N, Suresh P, Thirumalaikolundusubramanian P. Priapism, pomegranate juice, and sildenafil: Is there a connection. *Urol Ann.* 2012;4:108–10. doi.org/10.4103/0974-7796.95560.
- 18 Oliveira-Freitas VL, Costa TD, Manfro RC, Cruz LB, Schwartzmann G. Influence of Purple Grape Juice in Cyclosporine Bioavailability. *J Ren Nutr.* 2010;20:309–13. doi.org/10.1053/j.jrn.2010.01.007.
- 19 Sathyanarayana Rao TS, Yeragani VK. Hypertensive crisis and cheese. *Indian J Psychiatry.* 2009;51:65–6. doi.org/10.4103/0019-5545.44910.
- 20 Misaka S, Yatabe J, Müller F, Takano K, Kawabe K, Glaeser H, et al. Green tea ingestion greatly reduces plasma concentrations of nadolol in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95:432–8. doi.org/10.1038/clpt.2013.241.
- 21 Chon DA, Reisman T, Weinreb JE, Hershman JM, Leung AM. Concurrent Milk Ingestion Decreases Absorption of Levothyroxine. *Thyroid.* 2018;28:454–7. doi.org/10.1089/thy.2017.0428.
- 22 Wiesner A, Gajewska D, Paško P. Levothyroxine interactions with food and dietary supplements—a systematic review. *Pharmaceuticals.* 2021;14. doi.org/10.3390/ph14030206.
- 23 Curso básico sobre hipertensión. Tema 3. Diuréticos | Farmacia Profesional n.d.
- 24 Horwitz H, Woeien VA, Petersen LW, Jimenez-Solem E. Hypokalemia and rhabdomyolysis. *J Pharmacol Pharmacother.* 2015;6:98–9. doi.org/10.4103/0976-500X.155488.
- 25 Butler JL, Hurst AL. Oral fluoroquinolone administration and interacting substances: The pediatric diet dilemma. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019;8:69–72. doi.org/10.1093/jpids/pix103.
- 26 Neuvonen PJ, Kivistö KT, Lehto P. Interference of dairy products with the absorption of ciprofloxacin. *Clin Pharmacol Ther.* 1991;50:498–502. doi.org/10.1038/clpt.1991.174.

27 Batchelor H. Influence of Food on Paediatric Gastrointestinal Drug Absorption Following Oral Administration: A Review. *Children*. 2015;2:244–71. doi.org/10.3390/children2020244.

Formulación magistral en el paciente pediátrico

M^a ÁNGELES PEÑA FERNÁNDEZ, MARÍA LOECHES GONZÁLEZ
*Departamento de Ciencias Biomédicas,
Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá.*

La escasez de medicamentos comercializados adecuados a las necesidades del paciente pediátrico, sobre todo en lactantes y niños, hace necesaria la elaboración de formulaciones magistrales, donde el papel del farmacéutico en el diseño y en la elección de los excipientes es esencial. La formulación magistral en pediatría constituye una herramienta indispensable para conseguir la individualización de los tratamientos farmacoterapéuticos en aquellos pacientes a los que la fabricación industrial no puede llegar.

Introducción

La formulación magistral tradicionalmente ha estado unida a la profesión farmacéutica, y se define como la actividad para elaborar fórmulas magistrales (FM) y preparados oficinales (PO) [1, 2]. Está regulada por el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, que

aprueba el texto refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. El artículo 8 establece que, las FM y los PO son medicamentos legalmente reconocidos, y en el artículo 2, letra i), se define FM como *“el medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por un farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de los principios activos que incluye, según las normas de correcta elaboración y control de calidad establecidas al efecto, dispensado en oficina de farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario en los términos previstos en el artículo 42.5”* y, en la letra j) define PO como *“aquel medicamento elaborado según las normas de correcta elaboración y control de calidad establecidas al efecto y garantizado por un farmacéutico o bajo su dirección, dispensado en oficina de farmacia o servicio farmacéutico, enumerado y descrito por el Formulario Nacional, destinado a su entrega directa a los enfermos a los que abastece dicha farmacia o servicio farmacéutico”* [3, 4]. En este trabajo se aborda la formulación magistral en el paciente pediátrico, que es el que se encuentra en edades inferiores a 14 años y en el que existen lagunas terapéuticas debido, sobre todo, a la ausencia de estudios que avalen el uso de distintos medicamentos en esta población, y considerando, que en muchas ocasiones se procede a su elaboración a partir de medicamentos no autorizados en niños. Por todo ello y a causa de estos vacíos, se recurrirá a la formulación magistral para conseguir la individualización de los tratamientos, facilitar la administración de distintos fármacos, corregir ciertas propiedades organolépticas, asociar distintos principios activos (PA), modificar algunas formas farmacéuticas (FF), e incrementar la adherencia a los tratamientos [5-7].

Formulación magistral: elaboración y dispensación

La formulación magistral solo debe emplearse en aquellos casos en los que no exista un medicamento fabricado industrialmente y autorizado en España, que se adapte a las necesidades del paciente, o cuando existiendo dicho medicamento, no resulte indicado para un paciente concreto por motivos relacionados con dosis, excipientes, FF o características organolépticas [4]. Igualmente, para solucionar situaciones de desabastecimiento o retirada de medicamentos producidos por la industria farmacéutica. Las FM y PO deben cumplir una serie de requisitos mínimos para garantizar su correcta identificación y conservación, y las operaciones de elaboración y control de calidad solo podrán ser realizadas por un farmacéutico u otro personal cualificado bajo su supervisión [3, 4]. A la hora de la dispensación, hay que tener en cuenta que las FM son prescritas por un médico por lo que habrá que exigir la presentación de la receta médica correctamente cumplimentada. Los PO podrán dispensarse con o sin receta médica. La dispensación de las FM y PO que requieran receta, deberá anotarse en el libro recetario, y aquellas fórmulas con psicótrpos o estupefacientes, se registrarán también en el libro de estupefacientes. Las FM y los PO se dispensan junto a un prospecto, donde el paciente dispone de la información necesaria y se garantice su apropiada identificación, conservación, utilización, y el adecuado cumplimiento de cada tratamiento farmacológico [4].

Particularidades farmacológicas del paciente pediátrico

El paciente pediátrico experimenta un continuo crecimiento y desarrollo en los que se produce de manera gradual el aumento de su tamaño y la maduración de sus órganos, esto influye en la farmacocinética del fármaco tras su administración, liberación, absorción, distri-

bución, metabolización y excreción (proceso LADME), que conlleva una gran variabilidad de reacciones [5, 8]. La respuesta farmacodinámica en estos pacientes es muy diversa, y por ello, es importante al mismo tiempo considerar el impacto que los medicamentos podrían causar en su desarrollo y crecimiento, en ocasiones irreversible o a largo plazo [5]. Se tienen que efectuar los ajustes y correcciones de las dosis necesarios evitando, en la medida de lo posible, la extrapolación directa desde el adulto [9]. Hay que tener en cuenta que el farmacéutico, antes de proceder a la preparación de cada formulación se debe asegurar de su idoneidad o su rechazo a realizarla en los casos en los que no se interprete con claridad la naturaleza de las materias primas, no esté de acuerdo con los aspectos legales que afectan a los PA, a la receta, o bien, por las posibles incompatibilidades o interacciones entre sus componentes, o con la medicación del paciente, además por instrucciones de dosificaciones y administración incorrectas o ausentes [5].

Formulación

Hay que prestar atención al hecho de que los problemas para deglutir suelen ser habituales en niños de corta edad, que solo son capaces de ingerir líquidos y más adelante semisólidos. Por ello, con el paciente pediátrico se suelen emplear formulaciones líquidas orales y, porque, además, permiten proporcionar una dosificación adecuada, de forma fácil, segura y precisa [10], o formulaciones semisólidas tópicas, aunque en ocasiones también se emplean formulaciones rectales (enemas o supositorios). Adicionalmente, se han empleado FF más novedosas como piruletas de tetracaína o gominolas multivitamínicas [6]. Cabe señalar que se evitarán sabores que a los niños les resulten demasiado agradables, que podrían conllevar un consumo excesivo del medicamento [5, 11].

Principios activos

Solo se podrán elaborar FM y PO con PA de acción e indicación reconocidas legalmente en nuestro país. Sin embargo, debido a la ausencia de estas indicaciones en la población pediátrica, se suele recurrir al denominado “uso compasivo” (*off-label*), que permite el uso clínico de fármacos no autorizados, en condiciones e indicaciones distintas a las que se autorizan en su ficha técnica, pero con una verificada eficacia y seguridad. Con frecuencia la manipulación se realiza a partir de comprimidos y cápsulas [6, 10]. Por otro lado, existen numerosas enfermedades raras diagnosticadas durante la infancia que deben ser tratadas mediante medicamentos huérfanos. En algunos casos, resultan necesarios los Servicios de Medicación Extranjera para obtener formulaciones líquidas de fármacos no disponibles en dicha forma en España, como la anfotericina B [6].

Excipientes

Desde el punto de vista de la seguridad, las formulaciones deben ser lo más simples posibles, reduciendo al máximo el número de excipientes que se van a emplear. Las FM y PO casi siempre requieren excipientes para obtener una suficiente biodisponibilidad, palatabilidad o estabilidad [10, 12]. Muchos excipientes empleados en FF para adultos, no resultan adecuados para la población infantil, ya que pueden conllevar un significativo riesgo toxicológico dependiendo de la edad, condición clínica, vía de administración, posología y frecuencia de administración o muy importante, el perfil de seguridad de los excipientes [10]. Así, hay que tener especial precaución con mentol o sulfitos en enfermos de fibrosis quística, sulfitos y cloruro de benzalconio en neonatos o con patologías pulmonares, lactosa o sacarosa en intolerantes a las mismas, o almidón en celíacos [6].

Dosificación

La recomendación de dosificación de un medicamento en la población pediátrica se basa, en la mayoría de los casos, en la seguridad, eficacia, datos farmacocinéticos recopilados y dosis establecidas en adultos. El ajuste deberá realizarse conforme al peso o superficie corporal, edad, sexo y patologías concretas de cada paciente [9, 12-13].

Principales FM empleadas en el paciente pediátrico

Las Tablas 1 y 2 presentan algunas de las principales FM y tratamientos que se formulan en las oficinas de farmacia y en los servicios de farmacia hospitalaria, empleados en el paciente pediátrico [5, 14-15].

Tabla 1. *Formulaciones magistrales pediátricas elaboradas en oficina de farmacia.*

Fórmula	Usos
Pasta Lassar	Dermatitis del pañal, ictiosis y quemaduras leves
Colodión de podofilino	Verrugas y condilomas
Suspensión omeprazol	Antiácido
Lidocaína en orabase	Aftas bucales
Gel de ketoconazol	Dermatitis seborreica
Solución Burow	Otitis externa

Las fórmulas más empleadas en el ámbito hospitalario, además de las expuestas en la Tabla 2, incluyen tratamientos inmunosupresores con tacrólimus, antiepilépticos con carbamacepina, antiinfecciosos con sulfadiazina o vitamínicos con ácido fólico.

Tabla 2. *Formulaciones pediátricas elaboradas en hospital.*

Fórmula	Usos
Enema de hidrato de cloral	Sedante e hipnótico para pruebas diagnósticas
Jarabe de mercaptopurina	Leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide o linfoma no Hodking
Jarabe de ipecacuana	Intoxicaciones por ingestión
Solución de captopril, furosemida o enalapril, suspensión de espironolactona	Hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca

Ética en la investigación pediátrica

Para que la farmacoterapia pediátrica sea segura y efectiva se deben realizar evaluaciones conforme a la edad del paciente, fármacos, dosis y formulaciones [16]. La aprobación de fármacos con indicación en pediatría ha sido siempre inferior que en adultos y la situación empeora conforme la edad del niño es menor, lo que provoca una limitación de tratamientos por no estar suficientemente ensayados en menores de 14 años [5, 17]. La principal consecuencia de esta falta de investigación es que no pueden beneficiarse de tratamientos médicos que podrían aliviar o curar sus patologías. Pero, además se dan otras consecuencias, posibles toxicidades provocadas por errores de dosificación o administración, disminución de la biodisponibilidad o de la seguridad de los fármacos. Se hace imprescindible fomentar la investigación clínica en la población infantil, cumpliendo todos los requisitos éticos y proporcionando la difusión de la información existente. Diversas agencias reguladoras han emitido documentos oficiales para intentar promover la realización de ensayos clínicos en lactantes y niños [5].

Conclusiones

Existe una significativa insuficiencia de especialidades farmacéuticas dirigidas al tratamiento de patologías en pediatría. La formulación magistral supone una valiosa alternativa en el tratamiento de esas enfermedades porque posibilita la adaptación de muchos fármacos a las necesidades específicas e individuales infantiles. De lo que se desprende que es trascendental aumentar la investigación en formulación magistral pediátrica, para así, mejorar y desarrollar las posibilidades que ofrece una herramienta que personaliza y optimiza los tratamientos.

Referencias bibliográficas

1. Fuertes A, Garmendia G, González M, Ibáñez D, Ordieres E, Urriticoechea A. Formulación magistral de medicamentos. 5ª ed. Bilbao: Colegio Oficial de Farmacéuticos de Bizkaia; 2004.
2. Sánchez-Regaña M, Llambí-Mateos F, Salleras-Redonnet M, Iglesias M, Collgros H, Umbert-Millet P. La formulación magistral en la terapéutica dermatológica actual. *Actas Dermosifiliográficas*. 2013;104(9):738-56. doi.org/10.1016/j.ad.2012.03.007
3. Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio. Madrid: Boletín Oficial del Estado; 2015.
4. Amaro L, López-Torres R, Hidalgo T, Recio C, Martín L. Procedimiento de Formulación Magistral. Buenas Prácticas en Farmacia Comunitaria en España; 2017.
5. Callabed J. Fórmulas Magistrales en Pediatría. 2ª ed. Terrassa, Barcelona: Acofarma; 2011.
6. Martínez-Boné E, Coronado M, Martínez-Boné F, Rite I, Mier M, Díaz M. Formulación Magistral en Pediatría. *Vox Paediatrica*. 2012;30-42.

7. Helin-Tanninen M. Extemporaneous oral dosage forms for paediatric patients. *Compounding of pediatric oral formulations*. 1ª ed. Finland: University of Eastern Finland; 2014. p. 15-27.
8. Atkinson A, Huang S, Lertora J, Markey S. *Principles of Clinical Pharmacology*. 3ª ed. Estados Unidos: Elsevier; 2013.
9. Ruiz M, Fernández M. *Fundamentos de Farmacología Básica y Clínica*. 2ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2013.
10. Aulton M, Taylor K. *Aulton's pharmaceutics*. 5ª ed. Edinburgh: Elsevier; 2018.
11. Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 59(6):674–6. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02410.x
12. Bar-Shalom D, Rose K. *Pediatric formulations*. New York: Springer; 2014.
13. Bartelink I, Rademaker C, Schobben A, van den Anker J. Guidelines on pediatrics dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(11):1077-97. doi: 10.2165/00003088-200645110-00003
14. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. *Formulario Nacional*. Madrid: Coedición de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y la Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado; 2019.
15. Villalonga M, Mas A. *Formulación Magistral en Pediatría*. Farmacia Pediátrica Hospitalaria. 1ª ed. Madrid: Elsevier; 2011.
16. Van Riet-Nales DA, Schobben AF, Vromans H, Egberts TC, Rademaker CM. Safe and effective pharmacotherapy in infants and preschool children: importance of formulation aspects. *Arch Dis Child*. 2016;101(7):662-9. doi:10.1136/archdischild-2015-308227
17. Van Riet-Nales DA, Kozarewicz P, Aylward B, de Vries R, Egberts TC, Rademaker CM, Schobben AF. Paediatric Drug development and formulation design-a european perspective. *AAPS PharmSciTech*. 2017;18(2):241-9. doi: 10.1208/s12249-016-0558-3

Herramientas para aumentar el cumplimiento terapéutico

M^a DEL CARMEN MONEDERO PERALES

*Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica,
Universidad de Sevilla, Sevilla, España*

El cumplimiento farmacoterapéutico o adherencia terapéutica, es decir, el grado en que la conducta del paciente coincide con la prescripción médica, influye de forma directa en la eficacia del tratamiento, y es fundamental para la consecución del objetivo terapéutico.

La falta de adherencia terapéutica es un problema de salud que afecta a todo el mundo, especialmente a los ancianos, pacientes polimedicados y pacientes pluripatológicos, en los cuales es más frecuente el olvido de alguna toma, sobredosificaciones o la confusión entre fármacos [1].

Esta falta de adherencia puede llevar a graves problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y a resultados negativos de la medicación (RNM) que podrían derivar en ingresos hospitalarios, los cuales se podrían evitar controlando el cumplimiento del tratamiento.

Además, hay que tener en cuenta que estos ingresos suponen también una gran repercusión económica [2].

El incumplimiento terapéutico depende de multitud de factores, relacionados con características del paciente (edad, sexo, apoyo familiar, cuestiones culturales o religiosas...), el médico (relación médico-paciente, accesibilidad, sistema de atención primaria...), la enfermedad (síntomas, gravedad, duración...) y el propio tratamiento (vía de administración, reacciones adversas, complejidad en el manejo...)

En este sentido, aunque hay muchas maneras de abordar el problema del incumplimiento, se obtienen mejores resultados cuando se centra la atención en los posibles problemas debidos al paciente y teniendo en cuenta los factores implicados, y buscando la mejor intervención posible, pudiendo combinar distintas actuaciones [3].

La adherencia al tratamiento en un paciente se puede determinar mediante cuestionarios que permiten, con preguntas relativamente sencillas, medir el grado de cumplimiento. Algunas de estas cuestiones son: ¿Se olvida de tomar alguna vez la medicación?, ¿Con qué frecuencia olvida tomar sus medicinas?, ¿Toma la medicación a la hora indicada?, Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar su medicación?, Si alguna vez se siente mal, ¿deja de tomar su medicación?, ¿Con qué frecuencia decide no tomar sus medicinas?, ¿Con qué frecuencia se queda sin medicinas?, ¿Con qué frecuencia cambia la dosis de su medicación y la adapta a sus necesidades (por ejemplo, toma más o menos pastillas de las que debería)?, ¿Con qué frecuencia olvida tomar sus medicinas cuando debe tomarlas más de una vez al día?, ¿Con qué frecuencia olvida tomar sus medicinas cuando debe tomarlas una sola vez al día? [4].

Por lo tanto, dado que el incumplimiento farmacoterapéutico es un problema de salud importante debido a sus consecuencias (en España puede alcanzar valores superiores al 60 % en determinadas patologías), es necesario adoptar medidas para facilitar al paciente el cumplimiento y aumentar, por tanto, la adherencia al tratamiento.

En general, las estrategias para mejorar el cumplimiento suelen ir enfocadas a los aspectos más relevantes del incumplimiento, que son: falta de conocimientos y actitudes hacia la enfermedad y la medicación, miedo a los efectos adversos, el olvido de las tomas, falta de un adecuado soporte social, sanitario y familiar, la propia decisión del paciente, etc. [5].

En la actualidad existen distintas herramientas que permiten a los pacientes cumplir con el tratamiento farmacológico de manera sencilla, adaptándose a sus características y circunstancias personales.

APP medicamento accesible plus

“Medicamento Accesible Plus” es una aplicación gratuita, desarrollada de forma conjunta por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Fundación ONCE y Fundación Vodafone España para dispositivos móviles (Android e iOS), que permite acceder a información actualizada sobre los medicamentos, mediante la captura del código de barras del envase, o bien introduciendo el nombre del medicamento o su código nacional.

La información a la que se accede está incluida en la Base de Datos del Conocimiento Sanitario, que pertenece al Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España.

Es un aplicación dirigida a cualquier persona que necesite información sobre medicamentos, aunque está especialmente diseñada para personas que pueden tener dificultades a la hora de manipular el medicamento, como personas con discapacidad visual o personas mayores a la que les puede suponer un esfuerzo la simple lectura del prospecto de un medicamento. Por lo tanto la aplicación garantiza la comprensión de la información independientemente de la diversidad funcional del usuario.

Permite almacenar la información de los medicamentos que el paciente utiliza de manera frecuente para poder tener acceso rápido a los mismos (Sección “Mis medicinas”), se pueden localizar las farmacias

más cercanas al punto donde se encuentra el usuario, permite opciones de búsqueda, asistente para la lectura de informaciones dirigidas a pacientes y otros servicios de interés para los usuarios.

Contiene información de más de 20.000 medicamentos comercializados en España. Proporciona información recogida en el prospecto, y también, sobre intolerancias alimentarias, precauciones en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, posibilidad de dopaje en el deporte, celíacos, usuarios de lentes de contacto, entre otros... que pueden resultar de gran utilidad al usuario [6].

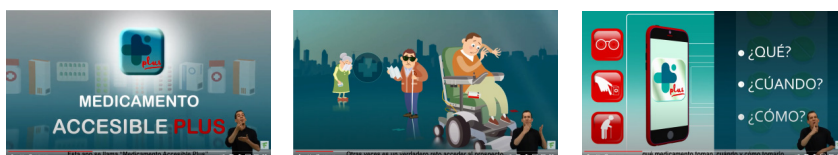


Figura 1. Imágenes de la app “Medicamento Accesible Plus” tomadas de <https://www.youtube.com/watch?v=E5gvH6tIy44>

Aunque esta aplicación permite al usuario obtener información sobre determinados medicamentos, nunca podrá sustituir a la información que aportan los profesionales sanitarios, por lo que en caso de duda, el paciente siempre debe consultar al médico o farmacéutico, o al profesional sanitario correspondiente [7].

Pastilleros

Una manera de organizar la medicación de un paciente es mediante el uso de pastilleros. Son dispositivos que permiten organizar la medicación para un día, una semana o un mes en las distintas tomas del día. Puede hacerlo el propio paciente u otra persona, como cuidadores o familiares, simplemente se requiere tener la pauta posológica de cada medicamento para ir rellenando los distintos compartimentos.

Un paso más serían los pastilleros electrónicos o “inteligentes”, destinados a personas mayores, sobre todo aquellas que olvidan tomar su medicación por diferentes causas, como aquellos que padecen Alzhéi-

mer: “A veces no recuerdo si la he tomado o no. Me olvido de tomar mi medicación”. Es frecuente que los mayores de 75 años tengan más de una patología crónica (diabetes, hipertensión, colesterol, problemas respiratorios o cardíacos...). Si además se ve agravado por el Alzheimer, es habitual que el tratamiento no se siga de forma correcta, provocando problemas de salud que podría evitarse, como los frecuentes ingresos en urgencias derivados del incumplimiento de los tratamientos.

Los pastilleros electrónicos avisan cuándo se deben tomar las pastillas, mientras que los tradicionales son dispositivos, generalmente de plástico, con varios compartimentos que no tienen ningún tipo de alarma, requiere que la persona tenga que acordarse y coja la medicación del compartimento correcto.

El pastillero electrónico permite programar alarmas que avisan al paciente de que le toca tomar la medicación e incluso algunos permiten que sólo se abra el compartimento de esa toma concreta, impidiendo el acceso a los compartimentos que no sean el programado para esa alarma. Este supuesto está especialmente indicado en personas mayores que, por ejemplo, no recuerdan el día de la semana en que están, de esta manera sólo podrán acceder al compartimento que corresponde con ese momento del día y con ese día.

También hay dispositivos más avanzados que disponen de la posibilidad de comunicarse con teléfonos móviles o dispositivos de Telesistencia.

Los cuidadores o familiares pueden ayudar a las personas que lo necesiten a tomar bien sus medicamentos organizando una vez a la semana o al mes las diferentes tomas.

SPD, Sistemas Personalizados de Dosificación

Los Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD) constituyen una de las herramientas que han demostrado mejores resultados en el aumento del cumplimiento terapéutico en los pacientes.

La Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, establece que *“en las oficinas de farmacia, los farmacéuticos, como responsables de la dispensación de medicamentos a los ciudadanos... podrán facilitar sistemas personalizados de dosificación a los pacientes que lo soliciten, en orden a mejorar el cumplimiento terapéutico, en los tratamientos y con las condiciones y requisitos que establezcan las administraciones sanitarias competentes”*.

Es decir, la elaboración de SPD es un servicio que el farmacéutico, bajo su responsabilidad personal, puede ofrecer al paciente [1].

El SPD o Sistema Personalizado de Dosificación es un dispositivo desechable especialmente diseñado para facilitar la toma correcta de los medicamentos en el que el farmacéutico pone toda la medicación sólida que toma el paciente, en el orden posológico prescrito, en un contenedor que identifica mediante colores y pictogramas el día y la toma, así como algunas indicaciones especiales (ayunas, líquidos abundantes, etc.) [8].

Consiste en un blíster multicompartimental, donde cada alveolo corresponde con una toma, abarcando los siete días de la semana y las 4 posibles tomas diarias. Desayuno, almuerzo, cena y noche (antes de acostarse). Hay algunos dispositivos con una toma más si fuera necesario, por ejemplo, para la merienda.

De esta manera el paciente sólo tiene que abrir el blíster en el sitio correspondiente, y ahí tendrá toda la medicación correspondiente a esa toma; reduciendo los errores en las tomas, pudiendo evitar problemas de intoxicación involuntaria, y no es necesario que el paciente conserve ni manipule su medicación para sacarla de su envase original.

Así se consigue una mejora en el cumplimiento terapéutico, un uso de los medicamentos más seguro y más eficiente por parte de los pacientes y una correcta utilización a través de la información que se le da al paciente junto con el SPD.

Son dispositivos de un solo uso, que hay que renovar semanalmente, el paciente recibe su medicación debidamente acondicionada por el farmacéutico, asegurando la máxima calidad y seguridad.

Aunque cualquier paciente puede utilizar este servicio, es evidente que los que más podrían beneficiarse del mismo son pacientes crónicos polimedcados, personas mayores que tienen problemas para organizar sus medicamentos, personas que viven solas en casa, pacientes que dependen de uno o varios cuidadores, pacientes que olvidan las tomas por tener su autonomía reducida, pacientes con pautas de medicación complejas (Sintrom), pacientes incluidos en programas concertados (residencias de mayores): programas específicos concertados con las administraciones sanitarias...

Estos pacientes potenciales beneficiarios del uso del SPD pueden ser detectados por el farmacéutico, el médico, o a veces son los propios pacientes o cuidadores los que lo solicitan por referencias externas.

Es necesaria la firma de la autorización y el consentimiento informado del paciente, documento en el que se exponen las características del servicio, y los compromisos por parte del paciente y del farmacéutico para poder llevarlo a cabo.

Es importante señalar que sólo se pueden acondicionar en este dispositivo formas farmacéuticas sólidas de administración oral (cápsulas, comprimidos, grageas...), quedando excluidos comprimidos y cápsulas para otras vías, comprimidos de disolución oral, dispersables, efervescentes, masticables o sublinguales, formas líquidas como gotas, jarabes o suspensiones, pomadas, aerosoles, inyectables, granulados, liotabs, polvos, sobres, parches transcutáneos, medicamentos que necesitan seguir la cadena de frío o sensibles a la luz solar y medicamentos citotóxicos.

A pesar de ello, en el SPD que contiene la medicación también aparece la información de los medicamentos que tiene que tomar el paciente y que no están incluidos en el blíster, indicando no sólo el nombre del medicamento, sino la vía de administración y la pauta posológica, facilitando de esta forma que el paciente pueda tomar correctamente toda su medicación [9].

Como puede verse, hay muchas herramientas que permiten mejorar la adherencia a la toma de medicamentos por parte del paciente, aumentando así el control de sus patologías. Estas herramientas van desde el pastillero de toda la vida, pastilleros con alarma, SPD con la garantía del farmacéutico, aplicaciones móviles...

Referencias bibliográficas

1. Maestre AB, Gonzalez-Valdivieso M, Arasa J, López-Pintor, E. Estudio de Revisión de las ventajas e inconvenientes de los Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD) y evaluación de su adecuación al perfil del paciente y tipo de farmacia. *FarmaJournal*. 2020;5(1):47–54. doi.org/10.14201/fj2020514754
2. Alonso P, Otero MJ, Maderuelo JA. Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: Incidencia, características y coste. *Farmacia Hospitalaria*. 2002;26(2):77–89.
3. Orueta R, Toledano P, Gómez-Calcerrada RM. Cumplimiento terapéutico. *Medicina de Familia, SEMERGEN*. 2008;34(5):235-43. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-13120945>
4. Pagés-Puigdemont N, Valverde-Merino MI. Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharm*. 2018;59(3):163-72.
5. Márquez-Contreras E, Casado JJ, Márquez-Cabeza JJ. Estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico. *Formación Médica Continua en Atención Primaria*. 2001;8:558-73. doi.org/10.1016/S1134-2072(01)75471-0

6. Portalfarma. Madrid, España. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Apps-Farmaceuticas/medicamento-accesible-plus/Paginas/introduccion-general.aspx> (consultado 15 marzo 2021)
7. Aula de la Farmacia, Madrid, España. Disponible en: <http://www.auladelafarmacia.com/articulo/noticias/%27Medicamento+Accesible+PLUS%27%2C+aplicaci%C3%B3n+gratuita+con+informaci%C3%B3n+sobre+m%C3%A1s+de+20.000+medicamentos/20190605095639002844.html> (consultado 15 marzo 2021)
8. Serra-Prat M, Bartolomé M, Fité B, Agustí C. Eficacia de un sistema personalizado de dosificación (SPD) en la mejoría del cumplimiento terapéutico en ancianos polimedicados. *Atencion Primaria*. 2006;37(9):524–6. doi.org/10.1157/13089090
9. Buenas Prácticas en Farmacia Comunitaria en España. Servicio de elaboración y provisión de Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD). Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2018, Madrid, España. Disponible en <https://www.portalfarma.com/Profesionales/Buenas-practicas-profesionales/Documents/BBPP-14-SPD.pdf> (consultado el 16 de marzo de 2021)

Antibióticos y farmacorresistencia

ROCÍO GONZÁLEZ CRESPO, GUILLERMO TORRADO DURÁN,

M^a ÁNGELES PEÑA FERNÁNDEZ

Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de

Farmacia, Universidad de Alcalá (UAH)

Alcalá de Henares, E-28871 Madrid, España.

Bacterias, antibióticos y resistencias

Desde hace varias décadas existe una gran preocupación por el aumento de la resistencia a los medicamentos antimicrobianos (farmacorresistencia). Se trata de un fenómeno natural por el cual un microorganismo, bacteria, virus, hongo o parásito, deja de ser sensible a un antibacteriano, antiviral, antimicótico o antiparasitario. Esta complicación se acelera por emplear inadecuadamente dichos medicamentos, por administrarlos sin prescripción médica o por incumplir la pauta posológica por la que se establece el régimen de distribución de las dosis, el horario de las tomas y la duración de los tratamientos [1]. Se estima que más del 85 % del consumo de anti-

bióticos es extrahospitalario en casos donde no se requieren por tratarse de infecciones víricas, y aproximadamente el 60 % de los niños menores de 4 años están expuestos a antibióticos al menos una vez al año. La resistencia a antibióticos es más probable que ocurra si éstos se administran de forma intermitente o a dosis por debajo de las terapéuticas, lo que conduce a una disminución en su eficacia haciendo que los tratamientos sean cada vez más difíciles e incluso imposibles en determinadas ocasiones [2-4], además de prolongar las estancias hospitalarias, incrementar los costes médicos y elevar la mortalidad de los pacientes. Los antibióticos son medicamentos que requieren prescripción médica, sin embargo, existe un elevado porcentaje (20 %) demandados en farmacia comunitaria mediante prescripción inapropiada: prescripciones orales/telefónicas y peticiones de pacientes por insuficiente cantidad de antibiótico [5]. Por todo ello, resulta fundamental desarrollar estrategias que ayuden a reducir la aparición y propagación de dichas resistencias. La Organización Mundial de la Salud ha atribuido la resistencia de los fármacos antimicrobianos como una de las grandes amenazas para la salud mundial [6], y recomienda promover la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos, mejorar los fármacos existentes en el mercado y concienciar a la población sobre un uso adecuado [7]. En el presente trabajo se aborda un análisis sobre la resistencia a los principales fármacos antibacterianos de múltiples bacterias consideradas muy peligrosas por su importante repercusión en la salud humana (Tabla 1) [7-10]. A modo ilustrativo, el 30 % de las cepas de estafilococos son resistentes a oxitetraciclina, un tercio de las cepas de *Streptococo pneumoniae* son resistentes a penicilina, y el 60 % de las cepas de *Escherichia coli*, son resistentes a la ampicilina.

Tabla 1. Bacterias resistentes y antibióticos.

BACTERIA RESISTENTE	ANTIBIÓTI-COS	MECANISMOS DE RESISTENCIA
PRIORIDAD 1: CRÍTICA		
<i>Acitenobacter baumannii</i>	Carbapenémicos	Producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE).
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenémicos Aminoglucósidos	Producción de BLEE, alteración de la pared celular, sobreexpresión de bombas de expulsión activas.
PRIORIDAD 2: ELEVADA		
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomicina	Producción de enzimas que modifican los aminoglucósidos confiriéndoles un alto nivel de resistencia.
<i>Staphylococcus aureus</i>	Meticilina Vancomicina Oxiciclina	Alteración genética en el ADN bacteriano que lo hace resistente a la administración de estos antibióticos [11].
<i>Helicobacter pylori</i>	Claritromicina	Mutación bacteriana que modifica la conformación del sitio de unión del antibiótico y, por tanto, una disminución en la fijación [12].
<i>Campylobacter spp. Salmonella</i>	Fluoroquinolonas	Producción de proteínas citoplasmáticas que impiden la unión antibiótico-ribosoma, alteraciones en la permeabilidad celular y expresión de mecanismos de eliminación activa [13].
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Cefalosporinas Fluoroquinolonas	Producción de BLEE y de proteínas citoplasmáticas que impiden la unión antibiótico-ribosoma.
PRIORIDAD 3: MEDIA		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenza</i>	Penicilinas	Producción de BLEE y de proteínas citoplasmáticas que impiden la unión antibiótico- ribosoma.

BACTERIA RESISTENTE	ANTIBIÓTI-COS	MECANISMOS DE RESISTENCIA
<i>Shigella spp.</i>	Fluoroquino-lonas	Acetilación del antibiótico, modifica-ción de receptores.
<i>Escherichia coli</i>	Fluoroquino-lonas Trimetor-pim-sulfame-toxazol Amoxicilina Ampicilina	Producción de BLEE, alteración genética en el ADN bacteriano.
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Betalactámicos Fluoroquino-lonas	Producción de BLEE, modificación de receptores.

Son múltiples las patologías afectadas por estas resistencias antimicrobianas, al mismo tiempo ponen en peligro avances médicos, como los trasplantes de órganos, el remplazo de articulaciones o terapias contra el cáncer. Algunas de las situaciones, que están generando una gran preocupación debido a la dificultad e incluso imposibilidad de tratamiento, se describen a continuación [3].

Neumonía

Infecciones respiratorias agudas como la neumonía son una de las primeras causas de prescripción antibiótica en pacientes hospitalizados. El riesgo de neumonía es mayor en pacientes con enfermedades cardíacas y/o respiratorias crónicas, renales, hepáticas o en diabéticos, lo que conlleva elevadas tasas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo [14]. Las principales bacterias responsables son *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* [15].

Cistitis

La cistitis es una infección bacteriana del tracto urinario muy común en las mujeres, aproximadamente el 25-35 % de edades entre 20 a 40 años presenta algún episodio durante su vida [16]. En función de su localización anatómica se puede clasificar en alta (uréter, sistema colector o parénquima) o baja (uretra o vejiga). El microorganismo implicado en las infecciones urinarias es, con frecuencia, *Escherichia coli*, que respondía fácilmente a tratamientos orales [17], sin embargo, en las oficinas de farmacia, se viene observando pacientes con cistitis recurrentes, que no responden a esos tratamientos, siendo necesaria la elaboración de tratamientos individualizados con mayor dificultad de administración para el afectado y costes adicionales.

Cuidados intensivos neonatales

El servicio de cuidados intensivos neonatal constituye un área de gran atención en los hospitales al tratarse de pacientes con elevados factores de riesgo como bajo peso al nacer, inmunosupresión, asistencia respiratoria mecánica, cateterismo o alimentación parenteral. Son especialmente vulnerables a infecciones hospitalarias que, en muchas ocasiones, son difíciles o imposibles de tratar, debido a los microorganismos causantes, *Escherichia coli*, *Enterobacteriaceae* o *Klebsiella pneumoniae* [18].

Pacientes oncológicos, trasplante de órganos y otras terapias avanzadas

Estos pacientes presentan un riesgo muy elevado de desarrollar infecciones por estar expuestos a múltiples factores de riesgo, tratamientos invasivos, cirugías, radioterapia o quimioterapia [19]. Los principales factores de riesgo son shock séptico, aparición de una

segunda infección, sonda vesical, cateterismo, absceso, ventilación mecánica o hemotransfusión, entre otras. En consecuencia, la multiresistencia a los antimicrobianos conlleva un riesgo muy elevado para su salud; se estima que, aproximadamente el 50 % de pacientes con tumores en órganos sólidos, tienen como causa primaria de muerte una infección [20]. Las bacterias implicadas son, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* [21].

Infecciones postoperatorias

Las infecciones postoperatorias son de origen multifactorial. Se caracterizan por la diversidad de localizaciones, siendo las más frecuentes, infecciones del tracto respiratorio o urinario y bacteriemias de catéter vascular [22]. Así como, por la gran variedad de microorganismos que las generan, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* [23]. El uso de antibióticos en profilaxis ha permitido progresar en una gran variedad de técnicas complejas y de implantes protésicos, ya que, se reducen aún más las complicaciones infecciosas postoperatorias [24]. De modo que, la resistencia a los antibióticos podría generar grandes problemas en la prevención de dichos contagios.

Conclusiones

El uso excesivo o inadecuado de antibióticos es la causa más importante del desarrollo de resistencias bacterianas. Actualmente, la resistencia a los antimicrobianos es una de las mayores amenazas para la salud pública mundial, que socava nuestra capacidad para tratar enfermedades infecciosas y muchos otros avances en el ámbito de la medicina. Es fundamental promover el uso racional de los medicamentos antimicrobianos, en caso contrario, las infecciones podrían llegar a ser mortales y se facilitará la diseminación de gérmenes resistentes [25].

En 2015, la Asamblea Mundial de la Salud aprobó un plan de acción sobre la resistencia a los antimicrobianos para garantizar, mientras sea posible, la continuidad de la prevención y el tratamiento satisfactorio de las enfermedades infecciosas con medicamentos eficaces, seguros y de calidad, que se usen de modo responsable y que sean accesibles a todas las personas que los necesiten. Se propone:

- Mejorar la sensibilización y conocimientos sobre la resistencia a los antimicrobianos.
- Reforzar la vigilancia e investigación.
- Reducir la incidencia de las infecciones.
- Optimizar el uso de medicamentos antimicrobianos.
- Asegurar inversiones en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos con nuevos medicamentos, medios de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones.

En consecuencia, los profesionales sanitarios desde los servicios de atención primaria y las oficinas de farmacia comunitaria tienen un papel de gran relevancia a nivel asistencial para promover, concienciar e informar sobre el uso óptimo de los antimicrobianos y evitar la aparición de resistencias [26]. Desde 2016, España ha registrado una bajada del 7,4 % en el consumo de antibióticos con prescripción médica en el sector comunitario y del 0,2 % en hospitales. En medicamentos veterinarios, la reducción de las ventas de antibióticos ha supuesto un 32,4 % [27, 28]. A continuación, se detallan algunas de sus actuaciones considerando un diagnóstico clínico adecuado, en base a la historia clínica, consumo habitual de medicamentos y hábitos personales:

- **Dispensar antibióticos solo cuando se necesitan** según las directrices vigentes. Es decir, el paciente que recurre a la farmacia debe presentar una receta válida prescrita por un profesional sanitario certificado en la que se revele el medicamento y sus indicaciones (duración y posología). En la **prescripción** del antibiótico hay que tener en cuenta medidas que aumenten la eficacia del tra-

tamiento como, por ejemplo, la administración de un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol) dos días antes de comenzar con tratamientos programados (*Helicobacter pylori*) ya que el pH del estómago inactiva a los betalactámicos y macrólidos [29]. Es fundamental informar al paciente de la importancia de completar el tratamiento.

- **Explicar correctamente cómo se debe tomar el antibiótico**, poniendo énfasis en la definición de resistencia y los riesgos que comporta el abuso de esta medicación.
- Recordar al paciente las medidas de **prevención de las diversas infecciones**, vacunas, lavado de manos, medidas de seguridad en las relaciones sexuales.
- **Evaluar la necesidad** de consumir el antibiótico teniendo en cuenta el balance beneficio (eficacia, recuperación rápida) riesgo (resistencia, efectos adversos). Los resfriados o gripes son causadas por virus, por lo que un antibiótico no sería activo.
- Recomendar el uso de **probióticos** asociados a la toma de antibióticos para evitar posibles alteraciones intestinales, o bien, frente a infecciones del aparato genital femenino. Los antibióticos pueden provocar disbiosis en la microbiota, que conlleva la aparición de daño intestinal, irritación o diarreas. Un antibiótico típico que produce diarrea asociada a antibióticos es la amoxicilina-clavulánico, seguido de ampicilina o de cefalosporina. *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus* o *Salmonella entérica*, son las bacterias que típicamente se asocian a la aparición de estas diarreas. Los lactobacilos son los microorganismos probióticos que se usan con mayor frecuencia para reestablecer la microbiota vaginal, en infecciones por *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Cándida albicans* o *Trichomonas vaginalis*.

Referencias bibliográficas

1. Fariña N. Resistencia bacteriana: un problema de salud pública mundial de difícil solución. *Mem Inst Investig Cienc Salud* [Internet]. Apr 2016 [consultado 2021 May 01]; 14(1):04-05. doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(01)04-005.
2. Salazar HD, Cisneros ME. Resistencia a los antimicrobianos de agentes causales de las principales infecciones nosocomiales. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54(4):462-71.
3. World Health Organization WHO: Antimicrobial resistance. Global report on surveillance. Paris, Apr 2014. Disponible en: <https://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>.
4. Cires M. La resistencia a los antimicrobianos, un problema mundial. *Rev Cubana Med Gen Integr* [Internet]. 2002;18(2):165-8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252002000200012&script=sci_arttext&tlng=en.
5. Carbajal, JA, Cantalapiedra F, Eguilleor A, Gutiérrez P, Amador N, Molinero. Perfil de las solicitudes de antibióticos en farmacia comunitaria con receta privada y prescripción irregular. *Semergen*. 2020;46(3):194-201. doi.org/10.1016/j.semerg.2019.10.003.
6. Infectious Diseases Society of America (IDSA), Spellberg B, Blaser M, Guidos RJ, Boucher HW, Bradley JS, Eisenstein BI, Gerding D, Lynfield R, Reller LB, Rex J, Schwartz D, Septimus E, Tenover FC, Gilbert DN. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):397-428. doi.org/10.1093/cid/cir153.
7. Quiñones D. Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque “Una salud”. *Rev Cubana Med Trop* [Internet]. Dic 2017 [consultado 2021 May 02]; 69(3):1-17. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602017000300009&tlng=es.

8. Olaechea PM, Insausti J, Blanco A Luque P. Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales. *Med Intensiva*. 2010;34(4):256-67. doi.org/10.1016/j.medin.2009.11.013.
9. Frieden T. Center for Disease Control and Prevention: Antibiotic resistant threats in the United States, 2013. Atlanta, abril 23, 2013
10. Betrán A, Lavilla MJ, Cebollada R, Calderón JM, Torres L. Evolution of antibiotic resistance of *Escherichia coli* in nosocomial urinary tract infections in Primary and Hospital Care in Huesca. *Rev Clin Med Fam*. 2020;13(3):198-202. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2020000300198&lng=es&tlng=es.
11. Gil D M. *Staphylococcus aureus*: Microbiología y aspectos moleculares de la Resistencia a metilina. *Rev Chil Infectol*. 2000;17(2):145-52. doi.org/10.4067/S0716-1018200000200010.
12. Mégraud F, Corti R. Resistencia bacteriana del *Helicobacter pylori* en el mundo en el año 2009. *Acta Gastroenterol Latinoam* [Internet]. Diciembre 2009 [consultado 2021 6 Agosto]; 39(4):282-290. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199317368014>.
13. Miró E, Vergés C, García I, Mirelis B, Navarro F, Coll P, Prats G, Martínez-Martínez L. Resistance to quinolones and beta-lactams in *Salmonella enterica* due to mutations in topoisomerase-encoding genes, altered cell permeability and expression of an active efflux system. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22(4):204-11. doi.org/10.1016/s0213-005x(04)73067-0.
14. Lopardo G, Basombrío A, Clara L, Dese J, De Vedia L, Di Libero E, Gañete M, Lopez MJ, Mykietiuik A, Nemirovsky C, Osuna C, Pensotti C, Scapellato P. Neumonía adquirida de la comunidad en adultos. Recomendaciones sobre su atención. *Medicina*. 2015;75(4):245-57.
15. Rodríguez ZR, Hernández M. Community-acquired pneumonia: clinic-epidemiological characterization. *Rev Med Electrón*. [Internet]. Jun 2012 [consultado 2021 May 03]; 34(3):281-296. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242012000300003&lng=es.

16. Bertoni G, Pessacq P, Guerrini MG, Calmaggi A, Barberis F, Jorge L, Bonvehi P, Temporiti E, Herrera F, Obed M, Alcorta B, Farías J, Mykietiuk A. Etiología y resistencia a antimicrobianos de la infección no complicada del tracto urinario. *Medicina*. 2017;77(4):304-8. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802017000400009&lng=es&tlng=es.
17. Jiménez JP, Carballo KD, Chacón NK. Management of the urinary tract infections. *Rev costarric*. [Internet]. Jun 2017 [consultado 2021 May 03]; 26(1):1-10. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-14292017000100001&lng=en.
18. Manet LR, Poveda A, Rivero V, Ropero E. Infección hospitalaria en recién nacidos ingresados en un servicio de cuidados intensivos neonatales. *MEDISAN*. 2010;14(4):483-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192010000400009&lng=es.
19. Bonilla AP, Chávez WO, Hernández RA, Ramón NA. Estrategias de prevención y control de las infecciones en pacientes oncológicos. *Medundab*. 2019;22(3):356-68. doi.org/10.29375/01237047.3376.
20. Zembower TR. Epidemiology of infections in cancer patients. *Cancer Treat Res*. 2014;161:43-89. doi: 10.1007/978-3-319-04220-6_2.
21. Maldonado MS. Infecciones en el paciente oncológico. *Rev Esp Pediatr*. 2013;69(3):140-54.
22. Pujol M, Limón E. General epidemiology of nosocomial infections. Surveillance systems and programs. *Enferm Infecc Microbiol*. 2013;31(2):108-13. doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.001.
23. Zurita JP. Complicaciones de pacientes con infecciones postquirúrgicas con patógenos resistentes a los antibióticos [Tesis Doctoral]. Guayaquil: Universidad de Guayaquil; 2019. 63 p.
24. Rodríguez Z, Fernández O, Ochoa G, Romero LI. Some considerations about postoperative infections. *Revista Cubana de Cirugía*. 2017;56(2):46-58.

25. Angles E. Uso racional de antimicrobianos y resistencia bacteriana: ¿hacia dónde vamos?. *Rev Med Hered* [Internet]. Ene 2018 [consultado 2021 May 05]; 29(1):3-4. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1018-130X2018000100001&script=sci_arttext.
26. González J, Maguiña C, González FM. La resistencia a los antibióticos: un problema muy serio. *Acta méd. Peru* [Internet]. Abr 2019 [consultado 2021 May 02]; 36(2):145-51. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172019000200011&lng=es.
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: 2019 [consultado 2021 May 10]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2019/docs/NI-AEMPS-12-2019-consumo-total-antibioticos.pdf?x12095>.
28. Consumo Antibióticos Sector Comunitario por Comunidades Autónomas [Internet]. PRAN [consultado 2021 May 10]. Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/consumos-antibioticos-sector-comunitario-por-comunidades-autonomas>.
29. Gisbert J, Torrado G, Torrado S, Olivares D, Pajares JM. Clinical Trial Evaluating Amoxicillin and Clarithromycin Hydrogels (Chitosan-polyacrylic Acid Polyionic Complex) for *H. pylori* Eradication. *J Clin Gastroentero*. 2006;40(7):618-22.

Recomendaciones básicas sobre la administración de comprimidos orales

AMPARO NÁCHER^{1,2}, RAQUEL TALÉNS-VISCONTI¹

1 Departamento de Farmacia

y Tecnología Farmacéutica y Parasitología.

Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia. Valencia., España.

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

Introducción

La vía oral es, sin duda, la más utilizada para administrar fármacos. Las formas farmacéuticas orales suelen emplearse con el objetivo de lograr efectos sistémicos gracias a la absorción del fármaco a través de los distintos epitelios y mucosas del aparato digestivo.

La cantidad y velocidad a la que un fármaco es liberado de la forma farmacéutica se absorbe y llega a estar disponible en la circulación sis-

témica condiciona la manifestación de los efectos terapéutico. Por ello, los fármacos se pueden formular en distintas formas orales sólidas para atender las diferentes necesidades terapéuticas. En ocasiones, serán capaces de disolverse instantáneamente en la cavidad bucal, sin necesidad de tomar agua ni tragar la forma entera, lo que permitirá iniciar rápidamente su absorción y efecto terapéutico. En otras, por ejemplo, se busca conseguir una liberación selectiva en un lugar específico del tracto gastrointestinal, o incluso se persigue mejorar la deglución de la forma farmacéutica.

En comparación con otras vías de administración de medicamentos, la oral es la más sencilla, la más cómoda y la más segura. No obstante, también tiene inconvenientes, tales como el comienzo relativamente lento de la acción farmacológica, la posibilidad de absorción irregular y la destrucción de determinados medicamentos por las enzimas y secreciones del aparato digestivo. Por ejemplo, la acción del jugo gástrico inactiva los preparados de insulina, anulando su efecto terapéutico. Es necesario subrayar algunas características específicas relacionadas con la absorción de los fármacos en el aparato digestivo. Las modificaciones de solubilidad del fármaco pueden dar lugar a reacciones con otras sustancias presentes en el tracto gastrointestinal, como sucede con la interferencia en la absorción de la tetraciclina por la formación de complejos insolubles con el calcio que pueda hallarse presente en los alimentos o en los aditivos de las formulaciones, lo que podría reducir el efecto farmacológico. El tiempo de vaciamiento gástrico es un factor importante para que la absorción intestinal de un fármaco sea efectiva. Un vaciamiento lento puede ser muy nocivo para los fármacos que se inactivan por la acción del jugo gástrico o puede retrasar la absorción de los fármacos que se absorben con mayor eficacia en el intestino. Además, como el pH ambiental puede influir en la ionización y liposolubilidad de los fármacos, los cambios del pH que tienen lugar en el aparato digestivo, desde alrededor de 1 en el estómago a aproximadamente 7 u 8

en el intestino grueso, son importantes tanto para la magnitud como para el lugar donde se absorbe cada fármaco.

Con objeto de vencer las limitaciones enunciadas se han comercializado diferentes tipos de formas farmacéuticas. Entre las presentaciones farmacológicas orales más populares destacan los comprimidos [1]. Los comprimidos se preparan por compresión y contienen fármacos y excipientes que se incluyen por sus funciones específicas, tales como disgregantes que provocan la separación del comprimido en gránulos y partículas de polvo en el aparato digestivo, facilitando así su disolución y la absorción del fármaco. A menudo, los comprimidos están recubiertos, bien para defenderlos de los factores ambientales y aumentar su estabilidad, bien para enmascarar su sabor desagradable o para protegerlos del medio ácido del estómago (recubrimiento entérico). Cada vez más se recurre al uso de productos modificadores de la liberación de los contenidos de los comprimidos, tales como los sistemas de disolución rápida y las formulaciones de liberación modificada. Los beneficios de los comprimidos de liberación rápida, como son los bucodispersables, implican el inicio del efecto terapéutico en un tiempo menor que el requerido para un comprimido convencional. ya que se disuelven rápidamente en la saliva (de 1 a 3 minutos), permitiendo que los principios activos estén inmediatamente disponibles para ser absorbidos, incluso antes de llegar al estómago, a través de las mucosas bucal, faríngea y esofágica, y la rápida instauración del efecto terapéutico. A modo de ejemplo, se exponen en la siguiente Tabla 1 las diferentes velocidades de disgregación y tiempo necesario para alcanzar el efecto antihipertensivo cuando se utiliza maleato de enalapril en forma de comprimidos bucodispersables o convencionales [2].

Tabla 1. *Comparación de las velocidades de disgregación y tiempo requerido para manifestarse el efecto terapéutico tras la administración de un comprimido bucodispersable o convencional de maleato de enalapril.*

Forma farmacéutica	Maleato de enalapril bucodispersable	Maleato de enalapril convencional
Velocidad de disgregación	7 segundos	10-15 minutos
Tiempo en producirse el efecto terapéutico	1 h	4 h

Entre las ventajas de los comprimidos de liberación modificada, fenómeno que se logra por ejemplo con el uso de membranas de recubrimiento, destacan la menor frecuencia de efectos secundarios relacionados con el fármaco y el mantenimiento de concentraciones plasmáticas estables durante periodos prolongados. Estos factores son importantes cuando se administran medicamentos para tratar enfermedades crónicas, reduciendo el número de administraciones diarias, o cuando se precisan concentraciones constantes para conseguir una eficacia óptima, como sucede con el tratamiento de la angina de pecho o de la hipertensión.

La introducción en el mercado de estas formas farmacéuticas permite a la población obtener enormes beneficios en cuanto al alivio o prevención de enfermedades, mejorando el estado de salud de las personas enfermas o modificando estados fisiológicos, pero estos efectos se pierden si no se saben utilizar y administrar correctamente. A continuación, se describe brevemente diferentes tipos de comprimidos orales [1, 3] y recomendaciones a tener en cuenta al proceder a su administración.

Tipos de comprimidos y recomendaciones de uso

Comprimido convencional o no recubierto



- Suelen ser los más habituales. Se deben tragar con medio vaso de agua.
- Comprobar si tienen ranura o no. Si están ranurados se pueden partir para adaptar la dosis.

Comprimido masticable



- Destinado a ser fragmentado con los dientes y posteriormente tragado.
- Normalmente se utiliza para tratamientos de personas con problemas de deglución de comprimidos enteros, como pueden ser niños o ancianos.
- Limitaciones en pacientes con problemas dentales.

Comprimido multicapa



- Se componen de dos o tres capas que incorporan distintos principios activos.
- Se suelen utilizar normalmente para sustancias que presentan incompatibilidad química o física, o bien si se desea administrar diferentes principios activos con distintas velocidades de liberación en la misma formulación.
- Salvo que así lo indique en el prospecto no se deben partir ni triturar.

Comprimido sublingual



- Se mantienen debajo de la lengua, sin tragar, hasta la completa absorción del fármaco.
- Se utiliza esta vía porque la absorción del principio activo es más rápida o en algunos casos porque el principio activo se absorbe mal por vía oral o se degrada en el intestino.

Comprimido recubierto



- Se encuentran recubiertos por azúcar o una fina película polimérica que permite, generalmente, enmascarar un sabor, olor o disminuir la irritación gástrica.
- Este tipo de comprimido no se debe partir ni triturar.

Comprimido efervescente, soluble y dispersable



- El comprimido se debe disolver por completo en medio vaso de agua antes de su administración.
- Tienen una mayor velocidad de absorción para algunos principios activos.

Comprimido buco u orodispersable



- Comprimidos no recubiertos, que al colocarlos en la boca se dispersan rápidamente, en menos de 3 minutos, al contactar con la saliva antes de ser tragados.
- Dentro de este grupo encontramos los comprimidos liofilizados o comprimidos convencionales con superdisgregantes.
- No están indicados en pacientes que sufren falta de salivación o síndrome de Sjögren, xerostomía y pacientes en tratamiento con fármacos anticolinérgicos.
- Su administración requiere especial atención. El procedimiento se describe brevemente:

Para la extracción del envase se deberán seguir instrucciones indicadas en la Figura 1 [4]:

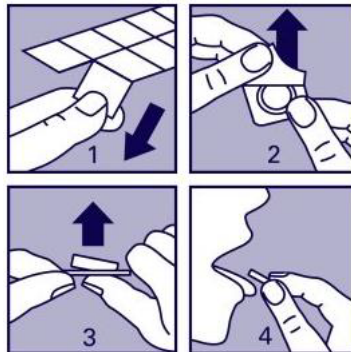


Figura 1. Procedimiento a seguir para la correcta administración de un comprimido bucodispersable.

1. No extraer los comprimidos presionando sobre ellos, como se hace habitualmente con los convencionales.

2. Abrir la celdilla que contiene cada comprimido, tirando con suavidad de la lengüeta dispuesta para ello.

3. Extraer el comprimido bucodispersable con los dedos secos, sin presionarlo

4. Depositarlo en la lengua, donde se disolverá, casi instantáneamente, en presencia de saliva.

El comprimido también puede tragarse entero con un vaso de agua.

Comprimido para chupar



- Se deben chupar en la cavidad bucal hasta su completa disolución. Su acción suele ser local (boca o garganta), en algunos casos pueden desarrollar efectos sistémicos, aunque no es algo habitual.

Comprimido de liberación modificada



- Se han diseñado de tal forma que se ha modificado el lugar o la velocidad a la que es liberado el fármaco.
- Por ello es importante recordar que estos tipos de comprimidos no se deben partir ni triturar.

Comprimido gastrorresistente



- El objetivo es que resistan los jugos gástricos y el fármaco se libere y absorba en la zona intestinal. El motivo puede ser porque producen lesiones gástricas o por descomponerse el fármaco con los jugos gástricos.
- Estos comprimidos no se deben partir ni triturar.

Recomendaciones de almacenamiento de los comprimidos

En determinadas situaciones, la conservación de los comprimidos condiciona su efectividad. No es recomendable ubicar el botiquín en el cuarto de baño, mejor en un ambiente seco y fresco. Tampoco se recomienda guardar en la cocina, pues el calor puede acelerar una posible degradación de los activos que contiene el comprimido.

En general, las condiciones ideales de almacenamiento serán:

- Lugar con una temperatura no superior a 22 °C ni inferior a 15°C
- Humedad menor del 85%
- No exponer directamente a la luz solar

Referencias bibliográficas

- I. Sayalero Marinero ML, Maderuelo Martín C. Formas sólidas orales de liberación inmediata. En: Martínez Pacheco R. Tratado de Tecnología Farmacéutica, Vol III.: Formas de dosificación. Madrid: Síntesis; 2016. p. 65-100.

2. Tawfeek HM, Faisal W, Soliman GM. Enalapril maleate orally disintegrating tablets: tableting and in vivo evaluation in hypertensive rats. *PharmDev Technol.* 2018;23(5):496-503. doi: 10.1080/10837450.2017.1329318.
3. Real Farmacopea Española. Formas farmacéuticas: comprimidos. 5ª Edición. <https://extranet.boe.es/index.php?referer=/farmacopea/index.php>
4. Base de datos CIMA, AEMPS, <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

Administración de probióticos en el tratamiento de afecciones cutáneas

M^a ENCARNACIÓN MORALES HERNÁNDEZ, ELENA ORTEGA MARTÍNEZ, M^a ADOLFINA RUIZ MARTÍNEZ
*Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica.
Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.*

Introducción

El concepto de microbiota surgió en 1880 de la mano de Theodor Escherich [1], sin embargo, no fue hasta el año 2000, que dicho concepto despertó interés en ámbitos como el alimentario, farmacéutico o dermocosmético. Centrándonos en este último, podemos considerar que la microbiota que encontramos en la superficie cutánea es el conjunto de microorganismos vivos colonizadores de la piel y las mucosas [2], los cuales establecen una relación simbiótica beneficiosa para ambas

especies, generalmente de tipo mutualista; aunque en determinadas circunstancias puede ser perjudicial, estableciéndose una simbiosis parasitaria.

En este sentido, debemos considerar que la piel es la capa más extensa y externa del organismo [3, 4]; por tanto, la más susceptible a la colonización. Sin embargo, presenta unas condiciones hostiles de sequedad, pH ácido y péptidos antimicrobianos [2] limitando el número de microorganismos que son capaces de colonizarla. La función de esta microbiota natural es reforzar la actividad inmunitaria, y lo hace mediante la producción de péptidos antimicrobianos, modulando la respuesta inflamatoria y activando diferentes vías de señalización [5].

Es importante, en consecuencia, contribuir al mantenimiento de este equilibrio. Esto se consigue a través del conocimiento de esta microbiota lo que permite establecer su influencia en la salud del huésped, siendo un factor importante en el padecimiento de múltiples enfermedades relacionadas con la piel. De ahí, que el objetivo fundamental de este artículo sea el estudio de la microbiota cutánea y su contribución al mantenimiento de la homeostasis epidérmica, así como la posibilidad de utilizarlas en el tratamiento de diversas afecciones dermatológicas.

Papel de la microbiota cutánea en la homeostasis epidérmica

La piel alberga un gran número de microorganismos tanto en su superficie como en las glándulas sebáceas y los folículos capilares. De hecho, la microbiota cutánea es transmitida desde la madre a la piel del feto en el momento del nacimiento, este proceso de colonización es esencial para establecer tolerancia inmunitaria a los microorganismos comensales. Si se trata de un parto vaginal, la microbiota cutánea es similar a la de la vagina de la madre, *Lactobacillus* y *Prevotella*, mientras

que en partos por cesárea, predominan *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, y *Propionibacterium* [3], un ecosistema bacteriano más similar al de la piel. Sin embargo, la microbiota no es constante en todas las etapas de la vida, sino que va modificándose, varía según la edad, el sexo y la zona [3], siendo muy similar entre individuos del mismo sexo y edad [6, 7].

Al-Ghazzewi y Tester comprobaron que durante la infancia predominaban *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacteroidetes* y *Proteobacterias* [8], una microbiota muy similar a la del adulto. Durante la pubertad, el incremento de la producción de sebo mediado por el desarrollo hormonal conlleva un aumento de bacterias lipófilas de los géneros *Corynebacterium* y *Propionibacterium*, predominando *Propionibacterium acnes* [8, 10]. En la población adulta un 95 % de los microorganismos presentes son bacterias, *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium* mientras que el 5 % restante son hongos del género *Malassezia* [2].

Además, existen otros factores que también van a modificar la composición y el número de microorganismos del ecosistema cutáneo. Debemos distinguir entre factores de comportamiento, uso de cosméticos, tabaco, determinada medicación (antibióticos), excesiva higiene y factores ambientales, tales como temperatura, exposición a radiación UV o humedad [11, 12]. Estos factores que pueden originar alteraciones dañinas de la microbiota, rompiendo la homeostasis del ecosistema cutáneo, esto es, provocando una situación de disbiosis. De hecho, se ha comprobado que la disbiosis de la microbiota cutánea está relacionada con algunas patologías dermatológicas como acné, psoriasis o dermatitis atópica; constituyendo el uso de probióticos una de las formas de tratamiento y prevención de estas afectaciones más prometedoras [11, 13], tanto por vía oral como tópica.

Administración oral de probióticos con acción sobre la piel

Son numerosos los estudios que han puesto de manifiesto los efectos beneficiosos de los probióticos en la salud de la piel cuando son administrados por vía oral, por ejemplo, en afecciones alérgicas e inflamatorias, efectos protectores frente a la radiación UV, tratamiento del acné o, incluso, acción anticáspa.

Afecciones alérgicas e inflamatorias

Lactobacillus rhamnosus GG (LGG), una bacteria Gram + que coloniza principalmente el intestino, ha demostrado su eficacia y seguridad ante alergias alimentarias e inflamatorias, como es la dermatitis atópica (AD) [14-16]. La AD es una afección inflamatoria crónica de la piel caracterizada por lesiones eritematosas y pruriginosas [17]. El desarrollo de esta patología se debe a la disfunción de la piel como principal barrera, además de la alteración del sistema inmune, incluida la activación de la respuesta inmune tipo 2 [18, 19]. Los resultados obtenidos por Kalliomäki y colaboradores son debidos al aumento de la IL-10 y el TFG- β , citoquinas antiinflamatorias cruciales en la prevención y tratamiento de alergias.

Efecto protector frente a radiación UV

La radiación UV es capaz de producir alteraciones en nuestra piel, incluido en el sistema inmune cutáneo[20]. Se ha comprobado que el *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 (La1) puede reestablecer la homeostasis del sistema inmune cutáneo después de la exposición a la radiación UV a través de la estimulación de las células epiteliales, lo que podría suponer una nueva estrategia de fotoprotección [20-22].

También se han observado efectos hidratantes y antienvjecimiento de *L. plantarum* probablemente debidos a que interviene en la expresión de algunos genes y el control de vías de señalización tras ser absorbido a nivel intestinal [23].

Tratamiento del acné

El *acné vulgaris* es una de las patologías dermatológicas con mayor prevalencia, sobre todo, en la población adolescente. Una de las estrategias para el tratamiento de esta patología es la administración de antibióticos, tetraciclinas, que ejercen una acción bacteriostática contra el *Propionibacterium acnes* [24]. La administración conjunta de antibióticos y probióticos es bastante común, con el objetivo de disminuir los efectos adversos de los primeros. En concreto, se ha podido comprobar que la administración conjunta de minocycline y los microorganismos *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subespecies *bulgaricus* y *Bifidobacterium bifidum* no solo disminuyen los efectos colaterales de los antibióticos, sino que también ejercen un efecto sinérgico gracias a las propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras de los mismos.

Microorganismos probióticos administrados por vía tópica

No todos los microorganismos van a poder ser aplicados por vía tópica ya que este tipo de administración depende de su capacidad de adhesión a la queratina, siendo este el primer requisito para su posterior colonización [25]. Debido a la ausencia de estudios relacionados con la adhesión a la piel se han desarrollado otro tipo de estrategias, como el empleo de formas probióticas semiactivas o no replicativas que sean capaces de mantener la actividad comparable a la de las formas vivas, según proponen algunos científicos [20]. Estas alternativas resultan muy interesantes para el diseño de formulaciones tópicas, como estudiaremos a continuación.

Agentes hidratantes

La piel sensible es resultado de una hiperreactividad cutánea sujeta a factores ambientales. Se caracteriza por una reacción exacerbada cuando la piel entra en contacto con jabones, cremas o, incluso, con los cambios de clima. Esta condición se debe a un deterioro de la barrera de la piel además de una alteración del sistema nervioso [26] (Berardesca et al., 2013).

Bifidobacterium longum lisado aplicado en una crema ha demostrado en ensayos *in vitro* y, posteriormente, en ensayos clínicos, su capacidad para mejorar las pieles sensibles o reactivas [20].

Actualmente se encuentra como principio activo (*Inci code: Bifida ferment lysate*) en numerosas formulaciones cosméticas de grandes marcas como son *Estée Lauder*, *L'Oreal*, *Lancôme*, *Yves Saint Laurent* o *Cliniche*, entre otras. La mayoría de estos productos se utilizan como agentes hidratantes o antienvjecimiento, sobre todo, en la zona del contorno de los ojos.

Otro microorganismo que actúa como agente hidratante es *Streptococcus thermophilus*. Este fue liofilizado, sonificado e incluido en una crema base, demostrando un aumento en la concentración de ceramidas presentes en el estrato córneo [27]. Las ceramidas forman parte de la membrana plasmática celular y son las responsables de la apariencia luminosa y fresca de la piel. A medida que envejecemos se produce una disminución de la producción de ceramidas provocando la deshidratación de la piel y, por tanto, fomentando la aparición de las arrugas. Por ello, estas ceramidas se encuentran presentes en muchas de las formulaciones cosméticas anti-edad y anti-fotoenvejecimiento solar [28]. De ahí que, actualmente, este microorganismo se encuentra en algunas formulaciones cosméticas hidratantes ya sea como componente principal o asociado a *B.longum*. Sobre todo, podemos encontrarlo en marcas coreanas, como *Missha* y *TonyMoly*.

Dermatitis atópica

En el caso de dermatitis atópica (AD) se ha observado una prevalencia de *Staphylococcus aureus* en las lesiones que aparecen en la piel. Además de una correlación entre la gravedad de la patología y la presencia de este microorganismo, la implicación de *S. aureus* en la patogénesis de la AD ha supuesto una nueva posibilidad de tratamiento basado en la disminución de su colonización en la piel, lo que probablemente ayudaría a reducir la frecuencia y la gravedad de las lesiones.

Hay microorganismos que pueden establecer una competencia por el sitio de adhesión a la piel, inhibiendo así el crecimiento de cepas patógenas. Es el caso de La1, una cepa con un gran potencial probiótico como se ha comprobado anteriormente, capaz de adherirse a los queratocitos de la piel e impedir la unión del *S. aureus* a estos. Cuando la La1 es tratada con calor, HT (*heat-treatment*) La1, sigue manteniendo su capacidad de bloquear la adhesión de *S. aureus* y sus propiedades inmunomoduladoras. Sin embargo, para poder desarrollar su efector inhibitor, la HT La1 debe encontrarse en una concentración determinada, $0,93 \times 10^9$ UFC/ml [29].

Antimanchas y antiarrugas

Uno de los últimos microorganismos que ha demostrado efectos beneficiosos en la piel, es *Nitrosomonas eutropha*, una bacteria oxidante del amoníaco productora de nitrito y óxido nítrico. En concreto, se visto que produce varios efectos a nivel fisiológico, incluida la vasodilatación, actividad antiinflamatoria y una reducción de la presión de la sangre, así como un efecto anti-arrugas y una mejora en la pigmentación de la piel. Estos últimos, se han podido comprobar en un ensayo clínico en el que el *N. eutropha* ha sido administrado en forma de aerosol [30].

Conclusiones

El interés de la industria dermocosmética por las formulaciones probióticas se debe a los beneficios que presentan tanto, en el tratamiento y prevención de afecciones dermatológicas como, en el cuidado de la piel. Los estudios realizados hasta el momento son iniciales, sin embargo, los beneficios son claros, por lo que, la investigación y desarrollo de nuevas terapias tópicas con microorganismos vivos abre la puerta a nuevas líneas de investigación para afecciones de la piel.

Referencias bibliográficas

1. Beltran de Heredia MR. Microbiota autoctona. *Farm Prof.* 2017;31(2):17–21.
2. Suárez JE. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. *Nutr Hosp.* 2015;31(1):3–9. doi:10.3305/nh.2015.31.sup1.8701
3. Musthaq S, Mazuy A, Jakus J. The microbiome in dermatology. *Clin Dermatol.* 2018;36(3):390–8. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.03.012
4. Ahmad M, Dubey A, Kumar A, Yadav S, Hashem A, Abd-Allah EF. Exploring the Human Microbiome: The Potential Future Role of Next-Generation Sequencing in Disease Diagnosis and Treatment. *Front Immunol.* 2019;9:2868. doi: 10.3389/fimmu.2018.02868
5. Lolou V, Panayiotidis MI. Functional role of probiotics and prebiotics on skin health and disease. *Fermentation.* 2019;5(2):1–17. ; doi:10.3390/fermentation5020041
6. Patiño LA, Morales CA. Microbiota de la piel: el ecosistema cutáneo. *Rev Asoc Col Derma.* 2013;21(2):147–58.
7. Burian M, Bitschar K, Dylus B, Peschel A, Schitteck B. The protective Effect of Microbiota on *S. aureus* Skin Colonization Depends on the Integrity of the Epithelial Barrier. *J Invest Dermatol.* 2017;137(4):976-9. doi: 10.1016/j.jid.2016.11.024

8. Al-Ghazzewi FH, Tester RF. Impact of prebiotics and probiotics on skin health. *Benef Microbes*. 2014;5(2):99–107. doi: 10.3920/BM2013.0040
9. Gao Z, Tseng CH, Pei Z, Blaser MJ. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(8):2927–32. doi: 10.1073/pnas.0607077104
10. Yamazaki Y, Nakamura Y, Núñez G. Role of the microbiota in skin immunity and atopic dermatitis. *J Soc Allergol*. 2017;66:539–44. doi: 10.1016/j.alit.2017.08.004
11. Rosenthal M, Goldberg D, Aiello A, Larson E, Foxman B. Skin microbiota: Microbial community structure and its potential association with health and disease. *Infect Genet Evol*. 2011;11(5):839–48. doi: 10.1016/j.meegid.2011.03.022.
12. Kim JE, Kim HS. Microbiome of the skin and gut in Atopic Dermatitis: Understanding the Pathophysiology and finding novel management strategies. *J Cli Med*. 2019;(8):444. doi: 10.3390/jcm8040444
13. Cundell AM. Microbial Ecology of the Human Skin. *Microb Ecol*. 2018;76(1):113–20. doi: 10.1007/s00248-016-0789-6
14. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;357(9262):1076–9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04259-8
15. Bianchi P, Theunis J, Casas C, Villeneuve C, Patrizi A, Phulpin C, Bacquey A, Redoulès D, Mengeaud V, Schmitt AM. Effects of a new emollient-based treatment on skin microflora balance and barrier function in children with mild atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2016;2(33):165–71. doi: 10.1111/pde.12786
16. Czarowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatments of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Aller Cli Immunol*. 2017;139(6):1723–34. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.004
17. Mounsey SJ, Agius E. Atopic dermatitis. *Br J Hosp Med*. 2017;78(12):C183–7. doi: 10.12968/hmed.2017.78.12.C183

18. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yunn T, Shafiq F, Kotol PF, Bouslimani A, Melnik AV, Latif H, Kim J, Lockhart A, Artis K, David G, Taylor P, Streib J, Dorrestein PC, Grier A, Gill SR, Zengler K, Hata TR, Leung DYM, Gallo RL. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017;9:378. doi: 10.12968/hmed.2017.78.12.C183
19. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(2):84–92. doi: 10.2500/aap.2019.40.4202
20. Guéniche A, Bastien P, Ovigne JM, Kermici M, Courchay G, Chevalier V, et al. *Bifidobacterium longum* lysate, a new ingredient for reactive skin. *Exp Dermatol*. 2010;19(8):1–8. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00932.x
21. Guéniche A, David P, Philippe B, Stephanie B, Elif B, Isabelle C-H. Probiotics for photoprotection. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(5):275–9. doi: 10.4161/derm.1.5.9849
22. Bouilly-Gauthier D, Jeannes C, Maubert Y, Duteil L, Queille-Roussel C, Piccardi N, et al. Clinical evidence of benefits of a dietary supplement containing probiotic and carotenoids on ultraviolet-induced skin damage. *Br J Dermatol*. 2010;163(3):536–43. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09888.x
23. Lee DE, Huh CS, Ra J, Choi ID, Jeong JW, Kim SH, et al. Clinical evidence of effects of *Lactobacillus plantarum* HY7714 on skin aging: A randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Microbiol Biotechnol*. 2015;25(12):2160–8. doi: 10.4014/jmb.1509.09021.
24. Jung GW, Tse JE, Guiha I, Rao J. Prospective, Randomized, Open-Label Trial Comparing the Safety, Efficacy, and Tolerability of an Acne Treatment Regimen with and without a Probiotic Supplement and Minocycline in Subjects with Mild to Moderate Acne. *J Cutaneous Med Surg*. 2013;12(3):114–22. doi:10.2310/7750.2012.12026

25. Lopes EG, Moreira DA, Gullón P, Gullón B, Cardelle-Cobas A, Tavaría FK. Topical application of probiotics in skin: adhesion, antimicrobial and antibiofilm in vitro assays. *J Appl Microbiol.* 2017;122(2):450–61. doi: 10.1111/jam.13349
26. Berardesca E, Farage M, Maibach H. Sensitive skin: An overview. *Int J Cosmet Sci.* 2013; 35(1): 2–8. doi: 10.1111/j.1468-2494.2012.00754.x
27. Di marcio L, Cinque B, Cupelli F, De Simone C, Cifone MG, Guiliani M. Increase of skin-ceramide levels in aged subjects following a short-term topical application of bacterial sphingomyelinase from streptococcus thermophilus. *Int Immunopathol Pharmacol.* 2009;21(1):137–43. doi: 10.1177/039463200802100115
28. Marín D, del Pozo A. Ceramidas (I). Conceptos generales. *Unidad Tecnol Farm Fac Farm Univerdad Barcelona* 2004;23(4):173–4.
29. Blanchet-Réthoré S, Bourdès V, Mercenier A, Haddar CH, Verhoeven PO, Andres P. Effect of a lotion containing the heat-treated probiotic strain *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 on *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10(2):49–57. doi: 10.2147/CCID.S135529
30. Notay M, Saric-Bosanac S, Vaughn AR, Dhaliwal S, Trivedi M, Reiter PN, et al. The use of topical *Nitrosomonas eutropha* for cosmetic improvement of facial wrinkles. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(3):689–93. doi: 10.1111/jocd.13060

Interacciones entre alimentos y medicamentos: optimizar el tratamiento farmacológico

FRANCISCO RIVAS GARCÍA¹, RAFAEL GIMÉNEZ MARTÍNEZ²

1 Unidad Municipal de Salud y Consumo.

Excmo. Ayuntamiento de Guadix (Granada).

2 Departamento de Nutrición y Bromatología.

Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.

El resultado óptimo de cualquier tratamiento farmacológico depende de numerosos factores, pero quizás, uno de los que últimamente está siendo más valorado, por su importancia, hace referencia a las interacciones que se pueden producir entre los medicamentos y los alimentos que se ingieren. Estas posibles interacciones deben reflejarse en los prospectos de los medicamentos que se administran por vía oral, en los

casos que sea necesario, para conocer si el medicamento debe ingerirse con o sin alimentos así como aquellos que no son aconsejados.

LADME ¿Qué significa?

LADME es el acrónimo de Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción, que engloba a las distintas etapas de tipo farmacocinético que sufren los fármacos tras su administración por vía oral. Una vez administrados, el principio activo (componente que ejerce la acción farmacológica) debe abandonar la forma farmacéutica que lo contiene (comprimidos, capsulas, pastillas, granulado, polvo, soluciones, suspensiones) para posteriormente ser absorbido a través del tracto gastrointestinal (estómago, intestino delgado y grueso). Cuando el principio activo ha pasado al torrente sanguíneo, debe distribuirse hasta llegar a la biofase (zona donde se ejerce la acción farmacológica). Finalmente, se suceden unos procesos de metabolización para eliminarse del organismo (fundamentalmente por orina, sudor y respiración) [1].

El proceso LADME aunque puede afectarse por multitud de factores, que no son objeto de estudio del presente capítulo, es necesario conocerlo brevemente para poder comprender las distintas interacciones.

Interacciones farmacológicas. Concepto, factores y tipos.

Las interacciones farmacológicas entre alimentos y medicamentos pueden definirse, a grandes rasgos, como los procesos mediante los cuales el efecto de un medicamento puede modificarse por la acción de otro medicamento, alimento o agente químico ambiental. Las alteraciones resultantes de esa interacción pueden provocar un incremento o un descenso en la concentración plasmática del fármaco, por lo que

en ambos casos se puede afectar la salud bien por una posible toxicidad o por una ausencia de la acción terapéutica del fármaco.

¿Qué factores que influyen y determinan las distintas interacciones? Entre los más importantes se incluyen: a) *Polimedición* cuya situación es frecuente en pacientes mayores que suelen tener gran cantidad de patologías; b) *Patologías* que determinan la mayor o menor ingesta de medicamentos, lo cual puede generar el riesgo de una mayor posibilidad de que aparezcan interacciones medicamento-medicamento, así como la alteración fisiológica, inherente, que actúa como un elemento para propiciar la interacción alimento-medicamento; c) *Hábitos alimentarios* que suponen un factor para el desarrollo de interacciones; d) *Margen terapéutico de medicamentos*. Este concepto hace referencia al intervalo de concentración plasmática en el cual el fármaco ejerce su acción terapéutica, pues fuera de ese intervalo puede no ejercer acción o que tenga un carácter tóxico. Por ello, cuanto menor sea este margen más vigilancia debe tenerse en cuenta en el riesgo de interacciones ya que pueden alterar sus efectos sobre la salud; e) *Situaciones especiales* que engloban a las personas mayores, las embarazadas, las lactantes, así como aquellas trasplantadas, que padecen VIH y cáncer. Todas ellas, tienen una serie de características fisiológicas que implican un mayor riesgo de interacciones entre alimentos y medicamentos, de ahí, su especial vigilancia y cuidado con los distintos tipos de medicamentos sobre los cuales se conoce su riesgo susceptible de generar interacciones [2-5].

Llegado a este punto, se hace útil conocer los distintos tipos de interacciones que pueden identificarse y que engloban a las *interacciones alimentos-medicamentos* en las cuales es el alimento el que actúa sobre el medicamento, y por tanto, sobre su acción terapéutica. Por otra parte, se encuentran las *interacciones medicamentos-alimentos* donde son los medicamentos quienes actúan sobre los nutrientes (integrantes de los alimentos) condicionando su disponibilidad, utilización por el organismo y repercutiendo sobre el estado nutricional y la salud [5].

Interacciones alimentos-medicamentos.

En este tipo de interacciones son los alimentos los que actúan sobre los medicamentos. Se subdividen en las interacciones de tipo farmacocinético y farmacodinámico. Analizando las de tipo farmacocinético, se observa que el nutriente del alimento actúa sobre una de las etapas del proceso LADME que sufre el medicamento. Concretamente, las interacciones pueden producirse en la etapa de absorción (formación de quelatos, unión a sales biliares, competición con los transportadores intestinales incremento o descenso de la absorción del fármaco, el contenido en fibra y grasa de la dieta), metabolismo (acciones sobre el sistema enzimático del citocromo P450) y la excreción (alimentos que aportan un carácter ácido o básico a la orina). Los principales grupos de medicamentos que suelen estar afectados por interacciones farmacocinéticas son los anticoagulantes orales, antirretrovirales, antibióticos, medicamentos para la hipercolesterolemia, antihistamínicos, benzodiazepinas, inmunosupresores, medicamentos para el corazón (antianginosos, antiarrítmicos) [6-7].

Otro tipo de interacciones engloban a las de tipo farmacodinámico, en las cuales el alimento actúa sobre el mecanismo de acción del principio activo, pudiendo potenciar, reducir o anular su acción farmacológica, por ello, este tipo de interacción puede ser útil según el tipo de tratamiento y la respuesta que se pretenda alcanzar. En este sentido, se ha observado que los alimentos ricos en vitamina K suelen reducir la acción de anticoagulantes orales, diuréticos, antihipertensivos, antianginosos y antiarrítmicos, mientras que los alimentos ricos en tiramina suelen reducir la acción de antidepressivos y diuréticos, a su vez, estos junto con los antihipertensivos muestran una reducción de su actividad en presencia de alimentos ricos en potasio [2, 3, 8, 9].

Merecen una especial mención, las interacciones medicamentos sobre alimentos en las cuales el medicamento es el que actúa sobre los nutrientes de los alimentos provocando su inadecuada absorción, afectando a la biodisponibilidad y metabolismo lo que provoca un

anormal aprovechamiento de los nutrientes. Todo ello, condiciona el estado nutricional agravando la patología existente y el riesgo de padecer nuevas patologías asociadas a un deficiente estado nutricional. Este tipo de interacciones suelen surgir en aquellos tratamientos crónicos y/o de larga duración [10].

Interacciones en situaciones especiales.

Se hace necesario comentar ciertas situaciones especiales en las cuales, por su carácter e importancia, se deben identificar, evaluar y monitorizar las interacciones alimentos-medicamentos y medicamentos-alimentos que pueden sucederse. A continuación, se reseñan brevemente algunas: a) *Embarazo*, donde hay que evitar el riesgo de teratogénesis y alteración del estado nutricional de las gestantes. Principalmente debe atenderse a todo lo que provoque interacción con el ácido fólico y el hierro procedente de la dieta [11]; b) *Lactancia materna* en la cual las interacciones pueden afectar al estado nutricional generándose malnutrición y déficits, así como modificaciones en la capacidad de producir leche materna. Se debe tener especial precaución con fármacos tales como pseudoefedrina, anticonceptivos, ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina, metoclopramida y dopamina [12]; c) *Personas mayores* que suelen presentar una serie de alteraciones fisiológicas, inherentes al proceso de envejecimiento, y que hacen necesario vigilar la ingesta de antihistamínicos, atropina, antiácidos, alendronato, risedronato, opiáceos, benzodiacepinas, antiagregantes plaquetarios, barbitúricos [13]; c) *Cáncer*, una patología donde los antieméticos y quimioterápicos pueden ser susceptibles de interacciones que pueden agravar la recuperación bien por un agravamiento del estado nutricional o por la ineficacia del tratamiento [14]; d) *VIH*, siendo los antivirales la principal fuente de interacciones. Su control impide alteraciones del estado nutricional y la progresión de la patología [3]; e) *Personas que han sufrido un trasplante* y que requieren de los inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everoli-

mus, micofenolato de metilo) que son fuente de interacciones alimentos-medicamentos [3].

Independientemente de las situaciones mencionadas anteriormente, pueden sucederse situaciones especiales que requieran el uso de la nutrición artificial, entendiéndose como aquella que implica la administración de nutrientes a través de sondas u ostomías (nutrición enteral) o directamente en el torrente sanguíneo (nutrición parenteral), mediante el desarrollo de formulaciones que deben adaptarse a la patología y los requerimientos individualizados. En estos casos ¿se producen interacciones entre nutrientes y medicamentos? La respuesta es afirmativa y pueden distinguirse las de tipo físico-química (alteración físico-química de la formulación), fisiológica (se modifican los componentes de la fórmula o se genera una ausencia de acción farmacológica), farmacológicas (generan cambios gastrointestinales que afectan a la tolerancia y absorción), farmacocinéticas y farmacodinámicas. Entre los fármacos sobre los cuales se han descrito interacciones, más frecuentes, en la nutrición artificial se destacan acetilcisteína, cefixima, fluoxetina, haloperidol, metoclopramida, zidovudina, eritromicina, ibuprofeno, loperamida, aciclovir, codeína, metamizol, potasio, valproato sódico, ampicilina, azitromicina, alendronato, captoprilo, metotrexato, omeprazol, furosemida [15].

El papel de la profesión farmacéutica.

Las personas profesionales de la Farmacia tienen un importante papel, como especialistas del medicamento, en la identificación, análisis y prevención de las interacciones alimentos-medicamentos y medicamentos-alimentos con objeto de garantizar una adecuada optimización del tratamiento farmacológico y reducir los costes sanitarios asociados a la morbi-mortalidad.

Desde la profesión farmacéutica son numerosas las acciones que pueden realizarse, así desde los distintos ámbitos de trabajo se tiene que:

- **Ámbito Farmacia Industrial:** Identificar y analizar las distintas interacciones observadas durante la investigación y el diseño de nuevos medicamentos, para su inclusión en las fichas técnicas y prospectos.
- **Ámbito Oficina de Farmacia Comunitaria:** a) actualización profesional y conocimiento de las interacciones por parte del personal que dispensa medicamentos; b) incorporar el análisis y detección de posibles interacciones en el marco del seguimiento fármaco-terapéutico que puede realizarse en la oficina de farmacia. En caso contrario, sería aconsejable proporcionar breves y útiles explicaciones que, a modo de consejos, se realicen con respecto a los medicamentos dispensados.
- **Ámbito Farmacia Hospitalaria:** a) valoración del riesgo de interacción, previo conocimiento del tratamiento que recibe; b) monitorización del procedimiento de elaboración de la formulación; c) monitorización del tratamiento.
- **Ámbito Institucional:** a) El Consejo General de Colegios de Farmacéuticos de España debería impulsar con las administraciones públicas el desarrollo de campañas de concienciación, a la población general, y sensibilización sobre la importancia de seguir adecuadamente las indicaciones relacionadas sobre la ingesta de medicamentos con o sin alimentos como una herramienta para garantizar la optimización del tratamiento farmacológico; b) establecer los mecanismos para conseguir que el seguimiento farmacoterapéutico, que a fecha actual es opcional en la Farmacia, tenga carácter obligatorio.

Referencias bibliográficas

1. Domenech Berrozpe J, Martínez Lanao J, Peraire Guitart C. Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética. Volumen I. Madrid: Editorial Síntesis; 2013. p. 36-43.

2. Bermejo Vicedo T, Hidalgo Correas FJ, Perez Menendez C. Interacciones entre fármacos y nutrientes. En: Gil A. Tratado de Nutrición. Nutrición Clínica, Tomo IV. Madrid: Editorial Panamericana; 2010. p. 345-66.
3. Mestres Miralles C, Duran Hortolá M. Interacciones fármaco-alimento de tipo farmacocinético. En: Mestres Duran. Farmacología en nutrición. Madrid: Editorial Panamericana; 2011. p. 218-23.
4. Mestres Miralles C, Duran Hortolá M. Interacciones fármaco-alimento de tipo farmacodinámico. En: Mestres Duran. Farmacología en nutrición. Madrid: Editorial Panamericana; 2011. p. 226-30.
5. Ased S, Wells J, Morrow LE, Malesker MA. Clinically Significant Food-Drug Interactions. *Consult Pharm.* 2018;33(11):649-57. DOI: 10.4140/TCP.n.2018.649. PMID: 30458907.
6. Choi JH, Ko CM. Food and Drug Interactions. *J Lifestyle Med.* 2017;7(1):1-9. DOI: 10.15280/jlm.2017.7.1.1. Epub 2017 Jan 31.
7. **Ötles S, Senturk A. Food and drug interactions: a general review. *Acta Sci Pol Technol Aliment.* 2014;13(1):89-102.**
8. Briguglio M, Hrelia S, Malaguti M, Serpe L, Canaparo R, Dell'Osso B, Galentino R, De Michele S, Dina CZ, Porta M, Banfi G. Food Bioactive Compounds and Their Interference in Drug Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profiles. *Pharmaceutics.* 2018;10(4):277. DOI: 10.3390/pharmaceutics10040277.
9. Deng J, Zhu X, Chen Z, Fan CH, Kwan HS, Wong CH, Shek KY, Zuo Z, Lam TN. A Review of Food-Drug Interactions on Oral Drug Absorption. *Drugs.* 2017;77(17):1833-1855. DOI: 10.1007/s40265-017-0832-z.
10. **López DA. Fármaco-nutrimiento: interacción insuficientemente considerada. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas.* 2014;19(2):244-50.**
11. Vera O. Uso de fármacos en el embarazo. *Revista Médica La Paz.* 2015;21(2):60-76.

12. Vidal AV. La lactancia materna: técnica, contraindicaciones e interacciones con medicamentos. *Pediatría integral*. 2011;15(4):317-28.
13. Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9(6):364-77. doi: 10.1016/j.amjopharm.2011.10.004. Epub 2011 Nov 11. PMID: 22078863. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2011.10.004
14. Fort E, Arribas L, Bleda C, Muñoz C, Peiro I, Perayre M, Clopés A. Interacción entre tratamientos oncológicos y soporte nutricional. *Nutrición Hospitalaria*. 2016;33:50-7. DOI: 10.20960/nh.179
15. Ferreira R, Carvalho MR. Interactions between drugs and drug-nutrient in enteral nutrition: a review based on evidences. *Nutr Hosp*. 2014;30(3):514-8. DOI: 10.3305/nh.2014.30.3.7488

Adherencia terapéutica y la utilidad del sistema personalizado de dosificación (SPD)

EDUARDO DÍAZ TORRES, EDUARDO^{1,2,3}

*1 Facultad de Farmacia, Universidad de La Laguna,
La Laguna, 38200. España*

*2 Programa de Doctorado en Ciencias Médicas y Farmacéuticas, Desarrollo y Calidad de Vida. Universidad de La Laguna,
38200 La Laguna (Tenerife), España*

3 Programa predoctoral de formación del personal investigador en Canarias. Consejería de Economía, Conocimiento y Empleo.

Adherencia terapéutica y Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM)

El envejecimiento progresivo de la población y el aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas, generan en nuestro país un elevado gasto público en medicamentos prescritos por el Sistema Nacional de Salud (SNS), situándose en 2020 en 11.077 millones de euros, lo que supone la cifra más elevada de los últimos 9 años. Según el Instituto Nacional de Estadística (INE) la población mayor de 65 años en 2020 constituyó el 19,58 % del total de la población. Este grupo de población presenta dos características destacables, suelen padecer 2 o más enfermedades crónicas, y estar polimedicados (5 o más medicamentos durante 6 o más meses) [1, 2].

Sin embargo, el indiscutible efecto beneficioso de los medicamentos en el control de las patologías, en algunas ocasiones se ve lastrado por la dificultad en la correcta toma de los mismos, lo que supone un reto para los pacientes, especialmente para los mayores, obteniéndose eficacias y adherencias terapéuticas inferiores a las deseadas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el cumplimiento o adherencia terapéutica como la magnitud con la que el paciente sigue las instrucciones médicas [3]. Haynes y Sackett completan este concepto sugiriendo que es la medida en que la conducta del paciente en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de su estilo de vida coinciden con las indicaciones dadas por su médico prescriptor [1].

Además de la polimedicación, otros factores que afectan a la adherencia al tratamiento son la complejidad de la medicación, la automedicación, la retirada voluntaria de un medicamento, o la existencia de más de un médico prescriptor, en ocasiones el médico de atención primaria y otro médico especialista [4, 5]. De esta forma, estos factores sumados al uso de un mayor número de fármacos hacen que se incrementen el número de posibles efectos adversos, interacciones entre las

diferentes asociaciones de principios activos, así como otros problemas relacionados con los medicamentos (PRM). Estos aspectos son especialmente relevantes en el grupo de población mayor de 65 años lo que contribuye a un mayor número de ingresos hospitalarios, posibles caídas, daño cognitivo, entre otros [6 - 8].

Se entiende como Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM) a aquellas situaciones que causan o pueden causar la aparición de un Resultado Negativo asociado al uso de Medicamentos (RNM) (figura 1), siendo este aquel efecto negativo que se produce sobre la salud del paciente, asociado o que puede estar asociado a la utilización de uno o varios medicamentos, y contrarios al objetivo de la farmacoterapia [9].

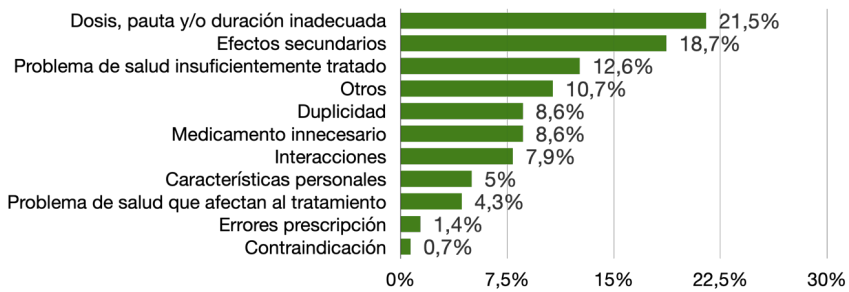


Figura 1. PRM detectados más habituales en la población [10].

Por todas estas razones los farmacéuticos, como parte del Sistema Nacional de Salud, comparten con los pacientes, los médicos, otros profesionales de la salud y las autoridades sanitarias, la misión de garantizar el uso seguro, efectivo y eficiente de los medicamentos [9]. De esta forma desde cada una de las 22.000 farmacias comunitarias que existen en España, los farmacéuticos pueden facilitar la obtención de resultados terapéuticos adecuados y evitar o resolver, en gran medida, la aparición de PRM y RNM [9]. Para ello, se pueden realizar algunas acciones englobadas en lo que se conoce como Atención Farmacéutica (AF) y Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales (SPFA) tales como el de Seguimiento Farmacoterapéutico, el de Adherencia

Terapéutica, el de Revisión del Uso de la Medicación (RUM), el de Conciliación de la Medicación, o el de Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD) [9, 10].

Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD)

El servicio de Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD) está destinado a mejorar la adherencia, principalmente en pacientes poli-medicados y/o con pautas complejas, así como en personas con deficiencias psicológicas y/o problemas cognitivos, especialmente si son personas mayores y/o dependientes que no tengan a nadie que pueda ayudarles en el control de la medicación [9 -11].

Este servicio reconocido por el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, es cada vez más popular entre la población, lo que ha contribuido a reducir tanto la falta de cumplimiento terapéutico, como el riesgo de confusión entre diferentes medicamentos, aumentando de este modo la seguridad y efectividad de los tratamientos del paciente [10].

Tipos de SPD

Los SPD son dispositivos que presentan una serie de compartimentos permitiendo la distribución de los medicamentos en varias tomas posológicas, por lo general 4 o 5 (desayuno, almuerzo, merienda, cena, noche), para cada día de la semana [11].

Existen diferentes tipos de SPD que se pueden clasificar en:

- Dispositivos manuales con formato de blíster hermético semanal en el que se introduce la medicación manualmente.

- Dispositivos semiautomáticos en el que la carga de los medicamentos se hace de forma manual pero guiada por un software, tales como los sistemas Medical Dispenser[®], NausiSPD[®] o Dual Blist[®].
- Dispositivos automáticos en el que la carga de los medicamentos en cada SPD la realiza un sistema automatizado a partir de unas tolvas que contienen cada uno de los medicamentos por separado.

Independientemente del tipo de SPD empleado todos los dispositivos deben estar homologados y poseer un alto grado de hermeticidad para garantizar la conservación de los principios activos que lo requieran [10, 11].

Procedimiento

En primer lugar, el farmacéutico responsable del servicio entrevista al paciente o a su cuidador, con el objetivo de valorar y determinar si este cumple los requisitos de admisión al programa. Una vez el paciente firma el consentimiento informado se realiza una evaluación inicial para comprobar cómo toma el paciente la medicación (posología útil) y cómo la tiene prescrita (posología prescrita). Con esta información se realiza la distribución de la medicación organizada por días y tomas. Toda discrepancia debe ser revisada y solventada antes de iniciar el servicio SPD [10].

Para cada paciente se puede establecer el siguiente flujo de trabajo, cuya periodicidad puede variar según el número de SPD que el paciente retire en cada visita, medicación reacondicionada para una o varias semanas (figura 2).



Figura 2. Flujo de trabajo habitual para cada paciente adherido al servicio.

- **Revisión del plan de tratamiento:** antes de comenzar a elaborar el SPD el farmacéutico responsable revisa los posibles cambios en el mismo con el fin de detectar modificaciones en las pautas posológicas o en los medicamentos prescritos.
- **Dispensación de medicamentos:** el farmacéutico dispensa los medicamentos necesarios para elaborar el/los SPD semanal/es, a su vez el farmacéutico registra cuáles quedarán en custodia de la farmacia, previa autorización del paciente.
- **Elaboración del SPD:** con ayuda de una guía de elaboración un farmacéutico elaborador reacondiciona en los diferentes compartimentos del SPD los medicamentos, en unas condiciones ambientales controladas y se procede a su sellado hermético que puede variar según el tipo de SPD que este usándose (figura 3).
- **Etiquetado e informe:** cada SPD elaborado es etiquetado con el nombre del paciente, la medicación y semana de tratamiento que contiene (figura 3). A su vez se acompaña de información sobre la medicación que por las características de la forma farmacéutica no puede ser incluida en el SPD, tales como pomadas, cremas, geles, jarabes, granulados, medicamentos que requieran frío o sensibles a la luz solar.
- **Verificación del SPD:** antes de entregar el SPD al paciente, este es revisado por el farmacéutico verificador con el objeto de detec-

tar posibles errores en la posología o en el etiquetado, o defectos en el sellado hermético del sistema.

- **Entrega al paciente:** una vez finalizado el SPD se procede a su entrega. Con el fin de evaluar la adherencia y detectar posibles PRM, se solicita al paciente que traiga consigo el SPD de la semana anterior.

En el caso de un sistema automático la elaboración y el etiquetado es realizado por el sistema automatizado, y en algunos casos la tarea de verificación también puede ser realizada por un sistema de control por análisis de imagen [10].



Figura 3. Procedimiento de elaboración del SPD. Vista detallada de un dispositivo manual correctamente etiquetado y con la medicación distribuida en los compartimentos.

Ventajas de los SPD

Las principales ventajas del SPD (figura 4) son mejorar, mantener y reforzar la adherencia terapéutica. Es por tanto una herramienta muy útil para potenciar diversos SPFA, no solo la adherencia terapéutica, sino también el seguimiento farmacoterapéutico (detección y prevención de PRM y RNM) o la conciliación de la medicación consistente

en la detección de posibles discrepancias entre lo que toma el paciente habitualmente y la medicación prescrita después de una visita al médico u otra intervención sanitaria asistencial [10, 11].

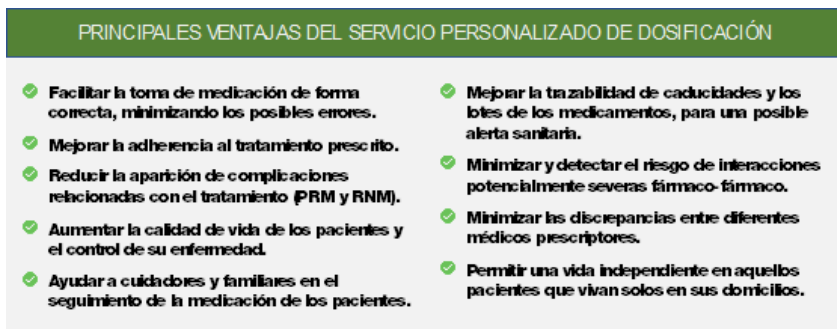


Figura 4. Principales ventajas del Servicio Personalizado de Dosificación.

Por tanto, debido a sus ventajas, características y facilidad de uso, el SPD se posiciona como una herramienta prometedora y accesible desde la oficina de farmacia potenciando la labor asistencial del farmacéutico comunitario.

Referencias bibliográficas

1. Núñez J, Montiel A, Martín E, Torres B, Lara C, González JA. Adherencia al tratamiento en pacientes polimedcados mayores de 65 años con prescripción por principio activo. *Aten Primaria*. 2014;46(5):238-45. doi: 10.1016/j.aprim.2013.10.003.
2. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med*. 2015;13:74. doi: 10.1186/s12916-015-0322-7.
3. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Switzerland: WHO; 2003 [30 de mayo de 2021]. 3 p. Disponible en: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf

4. Diz-Lois Martínez F, Fernández-Alvarez O, Pérez-Vázquez C. El paciente polimedcado. *Galicia Clin.* 2012;73 (Supl.1):S37-S41.
5. Green JL, Hawley JN, Rask KJ. Is the number of prescribing physicians an independent risk factor for adverse drug events in an elderly outpatient population? *Am J Geriatr Pharmacother.* 2007;5(1):31-9. doi: 10.1016/j.amjopharm.2007.03.004. PMID: 17608245.
6. Sánchez-Rodríguez JR, Escare-Oviedo CA, Castro-Olivares VE, Robles-Molina CR, Vergara-Martínez MI, Jara-Castillo CT. Polifarmacia en adulto mayor, impacto en su calidad de vida. Revisión de literatura. *Rev Salud Publica (Bogota).* 2019;21(2):271-7. doi:10.15446/rsap.V21n2.76678
7. Elliott LS, Henderson JC, Neradilek MB, Moyer NA, Ashcraft KC, Thirumaran RK. Clinical impact of pharmacogenetic profiling with a clinical decision support tool in polypharmacy home health patients: A prospective pilot randomized controlled trial. *PLoS One.* 2017;12(2):e0170905. 2017 doi:10.1371/journal.pone.0170905
8. Deliens C, Deliens G, Filleul O, Pepersack T, Awada A, Piccart M, Praet JP, Lago LD. Drugs prescribed for patients hospitalized in a geriatric oncology unit: Potentially inappropriate medications and impact of a clinical pharmacist. *J Geriatr Oncol.* 2016;7(6):463-70. doi:10.1016/j.jgo.2016.05.001
9. Foro de Atención Farmacéutica-Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC). Guía práctica para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019.
10. Martín-Oliveros A, Aliaga L, Abadías M, Iracheta M, Olmo V. Documento de consenso sobre el uso de los sistemas personalizados de dosificación (SPD). Madrid: Ed. SEFAC-SEMERGEN; 2020.
11. Torres J. Mejora de la adherencia con el sistema SPD. VIII Jornadas de la Adherencia al Tratamiento (OAT). 14-15 noviembre 2019.

Abordaje multidisciplinar de las cefaleas

CRISTINA LOZANO LÓPEZ¹, MARÍA VICTORIA LOZANO LÓPEZ^{2,3}

*1Fisioterapeuta. Máster en Dolor Orofacial y
Disfunción Cráneomandibular. Clínica MTS. Badajoz.*

*2Neurobiología Celular y Química Molecular
del Sistema Nervioso Central. Facultad de Farmacia.
Universidad de Castilla-La Mancha (UCLM).*

*3 Centro Regional de Investigaciones Biomédicas (CRIB).
Universidad de Castilla-La Mancha (UCLM).*

Introducción

La cefalea es una afección muy común que afecta aproximadamente al 47 % de la población mundial; además, genera un alto grado de discapacidad en los pacientes, siendo considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las diez enfermedades más incapacitantes [1]. Paradójicamente, este problema de salud se encuentra infradiagnosticado, recurriendo un número importante de los pacientes a la automedicación y solamente consultando al profesional

sanitario ante el aumento de la frecuencia de los episodios de cefalea o incluso no llegando a solicitar asistencia sanitaria [2]. Además de la notable repercusión en la calidad de vida de los pacientes, el impacto económico de estas afecciones es también considerable. En particular, se estima que la pérdida de productividad laboral de pacientes afectados por migraña crónica en nuestro país es de aproximadamente 7500 euros por paciente/año [3].

Cefaleas

La Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS) define esta enfermedad como el dolor situado en el área que se encuentra entre ambos cantos oculares externos y el centro del canal auditivo externo [4]. Actualmente, la cefalea tensional, la migraña y la cefalea por abuso de medicación son las más prevalentes.

Migraña

A nivel mundial, la migraña es considerada como el tercer trastorno más frecuente del mundo y la tercera causa de discapacidad en personas de ambos sexos, menores de 50 años. Es importante resaltar que el 94 % de los pacientes que padecen migrañas también están afectados por cefalea tensional [5].

El dolor característico de la migraña es unilateral, pulsátil y de intensidad moderada a severa; puede agravarse con la actividad física, con la luz y los sonidos y su duración varía entre 4 y 72 horas. En ocasiones, va precedido de un fenómeno denominado aura, que consiste en síntomas neurológicos focales transitorios (visuales, sensitivos o del sistema nervioso central) [4].

Esta enfermedad puede tener una fase prodrómica y una resolutive. Los pródromos tienen una duración variable, pudiendo llegar hasta 48 horas, y los pacientes pueden presentar astenia, hipoactividad o hiperactividad, irritabilidad, depresión, entre otros síntomas. La fase

resolutiva, con síntomas parecidos a los de la fase prodrómica, ocurre tras el episodio de migraña [4].

Cefalea tensional

Los pacientes de cefalea tensional sufren un alto grado de discapacidad provocado por la interferencia del dolor en su vida diaria, por alteraciones en el sueño o emocionales, como la ansiedad o depresión [6]. El dolor ocasionado por la cefalea tensional suele describirse como una sensación bilateral de presión, tensión o de carga en la cabeza, cuello u hombros de intensidad leve a moderada. Estas personas habitualmente asemejan su dolor a tener un casco o una banda que les aprieta la cabeza o la sensación de tener que sostener algo muy pesado sobre su cabeza y/o sus hombros [7, 8]. Los ataques suelen durar horas, pero pueden llegar a establecerse incluso durante varios días [9].

El diagnóstico de la cefalea tensional es fundamentalmente clínico, es decir, el profesional sanitario se centra en analizar las características del dolor y los síntomas asociados a la cefalea que el paciente experimenta, estudiar los posibles factores agravantes y precipitantes del dolor y realiza una exploración física, ya que este trastorno no está relacionado con hallazgos radiológicos anormales [8].

Cefalea por abuso de medicamentos

La cefalea por abuso de medicamentos se origina por el exceso en el consumo de medicación contra una cefalea primaria preexistente, normalmente cefalea tensional o migraña [4, 10]. Este tipo de cefalea se engloba dentro de las cefaleas crónicas, ya que dan lugar a más de 15 episodios en un mes, y son principalmente producidas por el abuso de ergotamínicos, triptanes, opioides y analgésicos no opioides, como el paracetamol o los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) [4].

Opciones terapéuticas

Existen diferentes opciones terapéuticas para el tratamiento de las cefaleas. La más común es la terapia farmacológica, que se utiliza tanto para el tratamiento agudo como para el preventivo. Por otro lado, otra herramienta terapéutica menos conocida es la fisioterapia, que también consta de una alta eficacia [11]. En este sentido, la correcta elección de tratamientos y una intervención temprana en estas personas es de vital importancia para prevenir la cefalea por abuso de medicación y/o la cronificación de las mismas. Por ello es importante promover acciones que fomenten la concienciación sobre este problema de salud y que potencien el uso adecuado de las terapias.

A continuación, se describirán brevemente las opciones farmacológicas y de fisioterapia más habituales para el tratamiento de las cefaleas, sin embargo, es importante resaltar que el abordaje multidisciplinar de esta afección repercutirá positivamente en la mejora de los pacientes.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico depende del tipo de cefalea a tratar, por lo que resulta fundamental la valoración por parte de un médico para el diagnóstico correcto de la patología y la elección del tratamiento adecuado. En algunas afecciones, como en la migraña, se pauta un tratamiento preventivo durante varios meses que permite la mejora del paciente; no obstante, presenta limitaciones como los efectos adversos, la adherencia al tratamiento o la importancia de un correcto inicio y retirada de la medicación [12]. El uso de analgésicos (paracetamol) y de AINEs (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco sódico...) suelen utilizarse para el tratamiento de episodios agudos en episodios de migrañas. Respecto a este grupo de medicamentos cabe resaltar la importancia de la gastrolesividad y su uso frecuente como automedicación. Los fármacos ergotamínicos y los triptanes se utilizan como tratamiento específico para tratar las crisis de migraña.

Aunque la mayor parte de los tratamientos siguen una pauta por vía oral, en ocasiones, tales como en caso de náuseas o vómitos en procesos migrañosos o para la administración de toxina botulínica se recurre a otras vías de administración como la vía parenteral [12].

El tratamiento de la cefalea tensional se divide en tratamiento preventivo y tratamiento sintomático. El preventivo se utiliza como tratamiento continuado para prevenir episodios de cefalea donde se administran inhibidores de la recaptación de monoaminas, con la amitriptilina, como tratamiento de primera elección. En este tipo de fármacos es muy importante el incremento y retirada gradual para evitar la aparición de síndrome de abstinencia, así como tener en cuenta que es un fármaco de riesgo en la gestación (categoría C de la FDA) y que se excreta en leche materna. El tratamiento sintomático es el tipo de terapia más habitual para los pacientes afectados por cefaleas tensionales y consiste en la administración de analgésicos (paracetamol) y de AINEs (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco sódico...) que reducen la frecuencia de la cefalea y disminuyen los niveles depresivos asociados a la cefalea tensional. Este tratamiento es más efectivo cuanto menos tiempo lleve establecida la cefalea y/o menores sean sus síntomas [13].

La cefalea por abuso de medicación ocurre cuando el paciente consume ergotamínicos, triptanes, opioides o combinación de analgésicos (analgésicos simples con codeína y/o cafeína) durante al menos 10 días al mes durante tres meses, o bien se medica con analgésicos simples durante al menos 15 días al mes durante tres meses [14]. El abuso de medicación está relacionado con la cronicidad de las cefaleas [2] y su tratamiento más efectivo consiste en la interrupción en la administración de los fármacos. Este procedimiento requiere supervisión médica con el fin de tratar adecuadamente la posible cefalea de rebote que se puede producir tras la supresión de la medicación.

Tratamiento fisioterapéutico

La fisioterapia es la terapia no farmacológica más utilizada para el tratamiento de las cefaleas [15]. Dentro de esta disciplina, las terapias más efectivas para personas con cefaleas son aquellas que combinan el tratamiento de los tejidos (movilizaciones articulares, manipulación del tejido blando, punción seca, etc.) y las intervenciones dirigidas al sistema nervioso central (ejercicio, terapias cognitivas, etc.) [16]. Concretamente, los programas de ejercicio basados en el fortalecimiento de la musculatura cráneo-cérvido-escapular y en la reeducación de los patrones motores de la columna cervical son considerados una de las mejores opciones terapéuticas para estas personas [17].

En el caso de las personas con migrañas, el tratamiento fisioterapéutico más utilizado es la terapia manual. Dentro de esta disciplina, se ha comprobado que las técnicas articulatorias, de tejido blando y craneales, disminuyen la intensidad y la severidad del dolor y reducen la discapacidad asociada a estas cefaleas [18].

Por otro lado, las herramientas que ofrece la fisioterapia para el tratamiento de la cefalea tensional son muy amplias. Entre ellas, se encuentran las terapias dirigidas a la mejora de la postura, el masaje, la manipulación espinal, el tratamiento orofacial, los ejercicios terapéuticos, la aplicación de frío y calor, el ultrasonido o la estimulación eléctrica [13]. Una de las más utilizadas y que más eficacia sustenta en cuanto a la reducción de la frecuencia, intensidad y discapacidad asociada a la cefalea es la terapia manual [19, 20].

En fisioterapia también está muy extendido el uso de las terapias con agujas. Tanto la acupuntura como la punción seca de los puntos gatillo miofasciales son opciones terapéuticas para los pacientes con cefalea tensional [13, 21]. La evidencia sugiere que, combinar el tratamiento convencional de fisioterapia y/o el tratamiento farmacológico con la punción seca para desactivar los puntos gatillo miofasciales, podría potenciar los beneficios que tienen estas técnicas para los pa-

cientes con cefalea tensional, aunque se necesitan diseños metodológicos más sólidos que lo corroboren [22, 23].

El consumo de fármacos utilizados para el tratamiento sintomático de la cefalea se puede reducir combinando técnicas de fisioterapia articularias y de tejido blando [24]. Por tanto, esta terapia podría ayudar a la retirada de la medicación, que es el tratamiento de elección para aquellos pacientes que sufren cefalea por abuso de medicación.

Conclusiones

La aplicación de una perspectiva integral en el tratamiento del paciente de cefalea, integrando diferentes niveles asistenciales, es esencial para contribuir en la mejora de la calidad de vida de estos pacientes. Por ello, es necesario promover la investigación para conocer las bases fisiopatológicas de las cefaleas, así como el descubrimiento de nuevos fármacos y terapias para su tratamiento. Otro aspecto clave es trabajar en la formación adecuada de los profesionales sanitarios, potenciar la función de los médicos de atención primaria en la identificación de estas patologías, de los fisioterapeutas para precisar su diagnóstico clínico y mejorar el enfoque de sus tratamientos según el tipo de cefalea, así como de los farmacéuticos por la labor asistencial fundamental que realizan favoreciendo el uso racional de los medicamentos y potenciando la adquisición de hábitos alimentarios y de sueño saludables. Por ello, resulta necesario fomentar el conocimiento sobre estas afecciones y promover políticas sanitarias que ayuden a la mejora de este problema de salud pública.

Referencias bibliográficas

1. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton RB, Scher Ai, Steiner TJ, Zwart JA. The global burden of headache: A documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27(3):193-210. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x
2. Rivilla-Marugán L, Ramada A, González-Rodríguez VM, Arrieta E. Cefalea crónica diaria y por abuso de analgésicos. *Actual Med Fam*. 2008;34(6):291-6. Doi: 10.1016/S1138-3593(08)71905-1.
3. Garrido M, Gálvez D, Braçe O, Nieblas I, Delgado-Domínguez CJ, Colomina I, Pozo P, Irimia P, León FJ, Lloret J, Blanch C. Impacto y situación de la Migraña en España: Atlas 2018. Editorial Universidad de Sevilla, 2018. 183. doi: 10.12795/9788447228324.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (HIS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202.
5. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: A systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet Neurol*. 2017;16(11):877-97. doi: S1474-4422(17)30299-5.
6. Fuensalida-Novo S, Palacios-Ceña M, Fernández-Muñoz JJ, Castaldo M, Wang K, Catena A, Arendt-Nielsen L, Fernández-de-Las-Peñas C. The burden of headache is associated to pain interference, depression and headache duration in chronic tension type headache: A 1-year longitudinal study. *J Headache Pain*. 2017;18(1):119-28. doi: 10.1186/s10194-017-0829-8.
7. Jensen RH. Tension-type headache - the normal and most prevalent headache. *Headache*. 2018;58(2):339-45. doi: 10.1111/head.13067.
8. Freitag F. Managing and treating tension-type headache. *Med Clin North Am*. 2013;97(2):281-92. doi: 10.1016/j.mcna.2012.12.003.

9. Köseoglu E, Naçar M, Talaslioglu A, Cetinkaya F. Epidemiological and clinical characteristics of migraine and tension type headache in 1146 females in kayseri, turkey. *Cephalalgia*. 2003;23(5):381-8. doi: 10.1046/j.1468-2982.2003.00533.x.
10. Takahashi TT, Ornello R, Quatrosi G, Torrente A, Albanese M, Vigneri S, Guglielmetti M, De Marco CM, Dutordoir C, Colangeli E, Fuccaro M, Di Lenola D, Spuntarelli V, Pilati L, Di Marco S, Van Dycke A, Abdullahi RA, van den Brink AM, Martelletti P. Medication overuse and drug addiction: A narrative review from addiction perspective. *J Headache Pain*. 2021;22(1):32-8. doi: 10.1186/s10194-021-01224-8.
11. de Tommaso M, Fernández-de-Las-Penas C. Tension type headache. *Curr Rheumatol Rev*. 2016;12(2):127-39. doi: 10.2174/1573397112666151231113625.
12. Aguirre JJ, Casado I, Moreno A, Prieto L, Sánchez A. Guía para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas. Sociedad Extremeña de Neurología y la Sociedad Extremeña de Medicina de Familia y Comunitaria. 2015. 82 p.
13. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010;17(11):1318-25. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x.
14. Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen HU, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol*. 2005;12:1-27. doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01202.x.
15. Moore CS, Sibbritt DW, Adams J. A critical review of manual therapy use for headache disorders: Prevalence, profiles, motivations, communication and self-reported effectiveness. *BMC Neurol*. 2017;17(1):61. doi: 10.1186/s12883-017-0835-0.
16. Fernandez-de-Las-Peñas C, Florencio LL, Plaza-Manzano G, Arias-Buria JL. Clinical reasoning behind non-pharmacological interventions for the management of headaches: A narrative literature review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11):4126. doi: 10.3390/ijerph17114126

17. Jull G, Trott P, Potter H, et al. A randomized controlled trial of exercise and manipulative therapy for cervicogenic headache. *Spine*. 2002;27(17):1835-42. doi: 10.1097/00007632-200209010-00004.
18. Muñoz E. Eficacia de la terapia manual en pacientes con migraña [Tesis Doctoral]. Valencia: Universitat de València; 2021. 241 p.
19. Lozano-Lopez C, Mesa J, de la Hoz J L, Pareja J, Fernandez de Las Penas, C. Efficacy of manual therapy in the treatment of tension-type headache. A systematic review from 2000-2013. *Neurologia*. 2016;31(6):357-69. doi: 10.1016/j.nrl.2014.01.002.
20. Cumplido-Trasmonte C, Fernández-González P, Alguacil-Diego IM, Molina-Rueda F. Manual therapy in adults with tension-type headache: A systematic review. *Neurologia*. 2018. doi: 10.1016/j.nrl.2017.12.004.
21. Venancio RA, Alencar FGP, Zamperini C. Botulinum toxin, lidocaine, and dry-needling injections in patients with myofascial pain and headaches. *Cranio*. 2009;27(1):46-53. doi: 10.1179/crn.2009.008.
22. France S, Bown J, Nowosilskyj M, Mott M, Rand S, Walters J. Evidence for the use of dry needling and physiotherapy in the management of cervicogenic or tension-type headache: A systematic review. *Cephalalgia*. 2014;34(12):994-1003. doi: 10.1177/0333102414523847.
23. Vázquez-Justes D, Yarzabal-Rodríguez R, Doménech-García V, Herrero P, Bellosta-López P. Effectiveness of dry needling for headache: A systematic review. *Neurologia*. 2020. doi: 10.1016/j.nrl.2019.09.010.
24. Espí GV. Eficacia del tratamiento de la cefalea tensional mediante terapia articular y de tejido blando suboccipital [Tesis Doctoral]. Murcia: Universidad de Murcia; 2010. 335 p.

**Medicamentos de uso
humano: medicamentos
clásicos, medicamentos
biológicos y medicamentos
biosimilares.
¿Qué tenemos que saber?**

PILAR MODAMIO, CECILIA F. LASTRA, EDUARDO L. MARIÑO
*Unidad de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica.
Departamento de Farmacia y
Tecnología Farmacéutica, y Físicoquímica.
Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación.
Universidad de Barcelona.*

Medicamentos de uso humano

Se define **medicamento de uso humano** a toda sustancia o combinación de sustancias que tiene propiedades para tratar o prevenir enfermedades en los seres humanos, con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas y ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico [1].

Todo **medicamento** está formado por una sustancia o mezcla de sustancias que se constituye en el componente activo (**principio-s activo-s o fármaco**) que junto con otros componentes no activos (**excipientes**) se adaptan en la fabricación (**tecnología de proceso**) para constituir la forma farmacéutica, en la que se presentan los medicamentos [1].

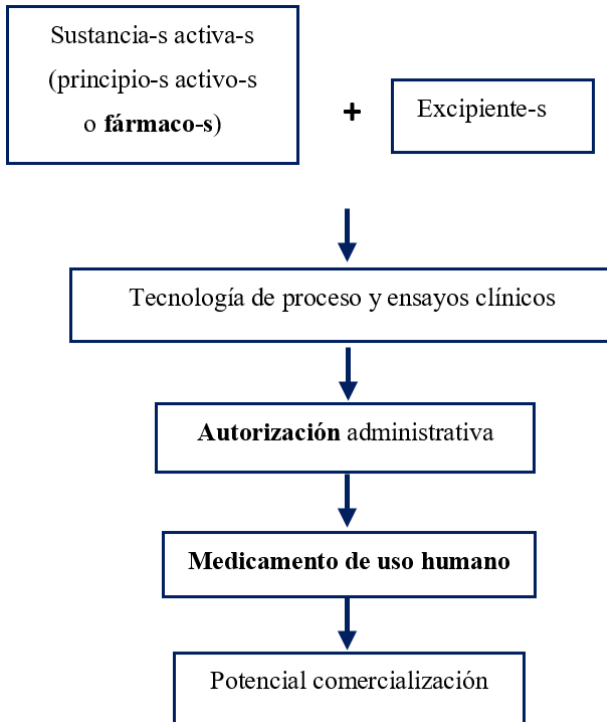


Figura 1. Esquema sintetizado del paso de fármaco a medicamento.

Tras un largo proceso de investigación y la realización de los **ensayos clínicos** para una indicación concreta, si se obtiene la **autorización administrativa**, esto es, se demuestra que el medicamento es de calidad, seguro y eficaz, puede comercializarse y, de esta forma, estar disponible para su utilización por parte de la población (figura 1).

De forma sencilla, la figura 2 muestra el proceso de investigación y desarrollo de un nuevo medicamento [2, 3].

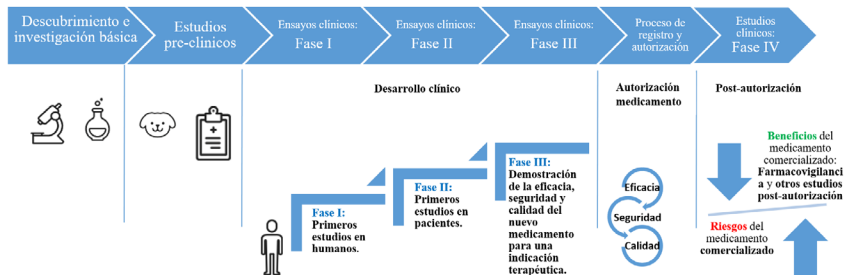


Figura 2. Proceso de investigación y desarrollo de un nuevo medicamento de uso humano.

Medicamentos clásicos y medicamentos biológicos

Los medicamentos pueden contener principios activos de **origen químico**, y en este caso también se llaman **medicamentos clásicos**, y/o de **origen biológico**, y se denominan **medicamentos biológicos** [1, 4]. En la tabla 1 se muestran algunas características de ambos tipos de medicamentos que se irán tratando a continuación.

De esta forma, los **medicamentos biológicos** son aquellos que contienen principios activos procedentes de una fuente biológica, como organismos o células vivas [4, 5]. Así, por ejemplo, la eritropoyetina humana recombinante que se obtiene de células de ovario de hámster chino mediante la tecnología del ADN recombinante [6].

En la actualidad, la mayoría de los medicamentos biológicos disponibles (autorizados y comercializados) contienen principios activos basados en **proteínas**, es decir, en una secuencia de aminoácidos que presentan diferentes grados de **complejidad en su estructura molecular** (plegado de las proteínas) y **tamaño**. Por ejemplo, la insulina humana recombinante tiene un tamaño de 5,8kD y un anticuerpo monoclonal de 150kD [5, 7].

Tabla 1. *Características de los medicamentos biológicos versus los medicamentos clásicos.*

Similitudes y diferencias	Medicamentos biológicos	Medicamentos clásicos
Obtención	Organismos o células vivas	Síntesis química
Estructura molecular	Compleja (estructura 1aria, 2aria, 3aria) Elevado peso molecular Capacidad inmunogénica	Sencilla (puede describirse completamente) Bajo peso molecular No provocan inmunogenicidad
Estabilidad	Inestable (muchos ingredientes moleculares)	Estable (pocos ingredientes moleculares)
Vía de administración	Parenteral (intravenosa, subcutánea, intramuscular, etc.)	Oral Parenteral (intravenosa, subcutánea, etc.) Otras: inhalatoria, transdérmica, etc.
Procedimiento de autorización	Centralizado	Nacional Reconocimiento mutuo Centralizado
Condiciones de prescripción y uso	Con receta Diagnóstico hospitalario Uso hospitalario	Sin receta Con receta Diagnóstico hospitalario Uso hospitalario

Además, es importante señalar que el principio activo del medicamento biológico, como consecuencia de la implicación de organismos vivos, puede tener una **variabilidad** inherente. Ello conlleva que la fabricación de los medicamentos biológicos sea más compleja, requi-

riendo de una tecnología de proceso (sistemas celulares, tecnología de ADN recombinante,...) diferente a la de los medicamentos clásicos obtenidos por procesos químicos [5, 7].

En este sentido, la regulación europea impone controles de calidad muy estrictos (tabla 2), a fin de garantizar que los lotes sean homogéneos y que las diferencias mínimas no afecten a la seguridad y eficacia del medicamento biológico [4, 5].

Tabla 2. *Estudios destinados a demostrar la calidad farmacéutica de los medicamentos biológicos.*

Calidad farmacéutica de los medicamentos biológicos
Caracterización de la estructura y otras propiedades fisicoquímicas
Pureza (control de los restos de los residuos del proceso de fabricación)
Actividad biológica
Excipientes y materiales de partida
Dosis y formulación
Control del proceso de fabricación (garantizar que el principio activo y el producto terminado se ajustan a los rangos aceptados de las especificaciones técnicas)
Estabilidad del principio activo y del producto terminado durante el periodo de validez en las condiciones de almacenamiento

Otro aspecto que es relevante indicar de los medicamentos biológicos es la capacidad de inducir **reacciones adversas de naturaleza inmunológica**, a menudo de carácter leve como las reacciones en el lugar de inyección (administración por vía parenteral), aunque en ocasiones pueden ser graves (anafilaxia o hipersensibilidad retardada) y comprometer la vida del paciente. Por otro lado, dichas reacciones adversas pueden actuar intentando neutralizar la actividad del fármaco biológico (anticuerpos neutralizantes) y reducir su efectividad [5, 7]. A título de ejemplo, la aplasia eritrocítica pura mediada por anticuer-

pos descrita en algunos pacientes en tratamiento con epoetina alfa [8]. Por lo tanto, resulta necesario evaluar la potencial **inmunogenicidad** de todos los medicamentos biológicos a corto y largo plazo [5].

Medicamentos biosimilares

Desde hace años, se dispone de **medicamentos biosimilares**. Un medicamento biosimilar es un medicamento biológico muy similar a otro medicamento ya comercializado en la Unión Europea (UE), denominado medicamento de referencia [9-11].

Los promotores (habitualmente la industria farmacéutica) solicitan, a nivel europeo, a la **Agencia Europea del Medicamento** (EMA, por sus siglas en inglés *European Medicine Agency*), la autorización de los medicamentos biosimilares, una vez finalizado el período de protección del mercado de los medicamentos de referencia (habitualmente transcurridos diez años) [5, 12].

Considerando que los medicamentos biosimilares son medicamentos biológicos, todas las particularidades descritas anteriormente para los medicamentos biológicos (**complejidad en su estructura molecular y tamaño, variabilidad inherente e inmunogenicidad**) se aplican también a los biosimilares. Ello implica que existan diferencias entre el medicamento biosimilar y el medicamento de referencia y que éstas se tienen que minimizar de forma que no sean relevantes desde el punto de vista de la seguridad y eficacia para la indicación terapéutica concreta [5, 7, 11].

Además, la pauta posológica (dosis y frecuencia de administración) así como la vía de administración tienen que ser las mismas que las del medicamento de referencia y cualquier cambio, por ejemplo, de algún excipiente en la formulación del medicamento o del sistema de administración, podrá permitirse siempre que no afecte a la seguridad y la eficacia [5, 7, 11]. Por ejemplo, el medicamento de referencia de pegfilgrastim se administra por vía subcutánea y está comercializado como solución inyectable en jeringa precargada para administración manual

y también con inyector corporal para administración automática [13]. Ello implica que los medicamentos biosimilares cuyo principio activo es pegfilgratim están disponibles en alguna de las dos formas farmacéuticas en que se comercializa el medicamento de referencia.

Todos los medicamentos biológicos y también los medicamentos biosimilares se autorizan, tal y como se ha indicado, a través de la EMA, mediante el denominado procedimiento centralizado [12] (tabla 1).

La evaluación científica de los estudios aportados (si el medicamento cumple los requisitos de calidad, seguridad y eficacia necesarios y si la relación riesgo-beneficio es favorable) la realiza el **Comité de Medicamentos de Uso Humano** (CHMP, por sus siglas en inglés *Committee for Medicinal Products for Human Use*), emitiendo un dictamen que se envía a la Comisión Europea. Ésta es quien otorga o no la autorización de comercialización centralizada, válida en todos los Estados miembros de la UE, así como en los países del Espacio Económico Europeo Islandia, Liechtenstein y Noruega, para su posible puesta [14].

En el caso de los medicamentos biosimilares, la relación riesgo-beneficio positiva se basa en demostrar la **biosimilitud**, es decir, que el principio activo es muy similar al medicamento de referencia. Esto se consigue realizando **estudios de comparabilidad** con el medicamento de referencia muy exhaustivos y sobre la base de estudios de **calidad farmacéutica** sólidos. De esta forma, si se demuestra un grado de similitud elevado con el medicamento de referencia, el medicamento biosimilar podrá basarse en gran medida, en materia de seguridad y eficacia, en la experiencia adquirida con el medicamento de referencia [9-11].

Extrapolación de indicaciones del medicamento de referencia al medicamento biosimilar

Cuando un medicamento biosimilar ha demostrado **biosimilitud** con el medicamento de referencia para una determinada indicación terapéutica, puede ser posible la extrapolación de los datos de eficacia y seguridad a otras indicaciones autorizadas del medicamento de referencia, sin haberse realizado los estudios específicos con el medicamento biosimilar [9-11]. La EMA evalúa caso por caso la posibilidad de extrapolar las indicaciones [5].

La seguridad de los medicamentos biológicos y de los medicamentos biosimilares

Los medicamentos biológicos nuevos, incluidos los medicamentos biosimilares, están sometidos al denominado **seguimiento adicional** que se identifica por un triángulo negro invertido que establece el Comité de Seguridad de la EMA (PRAC, por sus siglas en inglés *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) [15, 16].

El objetivo es completar la información de la seguridad y de la inmunogenicidad mediante el sistema de Farmacovigilancia y los **planes de gestión de riesgos**. El **plan de gestión de riesgos** de un biosimilar se basa en la experiencia y los conocimientos adquiridos con el medicamento de referencia [5, 7, 15].

Por otro lado, con objeto de realizar un seguimiento adecuado durante la etapa de post-autorización y de garantizar la **trazabilidad** del producto, la identificación de los medicamentos biológicos se debe hacer por el **nombre comercial y número de lote** a lo largo de la cadena de distribución hasta que el medicamento se administra al paciente [15, 17].

Intercambiabilidad y sustitución

En el contexto de los medicamentos biosimilares y los medicamentos de referencia, es importante conocer la terminología relacionada con la **intercambiabilidad** y **sustitución** en la UE. La intercambiabilidad hace referencia a la posibilidad de intercambiar un medicamento por otro que se espera que tenga el mismo efecto clínico. Esto podrá significar cambiar un medicamento de referencia por un biosimilar (o viceversa) o entre biosimilares. Existen dos estrategias [18-20]:

- *Switching* o intercambio, que es el proceso por el cual el profesional sanitario que prescribe decide cambiar un medicamento por otro con el mismo objetivo terapéutico.
- Sustitución (automática), que es la práctica que realiza el farmacéutico al dispensar un medicamento equivalente e intercambiable en lugar de otro medicamento, sin consultar al prescriptor.

La decisión sobre si permitir el intercambio y la sustitución del medicamento biológico de referencia por el biosimilar son responsabilidad de los Estados miembros y no de la EMA. En España, las Comisiones de Farmacia y Terapéutica hospitalarias, como órganos de consenso entre profesionales sanitarios, establecen los criterios de intercambiabilidad en cada centro [21].

Implicaciones de los medicamentos biosimilares

Los medicamentos biosimilares se comercializan con un precio menor, alrededor del 25 % [22], por el hecho que el desarrollo (estudios clínicos), tal y como se ha indicado anteriormente, es menos complejo y se requieren menos estudios que los realizados con el medicamento de referencia.

De esta forma, la introducción de los medicamentos biosimilares en el mercado contribuye a fomentar la sostenibilidad del sistema sanitario, especialmente en el contexto actual en el que los medicamentos biológicos tienen un papel clave, como es en el tratamiento de enfermedades crónicas y graves, en muchos casos en las áreas de mayor coste y crecimiento de costes, como es el cáncer [23]. Consecuentemente, la disponibilidad de tratamientos biosimilares facilita el acceso a los pacientes a estos medicamentos y, de forma indirecta, a otras innovaciones [24].

Hasta enero de 2020, la EMA había autorizado 53 medicamentos biosimilares de 16 principios activos diferentes [6]. Un 64,2 % (n=34) de estos medicamentos están comercializados en España [13]. El porcentaje de utilización de biosimilares en nuestro entorno es inferior al descrito en otros países europeos. Este hecho implica la importancia de instaurar políticas que fomenten su prescripción [22].

Referencias bibliográficas

1. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 177, de 25 de julio de 2015, p. 62935-63030.
2. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. BOE núm. 307, de 24 de diciembre de 2015, p. 121923-121964.
3. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013, p. 55066-55092

4. European Medicines Agency. Human regulatory. Biologicals: active substance [Internet]. 2021 [consultado 3 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/biologicals/biologicals-active-substance>
5. Agencia Europea de Medicamentos, Comisión Europea. Los biosimilares en la UE: Guía informativa para profesionales sanitarios [Internet]. 2019 [consultado 3 mayo 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf
6. European Medicines Agency. Medicines [Internet]. 2019 [consultado 3 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
7. Windisch J. Biosimilars versus original biologics. Similarities and differences from development to approval. *Z Rheumatol.* 2015;74(8):672-81. doi: 10.1007/s00393-014-1486-9.
8. Schellekens H. Immunologic mechanisms of EPO-associated pure red cell aplasia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18(3):473-80. doi: 10.1016/j.beha.2005.01.016.
9. European Medicines Agency. Guideline on biosimilar biological medicinal products [Internet]. 2014 [consultado 3 mayo 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf
10. R, Liu J, Ramchandani M, Landa D, Born T, Kaur P. Developing the totality of evidence for biosimilars: regulatory considerations and building confidence for the healthcare community. *BioDrugs.* 2017;(31):175-87. doi: 10.1007/s40259-017-0218-5.
11. Klein AV, Wang J, Feagan BG, Omoto M. Biosimilars: state of clinical and regulatory science. *J Pharm Pharm Sci.* 2017;20(1):332-48. doi: 10.18433/J3VK90.
12. European Medicines Agency. Human regulatory. Marketing authorisation [Internet]. 2021 [consultado 3 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation>

13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA [Internet]. 2021 [consultado 3 mayo 2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
14. European Medicines Agency. Committees. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [Internet]. 2021 [consultado 3 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp>
15. European Medicines Agency. Committees. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) [Internet]. 2021 [consultado 3 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos sujetos a seguimiento adicional [Internet]. 2016 [consultado 3 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-sujetos-a-seguimiento-adicional/>
17. Klein K, Stolk P. Challenges and opportunities for the traceability of (biological) medicinal products. *Drug Saf.* 2018;41(10):911-8. doi: 10.1007/s40264-018-0678-7.
18. O'Callaghan J, Barry SP, Bermingham M, Morris JM, Griffin BT. Regulation of biosimilar medicines and current perspectives on interchangeability and policy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;75(1):1-11. doi: 10.1007/s00228-018-2542-1.
19. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching reference medicines to biosimilars: a systematic literature review of clinical outcomes. *Drugs.* 2018;78(4):463-78. doi: 10.1007/s40265-018-0881-y.
20. Trifirò G, Marciandò I, Ingrasciotta Y. Interchangeability of biosimilar and biological reference product: updated regulatory positions and pre- and post-marketing evidence. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(3):309-15. doi: 10.1080/14712598.2018.1410134.

21. Martínez-López de Castro N, Matilla-Fernández MB, Fraga-Fuentes MD, Mangues-Bafalluy I, Asensi-Díez R, Cajaraville-Ordoñana G. Spanish Society of Hospital Pharmacy position paper on biosimilar medicines. *Farm Hosp.* 2018;42(4):180-3. doi: 10.7399/fh.10973.
22. Moorkens E, Vulto AG, Huys I, Dylst P, Godman B, Keuerleber S, Claus B, Dimitrova M, Petrova G, Sović-Brkičić L, Slabý J, Šebesta R, Laius O, Karr A, Beck M, Martikainen JE, Selke GW, Spillane S, McCullagh L, Trifirò G, Vella Bonanno P, Mack A, Fogele A, Viksna A, Władysiuk M, Mota-Filipe H, Meshkov D, Kalaba M, Mencej Bedrač S, Fürst J, Zara C, Skiöld P, Magnússon E, Simoens S. Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview. *PLoS One.* 2017;12(12):e0190147. doi: 10.1371/journal.pone.0190147.
23. IQVIA. The impact of biosimilar competition in Europe [Internet]. 2019 [consultado 3 mayo 2021]. Disponible en: file:///C:/Users/Usuari/Downloads/IQVIA%20Biosimilars%20EC%20Whitepaper%20ORB2731F.pdf
24. Comisión Europea. Qué necesito saber sobre los medicamentos biosimilares. Información para pacientes [Internet]. 2016 [consultado 3 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/docs/guia-medicamentos-biosimilares.pdf>

¿Un inofensivo tatuaje o la eterna lucha de nuestro sistema inmune?

ANA MELERO ZAERA, ANTONIO JOSÉ GUILLOT GARCIA,
TERESA MARÍA GARRIGUES PELUFO
*Departamento de Farmacia y Tecnología
Farmacéutica y Parasitología.
Universidad de Valencia.Valencia. España*

Con la llegada del calor, se hace patente en nuestra playa que cada vez quedamos menos lienzos en blanco (tal y como se refieren los tatuadores a las personas sin tatuajes). España es el sexto país del mundo en que los ciudadanos se tatúan más, según un informe publicado por Dalia, consultora de mercado multinacional, con un 42 % de los encuestados afirmando tener al menos un tatuaje. Además, solamente la cuarta parte lleva un único tatuaje, mientras que el resto tiene dos o más [1].

Los tatuajes han pasado de ser un signo de rebeldía a ser parte de la moda universal. Los hay de todos los tamaños, gustos, estilos y colores. Aunque hay que resaltar que no son ningún invento moderno. En

1991 se encontró el tatuaje más antiguo del mundo, una momia neolítica de unos 5200 años de antigüedad, conocida como el hombre de hielo, apareció dentro de un glaciar de los Alpes de Ötztal, que tenía nada menos que 77 tatuajes [2]. Desde entonces se ha podido encontrar tatuajes en todos los rincones del mundo y con distintos significados culturales y sociales. Se piensa que llegaron a nuestro país por los marineros europeos, que los traían de recuerdo tras sus viajes por el Océano Pacífico Sur, provenientes de la cultura samoana [3].

A pesar de la antigüedad de los tatuajes, no se han realizado estudios científicos sobre la respuesta defensiva del cuerpo frente a los mismos, aun siendo una práctica invasiva que causa dolor e inflamación y, con cierta frecuencia, infecciones. Es difícil encontrar información científica sobre los efectos adversos de estas prácticas y los consumidores suelen recibir la información a partir de los propios tatuadores o por parte de amigos o familiares, en lugar de fuentes sanitarias o científicas fiables. Como se ha considerado desde siempre que los tatuajes eran similares a los cosméticos y que se eligen libremente por parte de los consumidores, los estudios con animales se han evitado por motivos bioéticos. Hasta hace poco tiempo solo se habían hecho algunos estudios de estabilidad de los colores utilizados. Sin embargo, en los últimos años, la popularidad que han alcanzado ha puesto de manifiesto una serie de problemas de salud relacionados con ellos [4].

Un tatuaje es una modificación temporal o permanente del color de la piel por medio de la inyección de tinta o pigmentos insolubles en la piel. La necesidad de perforar la piel para aplicar los pigmentos se debe principalmente a su tamaño. La piel es un órgano que nos protege frente al medio externo, gracias a su anatomía. Está formada por varias capas (Figura 1) que son, de superficie hacia dentro: la epidermis, la dermis y el tejido subcutáneo. La primera capa se subdivide en varias capas a su vez. La más externa, la que está en contacto con el medio ambiente se llama estrato córneo. Esta capa, es finísima (aprox. 20 micras de espesor) y está formada por células muertas recubiertas por grasa, lo que la convierte en una capa impermeable y evita que la

atraviesen sustancias extrañas o microorganismos hacia el interior del cuerpo. Es, pues, una barrera muy eficiente que solo permite el paso de partículas muy pequeñas (< 500 Daltons). Los pigmentos utilizados para los tatuajes son mucho mayores, por lo que, para llegar a las capas profundas de la piel, necesitan que se perfore mecánicamente esa capa protectora por medio de agujas. Las agujas perforan entre 50 y 3000 veces por minuto a diversas profundidades y dejan los pigmentos en epidermis y dermis y se asientan en la dermis por capilaridad, aunque una parte suele perderse en el proceso de curación, modificando el color final [5].

Según el European Commission's Joint Research, actualmente no se conocen bien las complicaciones sanitarias asociadas a los tatuajes, pero la mayoría son de tipo dermatológico [6]. El impacto negativo sobre la salud del proceso de tatuado se ha asociado tradicionalmente, por un lado, a la potencial toxicidad de los pigmentos utilizados, y por otro, al proceso inflamatorio que se desencadena por la perforación de la piel [4].

Los pacientes presentan síntomas pasajeros típicos del proceso de cicatrización de heridas, pero en algunos casos (hasta el 5 %) pueden llegar a sufrir infecciones bacterianas, especialmente cuando se realizan en ausencia de buenas condiciones higiénicas. Algunos componentes de las tintas o el propio proceso de punción pueden provocar alergias agudas o retardadas. Se ha observado que estos procesos ocurren principalmente en las partes rojas o negras de los tatuajes, lo que puede estar relacionado con los pigmentos utilizados para conseguir estos colores. Estas reacciones, suelen aparecer o agravarse por la exposición al sol, son impredecibles y, en ocasiones, pueden aparecer después de décadas, dando lugar a secuelas crónicas [6].

Para obtener los colores, se utilizan distintos componentes químicos presentes en las tintas, incluyendo pigmentos insolubles, coadyuvantes e impurezas. La mayoría de los tatuadores trabajan con tintas predispersas (premezcladas). El tamaño de partícula puede variar entre el intervalo de tamaños micro y nanométrico. El tamaño de partícula

del pigmento es un factor importante para la expresión del color de la tinta y, además, como no se disuelven en agua, la dispersión puede ser no-uniforme, dando lugar a diferentes tonalidades aun usando la misma tinta [6]. El tamaño de partícula también condiciona su estabilidad y determina los componentes necesarios para mantener el pigmento homogéneo en la tinta. Los colorantes pueden tener distintas procedencias. Principalmente, se utilizan óxidos metálicos, metales pesados, productos químicos orgánicos y colorantes de origen vegetal. El color negro es el más utilizado y se obtiene utilizando negro de carbono y óxidos de hierro. Los segundos más habituales son los blancos, que se utilizan solos o para diluir colores y obtener diversas tonalidades. Para este color, se emplea dióxido de titanio, óxido de zinc, sulfato de bario y carbonato de plomo. Los dos primeros se utilizan también en productos fotoprotectores. Para los colores se utilizan derivados metálicos incluyendo mercurio (rojo); plomo (amarillo, verde, blanco); cadmio (rojo, naranja, amarillo); níquel (negro); zinc (amarillo, blanco); cromo (verde); azul cobalto; aluminio (verde, violeta); dióxido de titanio (blanco); de cobre (azul, verde); hierro (marrón, rojo, negro); y bario (blanco). Del grupo de los óxidos metálicos se utiliza ferrocianuro y ferricianuro (amarillo, rojo, verde, azul) y entre los azo-químicos (naranja, marrón, amarillo, verde, violeta) y productos químicos derivados de nafta (rojo). Otros elementos que se utilizan como pigmentos incluyen antimonio, arsénico, berilio, calcio, litio, selenio y azufre [7]. Muchos (más del 80 %) se pueden considerar colorantes orgánicos, y cabe resaltar los nitrogenados porque aparecen en un 60 %.

Como cualquier fórmula cosmética, además de los pigmentos, las tintas de tatuaje contienen otros productos, como son el vehículo líquido en el que se dispersan, que suele componerse de agua purificada, glicerina, alcohol etílico, agua de hamamelis, y/o glicerina. También se utiliza un estabilizador, que interviene en mantener los pigmentos en un estado uniformemente dispersado. También se añaden aditivos para asegurar una buena conservación o para ajustar la viscosidad. Por

último, se utilizan agentes para modificar los pigmentos en la tinta del tatuaje y darle características específicas y exclusivas a cada tinta [7].

En cuanto a su seguridad para el consumidor, es importante considerar que algunos pigmentos de las tintas pueden liberar compuestos cancerígenos por degradación una vez ya en la piel, como consecuencia a la exposición a radiación solar / ultravioleta o irradiación láser. En el mercado europeo se han encontrado productos de tatuaje que contienen sustancias químicas peligrosas como hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) (43 %), aminas aromáticas primarias (PAA) (14 %), metales pesados (9 %) y conservantes (6 %), así como contaminación microbiológica (11 %), todos ellos componentes que pueden poner en peligro la salud de los consumidores y pueden ser la causa de los problemas de salud asociados a los tatuajes [6].

En 2017, un grupo de investigadores franceses y alemanes, estudiaron el impacto de los pigmentos en las zonas de piel tatuadas y también si éstos permanecían de forma permanente en la zona tatuada o el cuerpo respondía de alguna forma para eliminarlos al considerarlos extraños. Los investigadores concluyeron que se producían cambios conformacionales en las proteínas y grasas del tejido tatuado. Además, observaron que parte de los pigmentos, en concreto los de menor tamaño (de escala nanométrica) migraban hacia los ganglios linfáticos, produciendo un aumento de su tamaño respecto a la población sin tatuajes, lo que permite suponer una implicación del sistema inmune en la respuesta fisiológica a los tatuajes [4].

Hasta hace muy poco, tampoco se conocía el mecanismo por el que los tatuajes permanecen indelebles durante mucho tiempo hasta que unos científicos franceses descubrieron en 2018 que se debe al sistema inmunitario [8]. El grupo de investigación se centró en el estudio de células inmunológicas presentes en la dermis de ratones, que es la capa de la piel en la que se depositan los pigmentos inyectados al hacer el tatuaje. En esta capa de la piel se encuentran las células inmunológicas conocidas como macrófagos, células dendríticas y linfocitos. Las dos primeras son células presentadoras de antígenos. Es decir, su función

principal es actuar como primera línea de defensa, detectando sustancias extrañas y digerirlas, para llevarlas a los linfocitos, encargados de reconocerlos específicamente y generar anticuerpos. Como consecuencia de la inyección se desencadena una respuesta inflamatoria aguda típica de la lesión, que moviliza a los macrófagos y células dendríticas hacia la zona dañada. Allí, inspeccionan la zona en busca de sustancias extrañas o microorganismos, que también pueden acceder al verse dañada la piel. Estas células detectan los pigmentos como cuerpos extraños y los engloban (fagocitan) para digerirlos y presentar ciertos componentes específicos a los linfocitos. De esta manera se limpia la zona, se degrada el cuerpo extraño en partículas más fácilmente eliminables del cuerpo y se genera una respuesta inmune específica a ese producto en concreto. Pero con los pigmentos de los tatuajes, las células del sistema inmune se encuentran con un escollo importante: no pueden digerirlos y se quedan almacenados dentro de saquitos celulares, (vacuolas) aumentando el tamaño del macrófago de forma que pierde su movilidad. Por tanto, se queda en el tejido hasta que muere y libera el pigmento nuevamente al medio. Cuando esto ocurre, llegan nuevos macrófagos y células dendríticas a partir de la sangre que vuelven a empezar el proceso. Este proceso se repetiría durante toda la vida de la persona que lleva el tatuaje. Los autores han denominado su modelo para explicar la persistencia de los pigmentos como “*modelo de captura-liberación-recaptura de pigmentos*”. Este trabajo demuestra que, aunque se pensaba que los pigmentos se quedaban retenidos por los fibroblastos, que son las células mayoritarias que conforman la dermis, el reservorio de los pigmentos son en realidad células del sistema inmunitario [8].

Por otro lado, las células dendríticas, que no pierden su capacidad de viajar por el organismo, pueden llevar los pigmentos hacia los ganglios, donde hay más macrófagos que fagocitan los pigmentos al morir estas células. Allí se repite el mismo proceso que en la dermis, fijando los pigmentos a los ganglios también y provocando su engrosamiento.

Sin embargo, las buenas noticias son que, a raíz de este descubrimiento, pueden sentarse las bases de un nuevo tratamiento para la eliminación de tatuajes, que es ineficiente en la actualidad. De esta forma, se puede combinar el uso del láser, que sí puede degradar los pigmentos, con una eliminación local transitoria de los macrófagos, para que las fracciones de pigmentos no sean nuevamente capturadas y puedan viajar por el sistema linfático para eliminarse definitivamente del organismo [8].

Esperamos que pronto podamos ver mejoras en el procedimiento de eliminación de los tatuajes, por si en base a esta información, ¡alguien se arrepiente!

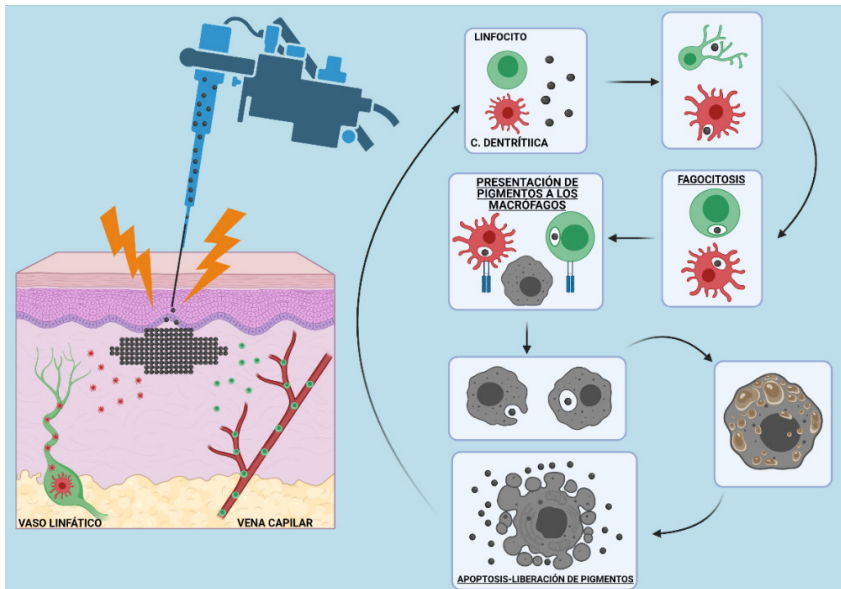


Figura 1. *Proceso de reconocimiento y fagocitosis de los pigmentos por los linfocitos y células dendríticas, presentación a macrófagos y apoptosis-liberación de los pigmentos.*

Referencias bibliográficas

1. España, el país del tatuaje [Internet]. Diario16. 2019 [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://diario16.com/espana-pais-del-tatuaje/>
2. Complete mapping of the tattoos of the 5300-year-old Tyrolean Iceman [Internet]. moam.info. [cited 2021 Sep 26]. Available from: https://moam.info/complete-mapping-of-the-tattoos-of-the-5300-year-old-tyrolean-iceman_5b8e3074097c4767188b456e.html
3. Nast C. Breve historia de los tatuajes en la moda [Internet]. Vogue España. 2020 [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://www.vogue.es/belleza/articulos/historia-tatuajes-moda-issey-miyake-rihanna>
4. Schreiver I, Hesse B, Seim C, Castillo-Michel H, Villanova J, Laux P, et al. Synchrotron-based ν -XRF mapping and μ -FTIR microscopy enable to look into the fate and effects of tattoo pigments in human skin. *Sci Rep.* 2017;7(1):11395.
5. Inking the Immune System: How Macrophages Make Tattoos Last | Bio-Rad [Internet]. [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://www.bio-rad-antibodies.com/blog/how-macrophages-make-tattoos-last.html>
6. European Commission. Joint Research Centre. Safety of tattoos and permanent make-up: final report. [Internet]. LU: Publications Office; 2015 [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://data.europa.eu/doi/10.2788/74783>
7. Dispersión ultrasónica de la tinta del tatuaje [Internet]. Tecnología de ultrasonido de Hielscher. [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://www.hielscher.com/es/ultrasonic-dispersion-of-tattoo-ink.htm>
8. Baranska A, Shawket A, Jouve M, Baratin M, Malosse C, Voluzan O, et al. Unveiling skin macrophage dynamics explains both tattoo persistence and strenuous removal. *Journal of Experimental Medicine.* 2018;215(4):1115–33.

¿Vapear es más sano que fumar?

ANA MELERO ZAERA, ANTONIO JOSÉ GUILLOT GARCIA,
TERESA MARÍA GARRIGUES PELUFO
*Departamento de Farmacia y Tecnología
Farmacéutica y Parasitología.
Universidad de Valencia.*

Todos conocemos a alguien que vapea. Algunos, los fumadores, dicen perseguir dejar el vicio (adicción, en realidad); otros porque tiene un aura de glamur que el cigarrillo tradicional ha perdido.

La historia del cigarrillo electrónico (CE) empezó cuando, en 1968, Helbert A. Gilbert creó un dispositivo electrónico que permitía al usuario inhalar aire aromatizado, caliente y húmedo (sin nicotina). Sin embargo, los intentos de comercializar su producto no fructificaron. Bastantes años más tarde, en 2003, el farmacéutico chino Hon Lik, patentó otro tipo de CE que sí utilizaba nicotina. Entre 2004 y 2007 se comenzó a comercializar, primero en el mercado chino y pronto en otros países. Lo cierto es que, desde su lanzamiento, ha experimentado una gran expansión por todo el mundo por varias razones: por la atractiva publicidad que se elabora sobre ellos, porque son anunciados

como una forma “sana” de fumar y como una herramienta para dejar el cigarrillo tradicional, por la facilidad con la que se pueden obtener y por la vasta y exótica variedad de sabores que ofertan. Actualmente existen en el mercado más de 460 modelos de cigarrillo electrónico distintos.

Independientemente del diseño y el aspecto, estos dispositivos funcionan de forma similar y están compuestos por los mismos elementos (Ver figura 1). De izquierda a derecha en la figura: luz, batería (fuente de energía), atomizador (elemento calentador), cartucho o receptáculo que contiene la solución líquida (e-liquid), y boquilla.

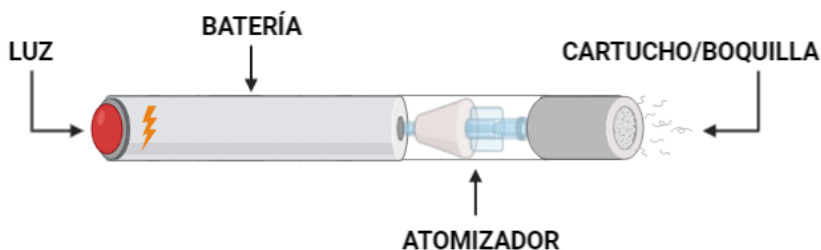


Figura 1. Estructura básica del cigarrillo electrónico o vapor: Luz, batería, atomizador, contenedor y boquilla. Imagen creada con Biorender.com

Cuando el usuario inhala a través de la boquilla del CE, un sensor detecta el flujo de aire. El microprocesador incorporado al sensor por un lado activa el atomizador, que inyecta gotículas del “e-liquid” en el flujo de aire y, por otro lado, enciende una luz LED que simula el acto de fumar. Las gotículas se calientan mediante la resistencia y se crea el vapor. Esta resistencia puede alcanzar unos 250°C, aunque la temperatura es modificable por el usuario.

El componente que determina sus características y su inocuidad es el e-liquid. Los componentes básicos de esta solución líquida son cuatro: glicerina, propilenglicol, aromas y nicotina [1]. No obstante, existen en el mercado tantas formulaciones distintas que la presencia de estas sustancias es muy variable, de hecho, se pueden encontrar algunos “e-liquids” sin propilenglicol, sin aromas o sin nicotina. En cuanto a los aromatizantes, se sabe que hay más de 7000 distintos [2].

Si bien el CE se comercializó inicialmente sin estudios específicos sobre su toxicidad, con el paso del tiempo se ha ido recopilando información al respecto. Así, el *Annual Update of Public Health England's e-cigarette Evidence Review* ha declarado que **los CE son al menos un 95 % más seguros que los cigarrillos convencionales** porque presentan una importante reducción en compuestos tóxicos³. Por ejemplo, en el CE hay concentraciones insignificantes de nitrosaminas e hidrocarburos aromáticos policíclicos (con actividades cancerígenas), que llegan a ser 1000 veces inferiores a las de los cigarrillos convencionales [1]. Lo mismo ocurre con los metales pesados, como el cadmio, el níquel y el plomo presentes en el aerosol, que no dan lugar a problemas de seguridad significativos porque se trata de emisiones mínimas [3]. Además, el vapor del CE que se produce contiene, en comparación con el humo del tabaco, sustancias menos nocivas, cualitativa y cuantitativamente [4].

Es importante destacar que los productos químicos detectados en el CE pueden variar según el voltaje o la potencia utilizada para generar el aerosol y según los distintos saborizantes [5]. Por ejemplo, los compuestos más tóxicos e irritantes son el formaldehído, acetaldehído y acroleína, que se forman a partir del propilenglicol cuando se calienta a altas temperaturas [1], aunque el contenido en el aerosol es solo una pequeña fracción de los niveles inhalados por los fumadores convencionales. Los niveles sí pueden ser altos si el líquido se sobrecalienta, pero esto genera un sabor aversivo que el consumidor rechazaría [3, 4]. Otra diferencia muy importante respecto al tabaco es que, hasta la fecha, no se han identificado riesgos para la salud del vapeo en “vapeadores pasivos” [3].

Datos como los expuestos hacen que se pueda afirmar que el CE no ejerce los efectos devastadores del tabaco sobre la salud. De hecho, se calcula que las probabilidades de desarrollar cáncer a lo largo de la vida por usar el CE son de un 0,05 % comparadas con las probabilidades que se tienen por fumar cigarrillos convencionales [3].

No obstante, se ha demostrado que pueden provocar efectos adversos en la salud cardiovascular debido a la nicotina [6, 7], si bien el CE presenta de 0-36 mg/ml [1] en el e-liquid. Por otra parte, su liberación puede modificarse por el consumidor. También puede influir en estos efectos adversos la producción de acroleína, pues existe una asociación entre los metabolitos de acroleína y los agregados de leucocitos plaquetarios, lo que podría propiciar el efecto trombogénico en humanos [8, 9]. Además, se pueden generar radicales libres a partir de cualquier componente en las emisiones del CE, desde saborizantes hasta solventes.

Sí puede ser causa de problemas menores como tos, boca seca, dificultad para respirar, irritación de garganta o boca y dolor de cabeza [10] Los efectos sobre la salud respiratoria se relacionan con el propilenglicol y la glicerina ya que no se tienen demasiados datos sobre su seguridad cuando son inhaladas [6, 11], a pesar de ser seguras cuando son ingeridas. Esto podría ser particularmente perjudicial para los sujetos con problemas respiratorios de base. No obstante, algunos estudios demuestran mejoras en la salud pulmonar (niveles reducidos de carboxihemoglobina y una mayor saturación de oxígeno) de personas fumadoras que sustituyeron el tabaco por el CE [1, 3, 6].

El problema más importante deriva de la presencia (optativa y graduable como se ha apuntado) de la nicotina, que es una de las sustancias más adictivas que existe. Además, la inhalación es un modo de administración particularmente adictivo por ser una vía de absorción muy eficiente [12], si bien está modulada por otros factores como la potencia del CE, la concentración y el estado iónico de la nicotina, otros componentes líquidos y la forma de inhalación del usuario.

Como tóxico, la nicotina tiene efectos múltiples, debidos principalmente a su similitud con el neurotransmisor acetilcolina. Su potencial adictivo depende, a nivel fisiológico, de sus efectos sobre el sistema nervioso central (SNC), en el que produce la liberación de dopamina, responsable de una sensación placentera y medidora de los efectos de refuerzo de la nicotina, así como de otras drogas de abuso. La nicoti-

na libera dopamina en el área mesolímbica, la corteza frontal, el área tegmental ventral del mesencéfalo y el núcleo accumbens, regiones del cerebro que son críticas en las percepciones de placer y recompensa y que se alcanzan en 9-10 segundos si se absorbe por vía inhalatoria [13]. Con la exposición repetida a la nicotina se desarrolla tolerancia, que acarrea un incremento en el número de receptores nicotínicos y una desensibilización de los mismos [14]. Como resultado, la persona fuma más cigarrillos para evitar la aparición de estados adversos asociados a la ausencia de nicotina. Por su fácil acceso al SNC, la nicotina ejerce efectos neurocognitivos nocivos y, particularmente en el cerebro en desarrollo de adolescentes y adultos jóvenes. La exposición a la nicotina durante la adolescencia afecta negativamente a la memoria, la atención y la estabilidad emocional, así como a la capacidad de aprendizaje [5]. Durante el embarazo, puesto que la nicotina atraviesa fácilmente la placenta, puede producir efectos negativos sobre el feto. La exposición de la madre gestante a la nicotina representa una seria amenaza para el desarrollo y la plasticidad cerebral del feto. Además, la nicotina produce un incremento de la liberación de algunas hormonas como la hormona adenocorticotrópica (ACTH), cortisol, la hormona de crecimiento (GH), la prolactina y la vasopresina. Como resultado de estas acciones, sobre el sistema cardiovascular se produce un aumento de la presión arterial y el ritmo cardíaco además de una vasoconstricción cutánea. La nicotina ocasiona también un aumento en el número de leucocitos, plaquetas, y fibrinógeno, apreciándose también un incremento de la coagulación. Asimismo, respecto a los efectos en el sistema digestivo, puede causar náuseas, vómitos, diarreas o hipersalivación (ptialismo) [12].

La formulación del CE con nicotina tiene dos tipos de consecuencias opuestas: se podría convertir en una herramienta para deshabitua- ción tabáquica al separar la adicción a la nicotina del resto de factores (como ocurre con las terapias de sustitución de nicotina); pero puede ser la puerta de entrada a la adicción tabáquica y otras sustancias de abuso inhaladas (como la marihuana) [1, 5].

La utilización como terapia para la deshabituación tabáquica no ha sido avalada por la comunidad científica, dado que no se ha estudiado en un entorno rigurosamente controlado. Esto se debe fundamentalmente a que no se incluye bajo el paraguas de los medicamentos y productos sanitarios y, por tanto, es de uso libre.

Se puede consultar, no obstante, varios estudios en los que se introdujo el CE como intervención para abandonar el tabaco. Se observó que los participantes continuaron usándolo para mantener su hábito en lugar de dejar de fumar convirtiéndose en usuarios duales de tabaco y cigarrillo electrónico [16], como también se ha descrito para los chicles o el spray de nicotina. Por ejemplo, Hajek et al (2019) asignaron al azar a 886 fumadores a CE o productos de reemplazo de nicotina de su elección. Después de 1 año, el 18 % de los usuarios CE había dejado de fumar, en comparación con el 9,9 % de los usuarios de otros productos. Sin embargo, el 80 % de los usuarios de CE todavía los usaba después de 1 año, mientras que solo el 9 % de los usuarios de productos de reemplazo de nicotina seguían usando esos productos después de 1 año [17].

Fuera del contexto de un ensayo clínico, también se ha comprobado el problema de que el uso del CE se asocie con un mayor riesgo de consumo de cigarrillos [18]. Las probabilidades de iniciar el consumo de tabaco fueron del 23,2 % para las personas que habían probado el CE y del 7,2 % para los que nunca lo habían usado. Además, según el artículo de Voos N. et al (2019), los adolescentes que usan CE tienen 3 veces más probabilidades de convertirse en fumadores de cigarrillos convencionales que los adolescentes que no los usan [5]. Además, los resultados indicaron que el uso de CE tuvo un mayor efecto entre los adolescentes que inicialmente tenían una menor propensión a fumar.

En España, según los resultados de la Encuesta sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias en España (ESTUDES) de 2018, cerca de la mitad de los estudiantes de 14 a 18 años ha probado en alguna ocasión CE (48,4 %), siendo más frecuente entre los chicos con independencia de la edad [14]. Únicamente un 9,7 % lo utiliza para reducir

el consumo de tabaco o para dejar de fumar. Además, se percibe como seguro: tan solo un 12,1 % de los estudiantes usuarios de CE y un 24,9 % de los que no son usuarios cree que usar el CE al menos una vez al mes tiene consecuencias negativas para la salud [14].

Las razones para esta influencia negativa del CE con nicotina son múltiples. Puede que haga la transición al consumo de cigarrillos más natural porque su uso imita los guiones de comportamiento del consumo de cigarrillos (movimientos de la mano a la boca, inhalación, retención del vapor en los pulmones y exhalación). También se ha sugerido que el uso de CE puede activar procesos conductuales que incrementan el riesgo de fumar. Por ejemplo, los usuarios de CE muestran un aumento en las expectativas positivas sobre el consumo de cigarrillos y otras sustancias que pueden ayudar a la integración con otros compañeros, aumentar la confianza en uno mismo y ser un pasatiempo más para ellos.

En resumen, el CE es más seguro que el tabaco convencional pero no está exento de riesgos. El CE podría contribuir a la cesación del tabaquismo tanto total como parcial, particularmente si contiene nicotina. De ahí su potencial uso beneficioso y la razón de su mantenimiento en el mercado. No obstante, no hay estudios que comparen la efectividad del CE en respecto a otras estrategias disponibles o en combinación con ellas. Solo se ha sugerido apoyado en datos científicos que, al igual que la terapia de sustitución de nicotina de acción rápida (oral o spray), podría ser efectivo para calmar momentos puntuales de ansiedad ante la ausencia de nicotina en monoterapia o en terapia combinada.

No obstante, dado que el CE es una puerta de entrada para los jóvenes hacia la adicción a otras drogas, su aplicación en la deshabitación tabáquica quedará eclipsada a menos se lleven a cabo acciones regulatorias para desalentar el uso de CE por parte de los jóvenes y evitar la transición de los CE a otros productos de tabaco combustibles. Este es un peligro que merece la pena tener en cuenta.

Referencias bibliográficas

1. Rom O, Pecorelli A, Valacchi G, Reznick AZ. Are E-cigarettes a safe and good alternative to cigarette smoking? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1340(1):65–74.
2. Löhler J, Wollenberg B. Are electronic cigarettes a healthier alternative to conventional tobacco smoking? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019 Jan 1;276(1):17–25.
3. Evidence review of e-cigarettes and heated tobacco products 2018: executive summary [Internet]. GOV.UK. [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/e-cigarettes-and-heated-tobacco-products-evidence-review/evidence-review-of-e-cigarettes-and-heated-tobacco-products-2018-executive-summary>
4. Benowitz NL, Burbank AD. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2016 Aug 1;26(6):515–23.
5. Voos N, Goniewicz ML, Eissenberg T. What is the nicotine delivery profile of electronic cigarettes? *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2019 Nov 2;16(11):1193–203.
6. Gotts JE, Jordt S-E, McConnell R, Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ*. 2019 Sep 30;366:l5275.
7. MacDonald A, Middlekauff HR. Electronic cigarettes and cardiovascular health: what do we know so far?. *VHRM*. 2019 Jun 21;15:159–74.
8. Raja J, Khouzam A, Khouzam N, Khouzam RN. Smoke and Heart Should Stay Apart: A Look at E Cigarettes and Other Alternatives to Conventional Cigarettes, and Their Impact on Cardiovascular Health. *Current Problems in Cardiology*. 2021 Mar 1;46(3):100640.
9. Mathur A, Dempsey OJ. Electronic cigarettes: a brief update. *J R Coll Physicians Edinb*. 2018 Dec;48(4):346–51.
10. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2014 [cited 2021 Sep 26];(12). Available

from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010216.pub2/full>

11. Jimenez Ruiz CA, Solano Reina S, de Granda Orive JI, Signes-Costa Minaya J, de Higes Martinez E, Riesco Miranda JA, et al. El cigarrillo electrónico. Declaración oficial de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) sobre la eficacia, seguridad y regulación de los cigarrillos electrónicos. *Archivos de Bronconeumología*. 2014 Aug 1;50(8):362–7.
12. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2009;49:57–71.
13. Hukkanen J, Jacob P, Benowitz NL. Metabolism and Disposition Kinetics of Nicotine. *Pharmacol Rev*. 2005 Mar 1;57(1):79–115.
14. Portal Plan Nacional sobre Drogas - Encuestas y estudios [Internet]. [cited 2021 Sep 26]. Available from https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/encuestas_ESTUDES.htm
15. Harmmeet SR, Jahnavi M, Amrit PSH. Vaping Versus Smoking: A Quest for Efficacy and Safety of E-cigarette. *Current Drug Safety*. 2018 Jun 30;13(2):92–101.
16. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Smith KM, Bisal N, et al. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Jan 30 [cited 2021 Sep 26]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1808779>
17. Soneji S, Barrington-Trimis JL, Wills TA, Leventhal AM, Unger JB, Gibson LA, et al. Association Between Initial Use of e-Cigarettes and Subsequent Cigarette Smoking Among Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*. 2017 Aug 1;171(8):788–97.
18. Wills TA, Sargent JD, Gibbons FX, Pagano I, Schweitzer R. E-cigarette use is differentially related to smoking onset among lower risk adolescents. *Tobacco Control*. 2017 Sep 1;26(5):534–9.

Algunas variables que afectan a la evolución de la patología producida por la Covid-19

ROCÍO GONZÁLEZ CRESPO, M^a ÁNGELES PEÑA FERNÁNDEZ,
GUILLERMO TORRADO DURÁN
*Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá (UAH) Alcalá de Henares,
E-28871 Madrid, España.*

En diciembre de 2019 se notificó un grupo de casos de neumonía de etiología desconocida en Wuhan (República Popular China). La Organización Mundial de la Salud confirmó, en marzo de 2020, que eran causados por un nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2 y responsable de la enfermedad llamada COVID-19 (coronavirus disease 2019) [1]. La transmisión se produce de persona a persona a través de gotículas respiratorias cargadas del virus, con una variación significativa en la sintomatología, desde pacientes asintomáticos hasta el desarrollo de una infección caracterizada por fiebre alta, tos seca,

cansancio, dificultad respiratoria, dolor en el pecho, y otros síntomas menos comunes, como vómitos y diarrea, pérdida de olfato o erupciones cutáneas [2]. A partir de esos momentos la COVID-19 tendrá una gran repercusión en la salud de la población, desde el punto de vista biomédico y psicosocial, en todo el planeta. Diversos factores de riesgo están directamente relacionados con una peor evolución de la enfermedad, entre los que destacan, edad avanzada (mayores de 60 años), varones, pacientes con diabetes, hipertensión arterial o cáncer, con enfermedades cardiovasculares, renales o respiratorias, y personas con afecciones neurológicas o con el sistema inmunitario debilitado [3]. Es conocido que múltiples comorbilidades están asociadas a un peor pronóstico y evolución de la infección. A su vez, esta pandemia está generando un gran impacto emocional y psicológico a nivel individual y social, con importantes consecuencias, como ansiedad, angustia u otros síntomas relacionados con diferentes enfermedades mentales (**Figura 1**) [2, 4-6]. Desde la atención primaria y especializada y oficinas de farmacia, existe un gran interés y preocupación por la situación producida por la pandemia y, en especial, en personas mayores, pacientes con comorbilidades, en determinadas dificultades producidas por cualquiera de las derivaciones de la enfermedad, confinamiento, contagio, aislamiento y/o por malas conductas previas. En esta comunicación se aborda la actuación del farmacéutico comunitario ante dos problemáticas concretas y acentuadas por la enfermedad, el tabaquismo y los problemas relacionados con el peso [3].

Figura 1. *Consecuencias de la pandemia por la COVID-19*

Tabaquismo

Desde hace muchos años, el consumo de tabaco es un problema de salud pública mundial, debido a su elevado poder cancerígeno y por causar alteración en las funciones cardiovascular y respiratoria.

En estos meses se ha visto que las personas que fuman tienen mayor riesgo de contraer la enfermedad por coronavirus porque se llevan constantemente las manos a la cara, y en caso de resultar infectadas, corren mayor riesgo de desarrollar un empeoramiento en el desarrollo y evolución de los síntomas o de sus posibles complicaciones, ya que su función pulmonar se encuentra deteriorada [7]. Hay estudios que informan de que los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma o los fumadores, presentan un mayor riesgo de desarrollar infección grave por SARS-CoV-2 [8]. En la **Tabla 1**, se describen los efectos del tabaquismo en la evolución de la enfermedad [9-11]. Por lo anteriormente expuesto es indispensable establecer los riesgos asociados de tabaquismo e infección y sus consecuencias, para definir medidas de control a aplicar durante este período de pandemia. Al mismo tiempo, la asistencia al tabaquismo en atención primaria y especializada se tropieza con restricciones por el riesgo de contagio.

Tabla 1. *Efectos del tabaquismo en la enfermedad por COVID-19.*

Fórmula	Usos
Desarrollo de enfermedades que aumentan el riesgo de resultados adversos en COVID-19 [9]	Enfermedades cardiovasculares Enfermedades respiratorias (EPOC, asma) Enfermedades cerebrovasculares Diabetes y obesidad
Deterioro de mecanismos de defensa [10]	Inmunidad innata: lesión del epitelio respiratorio Inmunidad adaptativa: reducción de inmunoglobulinas Aumento de infecciones Modificación del microbioma
Aumento del riesgo de síndrome de dificultad respiratoria aguda [11]	Aumento del estrés oxidativo Aumenta la permeabilidad de la barrera alveolar y capilar Respuesta inflamatoria sistémica crónica
Comportamientos relacionados con el tabaquismo	Compartir cigarrillos contaminados Exposición al humo del tabaco

Desde la oficina de farmacia hay que impulsar la deshabituación tabáquica, como primera medida sanitaria, y paralelamente es primordial la asistencia al fumador basada en intervenciones individuales y grupales.

Problemas de peso: obesidad y adelgazamiento

Se recomienda desde las autoridades sanitarias una alimentación saludable durante la pandemia de COVID-19, la comida influye en la capacidad de nuestro organismo para prevenir y combatir infecciones y para recuperarse prontamente de ellas. Investigaciones previas han demostrado que eventos de estrés e incertidumbre pueden relacionarse directamente con variaciones en nuestra conducta alimentaria [12, 13]. Resulta de gran relevancia evaluar cambios en los comportamientos alimenticios surgidos a lo largo de estos meses como resultado de la COVID-19, pueden ser cambios en las rutinas, aislamiento, ansiedad debido a la disponibilidad de alimentos y/o medicamentos, menor ejercicio físico, disminución de reuniones sociales, variaciones en los tiempos de comida, en la cantidad y en la calidad, picoteo entre horas o atracones [14-18]. A su vez, hay que prestar atención a pacientes con trastornos alimentarios preexistentes, que pueden incluso estar agravados, por un menor contacto con sus médicos, un aumento de la ansiedad o un empeoramiento de la enfermedad [19]. Estos escenarios, en algunas personas, producen una mayor preocupación por el aumento de peso, la imagen corporal o las posibles consecuencias sobre la salud. De este modo, se ha detectado que los pacientes adquieren conductas compensatorias para bajar o mantener el peso mediante el consumo de laxantes, diuréticos y tratamientos para adelgazar sin control médico, siendo en la mayoría de las ocasiones medidas equivocadas y perjudiciales para la salud. Los profesionales sanitarios desde las oficinas de farmacia y de atención primaria, tienen un papel de gran trascenden-

cia para contribuir a mejorar el estado nutricional, evitar que se sigan dietas sin supervisión médica o a corregir posibles trastornos en los hábitos alimenticios.

Por otro lado, un significativo porcentaje de la población española describe un aumento de peso producido durante el confinamiento, en su gran mayoría entre 1 y 3 kg. Los efectos que tendrá este aumento ponderal en la gravedad de las futuras infecciones por la COVID-19 merecerá una investigación posterior, ya que, es conocido que las personas con sobrepeso tienen un 44 % mayor de riesgo relativo de sufrir la enfermedad y casi el doble en personas con obesidad. Los investigadores consideran que existen múltiples mecanismos que podrían explicar la relación entre obesidad y COVID-19, entre ellos la enzima convertidora de angiotensina-2, es decir, la transmembrana que el SARS-CoV-2 usa para la entrada celular, y que existe en mayores cantidades en personas con sobrepeso u obesidad. Además, la obesidad disminuye la función pulmonar por una mayor resistencia en las vías respiratorias.

El aumento de peso se atribuye a la combinación de mayor ingesta de alimentos y a una menor práctica de la actividad física. Es esencial prestar una vigilancia individualizada en aquellos pacientes con un trastorno alimentario previo o, bien que, como consecuencia de la pandemia por COVID-19, estén adquiriendo malas costumbres en sus conductas alimentarias que supondrán un riesgo para su salud.

Conclusiones

La enfermedad por COVID-19 está asociada a cambios con importantes efectos psicológicos y biomédicos. Los farmacéuticos comunitarios son el primer contacto de estos pacientes con el sistema de salud. Muchos de ellos se enfrentan a enfermedades respiratorias crónicas u otras patologías, alteraciones psicológicas, dificultad de desplazamiento, miedo y desconfianza, preocupación por la situación o problemas de autonomía. Es muy interesante establecer un protocolo de actua-

ción desde la oficina de farmacia para realizar actividades dirigidas a la promoción de la salud de esas personas y velar por la prevención de la COVID-19. A continuación, y a modo de resumen, se detallan algunas de las actuaciones concretas:

- Realizar una valoración clínica del estado de salud del paciente con relación a sus enfermedades crónicas.
- Conocer los tratamientos crónicos y patologías asociadas promoviendo la atención farmacéutica.
- Evaluar posibles medidas higiénico-sanitarias y/o tratamientos exentos de cualquier incompatibilidad o interacción con la medicación o posible intolerancia por parte del paciente.
- Transmitir tranquilidad, confianza y seguridad sobre las medidas de confinamiento y resolver dudas sobre el manejo del tratamiento.
- Realizar un seguimiento farmacoterapéutico una vez comenzado el tratamiento.
- Mejorar hábitos alimentarios, reduciendo el consumo de sal, azúcar y grasas saturadas.
- Propiciar la deshabitación tabáquica desde múltiples puntos del sistema asistencial primario de salud aplicando las medidas necesarias para cada paciente.
- Garantizar la calidad y seguridad en el paciente, ayudándole a alcanzar su bienestar psicosocial, mediante la incorporación de tratamientos y medidas que mejoren preocupaciones o miedos y posibles consecuencias en el desarrollo de la enfermedad por COVID-19.

Referencias bibliográficas

1. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91-5. doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017
2. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, Ho RC. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(5):1-25. doi.org/10.3390/ijerph17051729
3. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P, Hosein Z, Padda I, Mangat J, Altaf M. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med.* 2020;2:1069–1076. doi.org/10.1007/s42399-020-00363-4
4. Gao J, Zheng P, Jia Y, Chen H, Mao Y, Chen S, Wang Y, Fu H, Dai J. Mental health problems and social media exposure during COVID-19 outbreak. *PLoS ONE.* 2020;15(4):e0231924. doi.org/10.1371/journal.pone.0231924
5. Rajkumar RP. COVID-19 and mental health: A review of the existing literature. *Asian J Psychiatr.* 2020;52:102066. doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102066
6. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res.* 2020;288:112954. doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112954
7. Hernández A, García L, Rodríguez S, Thirión I, Osio, J, Perez, R. Associated risks of smoking and possible benefits of cessation in Covid-19: a rapid narrative review. *Salud Pública Mex.* 2021;63(2):262-7.
8. Sixto A, Lucas R, Agulló V. COVID-19 y su repercusión en las adicciones. *Salud drogas.* 2021;21(1):259-78. doi.org/10.21134/haaj.v21i1.582

9. Berlin I, Thomas D, Le Faou A-L, Cornuz J. COVID-19 and Smoking. *Nicotine Tob Res.* 2020;22(9):1650-2. doi.org/10.1093/ntr/ntaa059
10. Qiu F, Liang C-L, Liu H, Zeng YQ, Hou S, Huang S, Lai X, Dai Z. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? *Oncotarget.* 2017;8(1):268-84. doi.org/10.18632/oncotarget.13613
11. Eisenberg SL, Eisenberg MJ. Smoking Cessation During the COVID-19 Epidemic. *Nicotine Tob Res.* 2020;22(9):1664-5. doi.org/10.1093/ntr/ntaa075
12. Quiles Y, Terol MC. Afrontamiento y trastornos de la conducta alimentaria: un estudio de revisión. *Rev Latinoam Psicol.* 2008;40(2):259-80.
13. Anderson DA, Simmons AM, Martens MP, Ferrier AG, Sheehy MJ. The relationship between disordered eating behavior and drinking motives in college-age women. *Eating Behaviors.* 2006;7(4):419-22. doi.org/10.1016/j.eatbeh.2005.12.001
14. Etchevers MJ, Garay CJ, Putrino N, Grasso J, Natalí V, Helmich N. Salud Mental en Cuarentena. Relevamiento del impacto psicológico a los 7-11, 50-55 y 115-124 días de cuarentena en población argentina [Internet]. Observatorio de Psicología Social Aplicada, Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires (Argentina); 2020. [consultado 9 abril 2021]. Disponible en: www.psi.uba.ar/opsa/#informes
15. Sociedad Argentina de Nutrición. Más comida, menos ejercicio. Más de la mitad de los argentinos aumentó de peso en cuarentena: cuántos kilos subieron [Internet]. Clarín. [consultado 9 abril 2021]. Disponible en: www.clarin.com/buena-vida/mitad-argentinos-aumento-peso-cuarentena-kilos-subieron_0_WMEZUU5F1.html
16. Sanday J, Scappatura ML, Rutzetein, G. Impacto de la pandemia por covid-19 en los hábitos alimentarios y la imagen corporal. En: XII Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología. Facultad de Psicología. Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires. 302-7.

17. Phillipou A, Meyer D, Neill E, Tan EJ, Toh WL, Van Rheenen TE, Rossell SL. Eating and exercise behaviors in eating disorders and the general population during the COVID-19 pandemic in Australia: Initial results from the COLLATE project. *Int J Eat Disord.* 2020;53(7):1158–65. doi.org/10.1002/eat.23317
18. Temorshuizen JD, Watson HJ, Thornton LM, Borg S, Flatt RE, MacDermid CM, Harper LE, van Furth EF, Peat CM, Bulik CM. Early Impact of COVID-19 on Individuals with Eating Disorders: A survey of ~ 1000 Individuals in the United States and the Netherlands. *Int J Eat Disord.* 2020;53(11):1780-90. doi.org/10.1002/eat.23353
19. Fernández-Aranda F, Casas M, Claes L, Bryan DC, Favaro A, Granero R, Gudiol C, Jiménez-Murcia S, Karwautz A, Le Grange D, Menchón JM, Tchanturia K, Treasure J. COVID-19 and implications for eating disorders. *Eur Eat Disord Rev.* 2020;28(3):239-45. dx.doi.org/10.1002/erv.2738

Servicios que se ofrecen en farmacia comunitaria

CÉSAR PLA MIRA

*Departamento de ingeniería. Área de farmacia
y tecnología Farmacéutica.*

Universidad Miguel Hernández de Elche. Alicante, España

Introducción

Las oficinas de farmacia, tal y como ratifica en el artículo 84 la Ley 29/2006 de Garantías y uso racional del medicamento, son establecimientos sanitarios privados, de interés público [1].

Los farmacéuticos comunitarios velan, por un lado, por la correcta adquisición, custodia, almacenamiento y conservación de los medicamentos y productos sanitarios. Por otro lado, se preocupan también, por el correcto uso de los medicamentos, de promover y participar en campañas de promoción de la salud, de dar consejo farmacéutico, consejo nutricional y, en definitiva, de acompañar y resolver las dudas de los pacientes en lo que a medicamentos y sus patologías concierne. Todas estas funciones son las que hacen que la farmacia evolucione

hacia un establecimiento sanitario con carácter asistencial. En aras de adaptarse a los nuevos cambios, en 2015, el Foro de Atención Farmacéutica consensuó y acuñó el término Servicio Profesional Farmacéutico Asistencial en Farmacia Comunitaria como: ‘aquellas actividades sanitarias prestadas desde la Farmacia Comunitaria por un farmacéutico que emplea sus competencias profesionales para la prevención de la enfermedad y la mejora tanto de la salud de la población como la de los destinatarios de los medicamentos y productos sanitarios, desempeñando un papel activo en la optimización del proceso de uso y de los resultados de los tratamientos. Dichas actividades, alineadas con los objetivos generales del sistema sanitario, tienen entidad propia, con definición, fines, procedimientos y sistemas de documentación, que permiten su evaluación y retribución, garantizando su universalidad, continuidad y sostenibilidad [2].

Se detallan a continuación los servicios que pueden ofrecerse en la oficina de farmacia. Podrían dividirse en dos grandes grupos, servicios inherentes a la labor del farmacéutico (de atención farmacéutica propiamente dicha) y servicios complementarios que van un paso más allá en el carácter asistencial de las oficinas de farmacia, abordando temas como la nutrición, dermofarmacia o cesación tabáquica.

Servicios inherentes a la labor del farmacéutico

Son aquellos que se deben realizar de manera rutinaria ante un paciente que acude a la farmacia a por un medicamento prescrito por el médico o cuando acude para resolver un problema de salud (síntoma menor) que no precisa derivación al médico.

- Servicio de dispensación: ante una petición de un medicamento prescrito por primera vez, el farmacéutico se asegurará que el paciente conoce para qué sirve el medicamento, cómo debe utilizar-

se, cuál es su posología y la duración del tratamiento. En la primera dispensación, también se evaluará si existe alguna interacción con otros medicamentos, duplicidades de tratamiento o error en la prescripción. Si el tratamiento es crónico, en el momento de la dispensación el farmacéutico se asegurará que no ha habido incidencias en la toma del medicamento (como olvidos), problemas relacionados con la medicación (interacciones con otros medicamentos o alimentos) o reacciones adversas. En caso de detectar alguno de estos problemas deben tratar de solucionarlos o derivar al médico si es necesario.

- Servicio de indicación farmacéutica: servicio profesional farmacéutico que responde a la pregunta: ¿Qué me das para...? Con el objetivo de dar respuesta a problemas de salud que puedan resolverse sin necesidad de derivación al médico de manera consensuada, se publicó la guía con Protocolos de Indicación Farmacéutica y criterios de derivación al médico en síntomas menores [3]. En esta guía se recogen 31 síntomas menores (dolor moderado, molestias digestivas, problemas dermatológicos y otros síntomas) que pueden resolverse desde la farmacia comunitaria sin derivación al médico con fármacos de indicación farmacéutica (no sujetos a prescripción médica). El objetivo que persigue este servicio es identificar el problema de salud del paciente, valorar si debe derivarse al médico e indicar las actuaciones farmacológicas o no farmacológicas que ayuden a paliar el problema.
- Servicio de seguimiento farmacoterapéutico: tiene como objetivo principal asegurar la seguridad y efectividad del tratamiento prescrito por el médico al tiempo que se detectan, si los hay, problemas asociados a la toma de los fármacos. Además, se contribuye al uso racional del medicamento garantizando el correcto uso de los mismos. Para llevar a cabo este servicio se deben:

Para el desarrollo de todos estos servicios es necesario el uso de un protocolo normalizado de trabajo que defina el proceso y garantice

que el trabajo se hace de manera sistemática. Además, se registrarán todas las intervenciones llevadas a cabo por el farmacéutico y se garantizará la confidencialidad farmacéutico-paciente sobre sus datos personales y de salud.

Servicios complementarios

El desarrollo de estos servicios puede ser útil para monitorizar parámetros como la tensión arterial, colesterol, glucosa, hacer un seguimiento de pacientes con EPOC, pacientes a los que se les ha recomendado un tratamiento dermocosmético, pacientes con un tratamiento nutricional específico o pacientes que están dejando de fumar. También se ofertan servicios personalizados de dosificación y revisión del uso de la medicación.

- Seguimiento de pacientes con hipertensión: la hipertensión arterial (HTA) es una elevación sostenida de la presión arterial sistólica, diastólica o ambas que afecta a una amplia parte de la población adulta, en especial a pacientes de avanzada edad. Si estos valores elevados de presión arterial se mantienen aumentan, a su vez, las cifras de morbilidad y mortalidad de los individuos afectados. Aunque la tensión arterial debe individualizarse en función del paciente (Edad, peso, altura), cifras de presión arterial sistólica por debajo de 120 mmHg y cifras por debajo de 80 mmHg se considerarían niveles óptimos [4].

Se describen a continuación los métodos que puede ofertar la farmacia para la toma de la presión arterial, ya sea dentro de la propia farmacia o coordinados desde la farmacia:

- Medida de presión arterial en la propia farmacia: con un equipo de medición validado se toman 3 medidas de presión arterial separadas entre 1 y 3 minutos y se consideran límites de normalidad valores inferiores a 140/90 mm Hg.

- Automedida domiciliaria de la presión arterial (AMPA): en este caso es el propio paciente o su cuidador/familiar el que toma la tensión, con un equipo cedido por la farmacia. Este tipo de medida disminuye el efecto de la bata blanca que puede hacer elevar la tensión en un entorno sanitario (centro de salud o farmacia) y permite obtener valores cercanos a la realidad de la vida cotidiana del paciente.
- Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA): si la farmacia dispone del equipo necesario (*bolter*), se puede ofrecer este servicio a los pacientes. Este equipo permite monitorizar la presión arterial durante 24 o 48 horas, tomando medidas cada 20-30 minutos ininterrumpidamente, con lo que se obtienen valores de presión arterial diurna y nocturna.
- Seguimiento de pacientes con dislipemias: existen dispositivos que nos permiten obtener, en mg/dL, los niveles de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos en sangre capilar en poco tiempo. La monitorización de estos parámetros permite hacer un seguimiento a pacientes que toman estatinas u otros medicamentos para disminuir los niveles de colesterol o triglicéridos. Como valor añadido, se puede calcular al paciente el riesgo de sufrir, en 10 años, un evento cardiovascular con el objetivo de mejorar la adherencia a los tratamientos antihipertensivos o hipocolesteroemiantes y reconducir o mejorar sus hábitos de vida hacia una conducta más saludable (alimentación equilibrada, práctica regular de deporte...). Se han propuesto diferentes modelos para tal efecto que cuantifican dicho riesgo y tienen en cuenta diversos factores interindividuales como edad, género, consumo de tabaco, cifras de presión arterial y perfil lipídico. En España se emplea el modelo recomendado por la guía europea de prevención cardiovascular en la práctica clínica [5], que predice el riesgo de mortalidad por evento cardiovascular en función del análisis de la población europea .

- Monitorización de la glucosa: este servicio está orientado al seguimiento de pacientes con diabetes. Se pueden monitorizar los valores de glucosa en ayunas o post-pandrial (según sea necesario) para comprobar que la medicación está funcionando o no y si se debe derivar al médico. Existen glucómetros que permiten obtener de forma rápida los niveles de glucosa capilar en mg/dL.
- Seguimiento de pacientes con EPOC: en el tratamiento de la EPOC se emplean broncodilatadores de larga duración, corticoides, teofilina e inhibidores de la fosfodiesterasa IV. Estos fármacos suelen emplearse por vía inhalada y presentan ciertas dificultades de uso y reacciones adversas frecuentes como la sequedad bucal. Los objetivos principales del tratamiento de la EPOC son: reducir los síntomas crónicos, disminuir la frecuencia y la gravedad de las agudizaciones y mejorar el pronóstico del paciente. Para garantizar la consecución de estos objetivos, desde la farmacia, se puede hacer un seguimiento a los pacientes [6]. En primer lugar, se explicará cómo usar los inhaladores y la importancia de ello (explicando las posibles reacciones no deseadas y cómo prevenirlas) para garantizar la adherencia al tratamiento. Luego, se les citará de manera regular para monitorizar los niveles de oxígeno en sangre con un oxímetro y comprobar que el tratamiento está funcionando.
- Servicio de dermocosmética: en España las compras de dermocosmética en farmacia suponen el 21 % de las compras de estos productos durante 2019. De entre todos los productos de dermocosmética, destacan los productos de cuidado facial, que aumentaron en 2019 un 8 % con respecto al 2018 [7]. Es interesante entonces que las farmacias potencien este sector dado que son expertos en galénica, concedores de las patologías dermatológicas más frecuentes y como tratarlas. Además, existen programas de especialización en este campo, fundamentales para asegurar la calidad del servicio.

- Servicio de nutrición: el ofrecimiento de este servicio requiere de una formación específica en el ámbito, el farmacéutico debe contar con el título de dietista-nutricionista según las autoridades. No sólo se limita a la pérdida de peso, sino a la nutrición en cualquier condición fisiológica o situación especial de la vida (embarazadas, personas de edad avanzada o niños). Por ello, el consejo debe ser individualizado y adaptado a objetivos tangibles en función de las posibilidades del paciente.
- Servicio de deshabituación tabáquica: el tabaquismo es una enfermedad con graves repercusiones sobre la salud del paciente y sobre el sistema de salud. Como promotores de la salud, las oficinas de farmacia ofrecen un servicio de deshabituación tabáquica en el que se acompaña al paciente en este proceso. Es un servicio que se puede coordinar con médicos de atención primaria, ya que, además de herramientas de apoyo psicológico, existen tratamientos de indicación farmacéutica y de prescripción médica como la vareniclina o el bupropión (financiados por el SNS).
- Servicio personalizado de dosificación: consiste en reemblistar los medicamentos que así lo permitan en un blíster semanal que facilite al paciente la toma de medicación minimizando los olvidos y errores en la pauta al máximo. El principal objetivo que persigue es el cumplimiento terapéutico y la correcta adherencia al tratamiento [8].
- Servicio de revisión del uso de la medicación: junto con el paciente, el farmacéutico realiza una entrevista en la que se revisa toda la medicación que toma el paciente haciéndole tomar conciencia de qué es, para qué es, cómo se toma y se comprueba si existe alguna duplicidad de tratamiento o algún fármaco para una indicación que no corresponde [9].

Al igual que en los servicios explicados al principio, se deben redactar y validar protocolos normalizados de trabajo que definan como se

va a proceder en cada servicio, así como documentos que sirvan para registrar todas las intervenciones. Se debe disponer también de una zona de atención personalizada que permita asegurar la confidencialidad farmacéutico-paciente, si es necesario.

Conclusión

La oficina de farmacia es un establecimiento sanitario de referencia que puede ofrecer al paciente servicios inherentes a la labor del farmacéutico y servicios complementarios para promocionar la salud.

Referencias Bibliográficas

1. España. Jefatura del estado. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Of. del Estado, 2006;178; 281222–28165. (consultado Jun. 02, 2021. [Online]). Disponible: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2006/BOE-A-2006-13554-consolidado.pdf>.
2. Farmacia Asistencial - Comunicado de Foro AF-FC: Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistencial. Web de Portalfarma.” <https://www.portalfarma.com/Profesionales/DestacadosProfesionales/Paginas/Farmacia-Asistencial-Foro-AF-FC-6o-Comunicado.aspx> (consultado Jun. 02, 2021).
3. Amador-Fernández, N. et al. Colaboración farmacéutico-médico en la elaboración de protocolos consensuados para el tratamiento de síntomas menores: programa ‘INDICA+PRO, Farm. Comunitarios, 2019;11(4);21–31. doi: 10.5672/fc.2173-9218.(2019/vol11).004.03.
4. De la sierra Iserte A, Gorotidi Pérez M, Segura de la Morena J, División JA, Sabater Hernández D, Bellver Monzó O, Tous Trepas S, Persegure Torregrosa Z, Pacientes con hipertensión y riesgo cardiovascular. 2011.

5. De Backer DWG, Ambrosionia E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahima S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Catse V, Orth-Gomér K, Perka J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sansa S, Sansoya V, Sechtema U, “Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica (y II),” *Atención Primaria*, 2004. <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-guia-europea-prevencion-cardiovascular-practica-13069039> (consultado Jun. 03, 2021).
6. Miravittles M et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable, *Aten. Primaria*, 2012;44(7);425–437. doi: 10.1016/j.aprim.2012.04.005.
7. “El sector cosmético en España | STANPA :: Asociación Nacional de Perfumería y Cosmética.” <https://www.stanpa.com/sector-en-cifras/sector-cosmetico-espana/> (consultado Jun. 02, 2021).
8. Detección de errores en la elaboración de sistemas personalizados de dosificación (SPD Farmacéuticos Comunitarios. <https://www.farmacuticoscomunitarios.org/es/journal-article/deteccion-errores-elaboracion-sistemas-personalizados-dosificacion-spd> (consultado Feb. 18, 2021).
9. Baixauli, V. Revisión del uso de los medicamentos (RUM), un nuevo servicio profesional en la farmacia comunitaria española, *Farm. Comunitarios*, 2015; 7(4);3-4. doi: 10.5672/fc.2173-9218. (2015/vol7).004.01.

Vacunas Covid-19

ELISA GARBAYO, MARÍA JOSÉ BLANCO-PRIETO
*Departamento de Tecnología y Química Farmacéuticas,
Facultad de Farmacia y Nutrición, Universidad de Navarra*

Las vacunas constituyen uno de los grandes logros científicos del último siglo, ya que han permitido erradicar ciertas enfermedades como la viruela y disminuir la incidencia de otras. El contexto actual de pandemia por coronavirus (COVID-19), ha puesto de manifiesto su papel fundamental en la protección de la sociedad, constituyendo la herramienta más eficaz para controlar esta enfermedad causada por el coronavirus SARS-CoV-2 y descrita por primera vez a finales de 2019 en la ciudad china de Wuhan [1, 2].

El desarrollo de una vacuna es un proceso complejo, que consta de distintas etapas, y que generalmente dura entre 4 y 7 años. En primer lugar, es necesario conocer las características biológicas e inmunológicas del patógeno para poder desarrollar el candidato vacunal. A continuación, hay que demostrar su eficacia y seguridad en modelos preclínicos y en ensayos clínicos. Por último, se deben de cumplir todos los requisitos legales para su comercialización. A pesar de ser un proceso complejo, se ha conseguido la comercialización de 4 vacunas frente a la COVID-19 en un tiempo récord de menos de un año sin que ello comprometa su

calidad, seguridad y eficacia. En este capítulo analizamos sus principales características, así como las ventajas e inconvenientes de cada estrategia.

Tipos de vacunas frente a COVID-19

Actualmente hay 4 vacunas contra la COVID19 autorizadas por las agencias reguladoras europeas. Se trata de las vacunas desarrolladas por Pfizer/BioNTech [3], Moderna [4,5], AstraZeneca [6] y Johnson & Johnson [7, 8] (Tabla 1). Las 2 primeras utilizan la tecnología del ARN mensajero (mRNA) y las 2 últimas se basan en el uso de vectores virales recombinantes (Figura 1). Todas ellas son estrategias muy innovadoras, que utilizan como antígeno la proteína espicular del coronavirus [9]. Esta es la proteína fundamental de la envoltura del virus SARS-CoV-2, cuya función es la de facilitar su entrada en la célula humana que va a infectar. Por lo tanto, esta proteína se ha establecido como principal diana en el proceso de desarrollo de vacunas. En esta sección se resume el funcionamiento de las 4 estrategias vacunales ya aprobadas en Europa.

Tabla 1. *Características de las vacunas COVID autorizadas y en revisión en Europa.*

Vacuna	Fabricante	Tecnología	Status
Comirnaty	BioNTech/Pfizer	mRNA	Autorizada (21/12/2020)
Spikevax	Moderna	mRNA	Autorizada (06/01/2021)
Vaxzevria	Astra Zeneca/ Oxford University	Adenovirus	Autorizada (29/01/2021)
Vacuna Covid-Janssen	Johnson & Johnson	Adenovirus	Autorizada (11/03/2021)
CVn CoV	CureVac AG	mRNA	Revisión continua (12/02/2021)
NVX-CoV2373	Novavax CZAS	Subunidad proteica	Revisión continua (03/02/2021)

Vacuna	Fabricante	Tecnología	Status
Sputnik V	Centro Nacional Gamaleya de Epidemiología y Microbiología	Adenovirus	Revisión continua (04/03/2021)
Vacuna Covid “Vero Cell” inactivada	Sinovac Life Sciences	SARS-COV2 inactivado	Revisión continua (04/05/2021)
Fuente consultada: Agencia Europea de Medicamentos (EMA). https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines . Fecha de la consulta: junio 2021			

Vacunas de ARN mensajero (Pfizer/BioNTech y Moderna)

Estas vacunas, que fueron las primeras que recibieron autorización por parte de la EMA, contienen una molécula denominada ARNm que incorpora las instrucciones para que las células del organismo fabriquen la proteína espicular del virus [3–5]. No es necesario que el ARNm se integre en el genoma del huésped para que estas vacunas ejerzan su efecto. Dado que el ARNm es una molécula muy frágil se ha vehiculizado en nanopartículas lipídicas que lo protegen de su degradación [10, 11]. Cuando se administra la vacuna, la persona vacunada producirá temporalmente la proteína espicular del virus SARS-CoV-2. A continuación, su sistema inmune reconocerá esa proteína como extraña, producirá anticuerpos frente a ella y activará a los linfocitos T para atacarla. Todo esto lo protegerá frente a futuras infecciones. La eficacia de estas vacunas es del 95 %, siendo necesarias 2 dosis separadas entre sí entre 21 y 28 días para alcanzarla. Además, tienen la ventaja de que son muy fáciles de diseñar y producir. Sin embargo, se dispone de poca experiencia clínica con este tipo de vacunas y se desconoce cuánto tiempo durará la inmunidad y cuáles son sus efectos a largo plazo ya que previamente

no se había autorizado ninguna vacuna que utilice esta tecnología. Para su conservación requieren de bajas temperaturas por lo que se están investigando distintas formas de mejorar su estabilidad.

Vacunas virales recombinantes (AstraZeneca y Johnson & Johnson)

Las vacunas virales recombinantes desarrolladas por AstraZeneca y Johnson & Johnson son vacunas basadas en virus no patógenos, como los adenovirus, que han sido modificados genéticamente para expresar la espícula del SARS-COV2 y reducir su capacidad infectiva [6–8]. Una vez administradas, el virus no patógeno se replica en el organismo del individuo vacunado expresando los genes propios y el de la proteína inmunogénica de interés, en este caso la proteína espicular del virus. El sistema inmune reconoce a la proteína inmunogénica como extraña y produce anticuerpos frente a ella. La eficacia de estas vacunas es de entre 60-70 % siendo necesarias 2 dosis de la vacuna desarrollada por AstraZeneca y una única dosis de Johnson & Johnson para alcanzar la inmunidad frente al virus. En el caso de este tipo de vacunas se dispone de experiencia preclínica [12–14], aunque son también vacunas relativamente nuevas e innovadoras. Desde un punto de vista inmunológico, este tipo de vacunas basadas en virus son más inmunogénicas que las vacunas de ARNm anteriormente explicadas, por lo que necesitan menos adyuvantes y son más económicas que las anteriores. Por otro lado, una ventaja importante de este tipo de vacunas frente a las basadas en ARN es que no se requieren bajas temperaturas para su conservación y pueden ser almacenadas a 2-8 °C lo que facilita la logística de su administración. En relación con su seguridad, el Comité de Seguridad de la EMA ha reconocido la relación entre su administración y la formación de trombos en un porcentaje muy bajo de pacientes [15–17], principalmente tras la administración de la vacuna desarrollada por AstraZeneca, pero recomienda continuar con su administración dado que se considera que el beneficio observado es mayor que el riesgo.

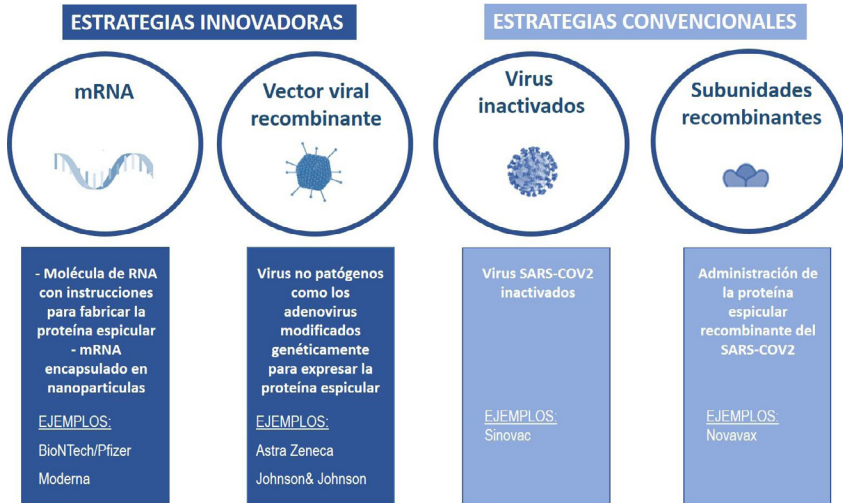


Figura 1. Tipos de vacunas frente a COVID-19. Estrategias innovadoras y convencionales utilizadas en el desarrollo de vacunas frente al virus SARS-CoV-2.

Vacunas en desarrollo

Según datos recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (disponibles en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>), más de 100 candidatos vacunales están siendo evaluados en ensayos clínicos a nivel mundial. Entre los candidatos más relevantes se encuentran los basados en el uso de subunidades virales, que utilizan proteínas virales principalmente la proteína espicular del SARS-CoV-2 (por ejemplo, Novavax CZAS) y los que utilizan el virus inactivado (vacuna china Sinovac) (Tabla 1) [18].

Conclusiones y perspectivas futuras

La actual pandemia ha supuesto un punto de inflexión en la investigación y desarrollo de vacunas. En un tiempo récord se ha realizado un esfuerzo sin precedentes que ha permitido el desarrollo de vacunas para hacer frente a la COVID-19 innovadoras y eficaces. En el caso de

las vacunas a base de mRNA destaca su facilidad para ser modificadas. Esta tecnología a base de ácidos nucleicos vehiculizados en nanopartículas lipídicas ha supuesto una verdadera revolución que podría ser fácilmente extrapolable al tratamiento de otras enfermedades graves como el cáncer [19]. En la actualidad las estrategias a base de subunidades o las vacunas de virus inactivados también están demostrando resultados muy prometedores.

Sin duda, hay cuestiones relacionadas con las vacunas que se espera que se vayan resolviendo en los próximos meses [20]. Por ejemplo, la necesidad de desarrollar vacunas que no requieran bajas temperatura para su conservación que permitan una logística y distribución a gran escala más sencilla. Además, otro aspecto importante es la evaluación a largo plazo de la eficacia y seguridad (la farmacovigilancia) de cualquiera de las estrategias vacunales discutidas en este capítulo ya que todas ellas se han autorizado tras un periodo de seguimiento corto. Por ello, estas vacunas están sujetas a un seguimiento exhaustivo, que exige aportar información en tiempo real y a una farmacovigilancia post-comercialización, como se hace con cualquier vacuna. Otro de los puntos que están siendo actualmente evaluados/analizados es la duración de la inmunidad, así como la necesidad de nuevas dosis para conseguir protección frente a la infección a largo plazo [21]. Tampoco se conoce si las actuales vacunas consiguen detener el contagio [22]. Preocupa además la eficacia de las vacunas disponibles frente a las nuevas variantes del virus en donde existan mutaciones en la proteína espicular que le permitan evadirse de las vacunas [23]. Por otro lado, también se han iniciado ensayos clínicos para demostrar que estas vacunas son eficaces y seguras en niños, una población que hasta la fecha no está siendo vacunada [24], y se está evaluando su inmunogenicidad en embarazadas y lactantes [25]. Además, el acceso universal a las vacunas es un reto global necesario para poner fin a la pandemia. A pesar de todas estas cuestiones no cabe duda de que el desarrollo de estas vacunas contra la COVID-19 eficaces, seguras y en un tiempo récord constituyen uno de los principales avances científicos de los últimos años.

Referencias bibliográficas

- 1 Helmy YA, Fawzy M, Elasad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med*. 2020 Apr 24;9(4):1225. doi: 10.3390/jcm9041225.
- 2 Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- 3 Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Neuzil K, Raabe V, Bailey R, Swanson KA, Li P, Koury K, Kalina W, Cooper D, Fontes-Garfias C, Shi PY, Türeci Ö, Tompkins KR, Walsh EE, Frenck R, Falsey AR, Dormitzer PR, Gruber WC, Şahin U, Jansen KU. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. 2020 Oct;586(7830):589-93. doi: 10.1038/s41586-020-2639-4.
- 4 Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, McCullough MP, Chappell JD, Denison MR, Stevens LJ, Pruijssers AJ, McDermott A, Flach B, Doria-Rose NA, Corbett KS, Morabito KM, O'Dell S, Schmidt SD, Swanson PA 2nd, Padilla M, Mascola JR, Neuzil KM, Bennett H, Sun W, Peters E, Makowski M, Albert J, Cross K, Buchanan W, Pikaart-Tautges R, Ledgerwood JE, Graham BS, Beigel JH; mRNA-1273 Study Group. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 12;383(20):1920-31. doi: 10.1056/NEJMoa2022483.
- 5 Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, Chappell JD, Denison MR, Stevens LJ, Pruijssers AJ, McDermott AB, Flach B, Lin BC, Doria-Rose NA, O'Dell S, Schmidt SD, Corbett KS, Swanson PA 2nd, Padilla M, Neuzil KM, Bennett H, Leav B, Makowski M, Albert J, Cross K, Edara VV, Floyd K, Suthar MS,

- Martinez DR, Baric R, Buchanan W, Luke CJ, Phadke VK, Rostad CA, Ledgerwood JE, Graham BS, Beigel JH; mRNA-1273 Study Group. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2020 Dec 17;383(25):2427-38. doi: 10.1056/NEJMoa2028436.
- 6 Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, Bellamy D, Bibi S, Bittaye M, Clutterbuck EA, Dold C, Faust SN, Finn A, Flaxman AL, Hallis B, Heath P, Jenkin D, Lazarus R, Makinson R, Minassian AM, Pollock KM, Ramasamy M, Robinson H, Snape M, Tarrant R, Voysey M, Green C, Douglas AD, Hill AVS, Lambe T, Gilbert SC, Pollard AJ; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020 Aug 15;396(10249):467-78. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4.
 - 7 Stephenson KE, Le Gars M, Sadoff J, de Groot AM, Heerwegh D, Truyers C, Atyeo C, Loos C, Chandrashekar A, McMahan K, Tostanoski LH, Yu J, Gebre MS, Jacob-Dolan C, Li Z, Patel S, Peter L, Liu J, Borducchi EN, Nkolola JP, Souza M, Tan CS, Zash R, Julg B, Nathavitharana RR, Shapiro RL, Azim AA, Alonso CD, Jaegle K, Ansel JL, Kanjilal DG, Guiney CJ, Bradshaw C, Tyler A, Makoni T, Yanosick KE, Seaman MS, Lauffenburger DA, Alter G, Struyf F, Douoguih M, Van Hoof J, Schuitemaker H, Barouch DH. Immunogenicity of the Ad26.COV2.S Vaccine for COVID-19. *JAMA.* 2021 Apr 20;325(15):1535-44. doi: 10.1001/jama.2021.3645.
 - 8 Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, Goepfert PA, Truyers C, Fennema H, Spiessens B, Offergeld K, Scheper G, Taylor KL, Robb ML, Treanor J, Barouch DH, Stoddard J, Ryser MF, Marovich MA, Neuzil KM, Corey L, Cauwenberghs N, Tanner T, Hardt K, Ruiz-Guiñazú J, Le Gars M, Schuitemaker H, Van Hoof J, Struyf F, Douoguih M; ENSEMBLE Study Group. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Jun 10;384(23):2187-201. doi: 10.1056/NEJMoa2101544.

- 9 Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol.* 2009 Mar;7(3):226-36. doi: 10.1038/nrmicro2090.
- 10 Chung YH, Beiss V, Fiering SN, Steinmetz NF. COVID-19 Vaccine Frontrunners and Their Nanotechnology Design. *ACS Nano.* 2020 Oct 27;14(10):12522-37. doi: 10.1021/acsnano.0c07197.
- 11 Samaridou E, Heyes J, Lutwyche P. Lipid nanoparticles for nucleic acid delivery: Current perspectives. *Adv Drug Deliv Rev.* 2020;154-155:37-63. doi: 10.1016/j.addr.2020.06.002.
- 12 Tiono AB, Nébié I, Anagnostou N, Coulibaly AS, Bowyer G, Lam E, Bougouma EC, Ouedraogo A, Yaro JBB, Barry A, Roberts R, Rampling T, Bliss C, Hodgson S, Lawrie A, Ouedraogo A, Imoukhuede EB, Ewer KJ, Viebig NK, Diarra A, Leroy O, Bejon P, Hill AVS, Sirima SB. First field efficacy trial of the ChAd63 MVA ME-TRAP vectored malaria vaccine candidate in 5-17 months old infants and children. *PLoS One.* 2018 Dec 12;13(12):e0208328. doi: 10.1371/journal.pone.0208328.
- 13 Tapia MD, Sow SO, Ndiaye BP, Mbaye KD, Thiongane A, Ndour CT, Mboup S, Ake JA, Keshinro B, Akintunde GA, Kinge TN, Vernet G, Bigna JJ, Oguche S, Koram KA, Asante KP, Hogrefe WR, Günther S, Naficy A, De Ryck I, Debois M, Bourguignon P, Jongert E, Ballou WR, Koutsoukos M, Roman F; Zaire Ebola Research Alliance group. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a chimpanzee adenovirus vectored Ebola vaccine in adults in Africa: a randomised, observer-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jun;20(6):707-18. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30016-5.
- 14 Gebre MS, Brito LA, Tostanoski LH, Edwards DK, Carfi A, Barouch DH. Novel approaches for vaccine development. *Cell.* 2021 Mar 18;184(6):1589-1603. doi: 10.1016/j.cell.2021.02.030.
- 15 Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021 Jun 3;384(22):2092-101. doi: 10.1056/NEJMoa2104840.

- 16 Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COVS Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 May 20;384(20):1964-5. doi: 10.1056/NEJMc2105869.
- 17 See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, Streiff MB, Rao AK, Wheeler AP, Beavers SF, Durbin AP, Edwards K, Miller E, Harrington TA, Mba-Jonas A, Nair N, Nguyen DT, Talaat KR, Urrutia VC, Walker SC, Creech CB, Clark TA, DeStefano F, Broder KR. US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COVS Vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 2021 Jun 22;325(24):2448-56. doi: 10.1001/jama.2021.7517.
- 18 Forni G, Mantovani A; COVID-19 Commission of Accademia Nazionale dei Lincei, Rome. COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. *Cell Death Differ*. 2021 Feb;28(2):626-39. doi: 10.1038/s41418-020-00720-9.
- 19 Guevara ML, Persano F, Persano S. Advances in Lipid Nanoparticles for mRNA-Based Cancer Immunotherapy. *Front Chem*. 2020 Oct 23;8:589959. doi: 10.3389/fchem.2020.589959.
- 20 Forman R, Shah S, Jeurissen P, Jit M, Mossialos E. COVID-19 vaccine challenges: What have we learned so far and what remains to be done? *Health Policy*. 2021 May;125(5):553-67. doi: 10.1016/j.healthpol.2021.03.013.
- 21 Widge AT, Roupheal NG, Jackson LA, Anderson EJ, Roberts PC, Makhene M, Chappell JD, Denison MR, Stevens LJ, Pruijssers AJ, McDermott AB, Flach B, Lin BC, Doria-Rose NA, O'Dell S, Schmidt SD, Neuzil KM, Bennett H, Leav B, Makowski M, Albert J, Cross K, Edara VV, Floyd K, Suthar MS, Buchanan W, Luke CJ, Ledgerwood JE, Mascola JR, Graham BS, Beigel JH; mRNA-1273 Study Group. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Jan 7;384(1):80-2. doi: 10.1056/NEJMc2032195.
- 22 Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner H, Yoon SK, Meece J, Olsho LEW, Caban-Martinez AJ, Fowlkes AL, Lutrick K, Groom HC, Dunnigan K, Odean MJ, Hegmann K, Stefanski E, Edwards LJ,

- Schaefer-Solle N, Grant L, Ellingson K, Kuntz JL, Zunie T, Thiese MS, Ivacic L, Wesley MG, Mayo Lamberte J, Sun X, Smith ME, Phillips AL, Groover KD, Yoo YM, Gerald J, Brown RT, Herring MK, Joseph G, Beitel S, Morrill TC, Mak J, Rivers P, Poe BP, Lynch B, Zhou Y, Zhang J, Kelleher A, Li Y, Dickerson M, Hanson E, Guenther K, Tong S, Bateman A, Reisdorf E, Barnes J, Azziz-Baumgartner E, Hunt DR, Arvay ML, Kutty P, Fry AM, Gaglani M. Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. *N Engl J Med*. 2021 Jun 30. doi: 10.1056/NEJMoa2107058.
- 23 Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA; National Study Group for COVID-19 Vaccination. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *N Engl J Med*. 2021 Jul 8;385(2):187-9. doi: 10.1056/NEJMc2104974.
- 24 Klass P, Ratner AJ. Vaccinating Children against Covid-19 - The Lessons of Measles. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):589-91. doi: 10.1056/NEJMp2034765.
- 25 Collier AY, McMahan K, Yu J, Tostanoski LH, Aguayo R, Ansel J, Chandrashekar A, Patel S, Apraku Bondzie E, Sellers D, Barrett J, Sanborn O, Wan H, Chang A, Anioke T, Nkolola J, Bradshaw C, Jacob-Dolan C, Feldman J, Gebre M, Borducchi EN, Liu J, Schmidt AG, Suscovich T, Linde C, Alter G, Hacker MR, Barouch DH. Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women. *JAMA*. 2021 Jun 15;325(23):2370-80. doi: 10.1001/jama.2021.7563.

Formas sólidas de administración oral para pediatría utilizando procedimientos de moldeado

MARÍA MAGARIÑOS TRIVIÑO, JOSÉ B. FARIÑA ESPINOSA
*Departamento de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica.
Facultad de Farmacia. Universidad de La Laguna.*

Introducción

La escasez comercial de medicamentos desarrollados para pediatría supone un vacío terapéutico que conlleva a que en la práctica clínica se recurra a adaptar medicamentos comercializados destinados a la población adulta, también se recurre a utilizar formulaciones no aptas para niños, usos de medicamentos no autorizados, etc. para poder cubrir las necesidades terapéuticas de los niños [1]. Estas prescripcio-

nes excepcionales son muy frecuentes en pediatría, pero conllevan una falta de evidencia científica en cuanto a eficacia y seguridad [2].

La formulación magistral en pediatría supone una herramienta eficaz para solventar este vacío, mediante el desarrollo de formulaciones pediátricas se puede mejorar la adherencia y el pronóstico de la enfermedad. No obstante, para cumplir este objetivo es necesario elaborar formulaciones orales a dosis pediátricas, seguras, eficaces y estables. Además, puede permitir la flexibilidad en la dosificación en los diferentes grupos poblacionales pediátricos, así como incorporar el mínimo número de excipientes autorizados en pediatría y en su menor cantidad [3].

Desarrollo de medicamentos pediátricos

El desarrollo de medicamentos pediátricos supone un reto para la comunidad científica, puesto que estos deben ser adecuados en cuanto a dosis, tamaño, sabor y deben de asegurar la aceptabilidad y seguridad de la formulación en relación con la edad y etapa del desarrollo del niño [4].

El desarrollo normal de un fármaco requiere la realización de varios estudios para garantizar su calidad, seguridad y eficacia a través de la realización de ensayos clínicos. La realización de estos ensayos explica parte del bajo desarrollo de este tipo de medicamentos para pediatría debido a los aspectos éticos que engloban la investigación en niños, los largos periodos de estudio que conllevan (superiores a los exigidos en adultos), los largos procesos de aprobación y el propio coste de realización de dichos estudios.

Para paliar esta situación, la Unión Europea ha impulsado un Plan de Investigación Pediátrica (PIP) destinado a garantizar que se obtengan los datos necesarios a través de estudios en niños para respaldar la autorización de medicamentos pediátricos [5].

Peculiaridades de la población pediátrica

Los niños no son personas adultas de menor tamaño y, por tanto, en pediatría no se puede prescribir ajustando proporcionalmente las dosis del adulto al niño [4].

Una de las razones que explican la ausencia de especialidades es la disparidad en el rango de edad que abarca la población pediátrica (desde recién nacidos pretérmino hasta los dieciocho años) lo que implica una amplia variabilidad de sus características fisiológicas, muy opuestas a las de los adultos. Un medicamento pediátrico ideal debería contar con una dosificación flexible, permitiendo establecer la posología en función de la edad, peso y superficie corporal, así como permitir la elección de la vía de administración más adecuada en función de las peculiaridades de cada paciente.

Los excipientes son también un punto clave ya que confieren forma, volumen y consistencia a los medicamentos, aseguran la estabilidad y conservación del fármaco, mejoran el sabor y el aroma entre otras cosas. Hasta hace poco se consideraban agentes inertes debido a su falta de acción farmacológica, pero hoy día sabemos que pueden conllevar problemas de seguridad (toxicidad, reacciones alérgicas, intolerancias). Es por ello que la selección de excipientes es un punto crítico en el desarrollo de las formulaciones pediátricas ya que ciertos excipientes aceptables en medicamentos para adultos pueden no ser apropiados para un uso pediátrico [3].

Otro punto importante es la aceptabilidad por parte del paciente pediátrico, siendo uno de los factores claves la palatabilidad, de ahí que el enmascaramiento del sabor de los principios activos sea clave para garantizar la adherencia y el éxito terapéutico. Por otro lado, la aceptabilidad en niños también está determinada por la capacidad de deglución de la forma farmacéutica y el volumen o tamaño de la dosis.

Formulación magistral en pediatría

La vía oral es la más utilizada para la administración de medicamentos en pacientes pediátricos, debido no solamente a que se trata de la vía más aceptada, sino la que presenta indudables ventajas por su sencillez, seguridad y comodidad. Las formas líquidas orales (por ejemplo: los jarabes) son las mejores en este sentido ya que cumplen con cada una de estas ventajas. Sin embargo, tienen inconvenientes como pueden ser su estabilidad, su dificultad para el transporte y el mantenimiento de la conservación. Además, es muy común usar en este tipo de formas farmacéuticas excipientes para mejorar las características organolépticas [1].

Algunas formas farmacéuticas emergentes suponen una alternativa a las formas farmacéuticas líquidas orales, como son los mini-comprimidos, pastillas, piruletas, chicles, formas farmacéuticas semisólidas e incluso el desarrollo de formulaciones a través de la tecnología de impresión 3D.

Obtención de formas sólidas orales por moldeado

Los mini-comprimidos, formas sólidas de dosificación oral con un diámetro de 2 – 3 mm [6], se presentan como una nueva tendencia en el diseño de formas sólidas orales con el objetivo de superar los obstáculos como son la dificultad para deglutir, la flexibilidad en la dosis, además de poseer un enorme potencial si lo enfocamos a poblaciones específicas [7].

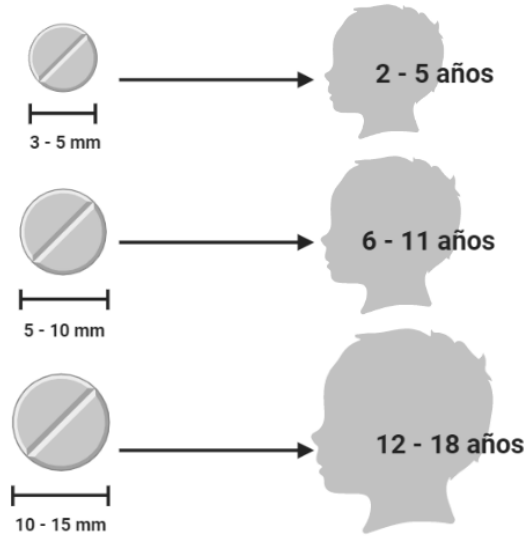


Figura 1. Dimensiones de comprimidos aceptadas según edades en la población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) establece las dimensiones de los comprimidos aceptadas según edades de la población pediátrica atendiendo a la capacidad para deglutir, ver *Figura 1*.

Debido a que en las Oficinas de Farmacia y Servicios de Farmacia Hospitalaria no se suele disponer de los equipos apropiados para elaborar este tipo de comprimidos y, debido a la ausencia de formas farmacéuticas comercializadas que cubran el amplio abanico de principios activos necesarios, se puede recurrir a la elaboración de mini-comprimidos a través de un sistema de obtención por moldeado utilizando el dispositivo: Optima Tablet®.

Ya que el término comprimido hace referencia a formas farmacéuticas obtenidas por compactación mecánica, para este tipo de sistemas que emplean una técnica de obtención por moldeado (como es el caso del Optima Tablet®) se ha optado por utilizar el término pastilla.



Figura 2. *Optima Tablet® 100 mg.*

El dispositivo Optima Tablet® se presenta como un dispositivo que permite la producción de pastillas, a través de una técnica de moldeado a dosis personalizadas, asegura una dosificación precisa, posibilita realizar cantidades pequeñas y medianas de distintas formas farmacéuticas (pastillas para deglución, bucodispersables, masticables, sublinguales) simplificando la producción a través de un método rápido y de bajo coste, ver *Figura 2*. El dispositivo se presenta en varios tamaños (100 mg, 200 mg, 300 mg y 500 mg) con objeto de escoger el más adecuado en función de la dosis de principio activo que se requiera y de la edad del paciente.

El tamaño de las pastillas obtenidas a través de este sistema cumple con los criterios que la EMA establece en cuanto a dimensiones y aceptación por parte de la población pediátrica, por lo que se podría administrar a partir de los dos años, ver *Figura 1* [9].

Para estudiar su viabilidad, se han desarrollado pastillas utilizando hidroclorotiazida (HCT) como principio activo modelo, a una dosis pediátrica de 10 mg. Además, para enmascarar el sabor amargo del principio activo, se incorporó esencia de plátano a la formulación, mejorando así la aceptación por parte del paciente. Con ello se proporciona una alternativa viable a la suspensión oral de HCT 2 mg/ml recogida en el Formulario Nacional como Fórmula Magistral tipificada [10] para el tratamiento de la hipertensión arterial y edemas por insuficiencia cardiaca, renal y hepática [11].

Actualmente la dosis más pequeña comercializada de HCT es de 25 mg en forma de comprimidos. Por tanto, con Óptima Tablet® apor-

taríamos una dosificación menor, individualizada, facilitando la administración al paciente.

Esta nueva formulación permite combinar las ventajas de formas sólidas y líquidas y paliar sus inconvenientes; facilitando así la administración al paciente, que es uno de los inconvenientes que se presentan a la hora de utilizar comprimidos, pero a su vez sosteniendo una de las grandes ventajas, la estabilidad, puesto que las formas sólidas son más estables en el tiempo que las líquidas [1]. Por otro lado, mantenemos las ventajas de las formas líquidas como es la posibilidad de ajustar la dosis. Además, las pastillas que se obtienen son bucodispersables, destinadas a colocarse en la boca donde se dispersan rápidamente antes de ser tragadas.

Proceso de elaboración con el sistema Optima Tablet®

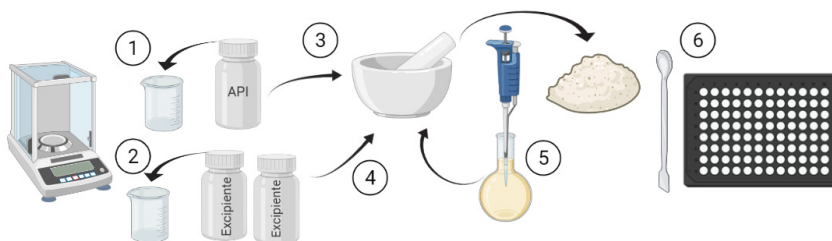


Figura 3. Descripción del proceso de elaboración.

1. Pesar el principio activo en balanza analítica.
2. Pesar los excipientes sólidos en balanza analítica.
3. Pulverizar el principio activo en un mortero.
4. Añadir los excipientes sólidos al mortero, pulverizar todo y homogeneizar.
5. Añadir la disolución aglutinante a la mezcla de sólidos y homogeneizar. Se obtiene una masa homogénea.

6. Verter la mezcla obtenida en el dispositivo Optima Tablet® y moldear relleno todas las cavidades con ayuda de una espátula flexible. Posteriormente, retirar el sobrante y eyeccionar las *mini-pastillas*. Dejar secar las pastillas para poder retirarlas del dispositivo.

Se pueden obtener formulaciones de 100 pastillas en 15 minutos, lo que posibilitaría su aplicación en Oficinas de Farmacia y Servicios de Farmacia Hospitalaria.

Conclusión

Por tanto, este sistema permite la obtención por moldeo de formas sólidas orales, proporcionando una alternativa viable para la elaboración de formulaciones individualizadas según las peculiaridades de cada paciente, dosis y vía de administración.

Referencias bibliográficas

1. Glass BD, Haywood A. Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. *J Pharm Pharm Sci.* 2006;9(3):398-426.
2. Piñero-Pérez R, Núñez-Cuadros E, Rodríguez Marrodán B, Escrig-Fernández R, Gil-Lemus MA, Manzano-Blanco S, Calco C. Medicamentos fuera de ficha técnica en Pediatría. *An Pediatr (Barc).* 2021;94(3):188. e1-188.e9. doi: 10.1016/j.anpede.2020.12.008
3. European Medicines Agency [Internet]. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population [Consultado el 20/05/2021] Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf

4. European Medicines Agency [Internet]. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use [Consultado el 20/05/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf
5. European Medicines Agency [Internet]. Paediatric investigation plans [Consultado el 24/05/2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans>
6. Lennartz P, Mielck JB. Minitabletting: Improving the compactability of paracetamol powder mixtures. *Int J Pharm.* 1998;173(1):75-85. doi: 10.1016/S0378-5173(98)00206-3.
7. Stoltenberg I, Breitreutz J. Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs)- a novel solid oral dosage form for paediatric use. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011;78(3):462-9. doi: 10.1016/j.ejpb.2011.02.005
8. Thomson SA, Tuleu C, Wong IC, Keady S, Pitt KG, Sutcliffe AG. Mini-tablets: new modality to deliver medicines to preschool-aged children. *Pediatrics.* 2009;123(2):235-8. doi: 10.1542/peds.2008-2059
9. Wagner-Hattler L, Kiene K, Bielicki J, Pfister M, Puchkov M, Huwyler J. High Acceptability of an Orally Dispersible Tablet Formulation by Children. *Children.* 2021;8(3):194. doi: 10.3390/children8030194
10. Santoveña A, Hernández-Paiz Z, Fariña JB. Design of a pediatric oral formulation with a low proportion of hydrochlorothiazide. *Int J Pharm.* 2012;423:360-4. doi :10.1016/j.ijpharm.2011.11.034
11. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría [Internet]. Pediamécum. Edición 2015. ISSN 2531-2464 [Consultado el 18/05/2021]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/hidroclorotiazida>

LO QUE DEBES SABER SOBRE MEDICAMENTOS Y SALUD

La salud es un problema que nos preocupa a todos y todo lo relacionado con ella. Muchas veces nos preguntamos si debemos o no tomar determinados medicamentos, qué pasa si nos lo tomamos con el desayuno en vez de con agua o qué pasa si nos hemos olvidado de tomar una dosis. Esta preocupación aumenta exponencialmente si tenemos que administrar medicamentos a nuestros hijos. Los anuncios publicitarios, las redes sociales y los blogs de los/as *influencers* nos bombardean con temas de actualidad relacionados con la salud también, como los problemas del sol, la necesidad de utilizar protectores solares, la conveniencia de utilizar cremas, la posibilidad de hacer nosotros mismos esas cremas..., y no sabemos lo que hay de verdad en todo ello. Recientemente, nos hemos estado preguntando sobre la COVID-19, la conveniencia de vacunarnos con las diferentes vacunas, la composición y seguridad de estas y muchísimas cosas más. Desde la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica, somos conscientes de todas estas cuestiones que preocupan a la sociedad y creemos que debemos dar respuesta. En esta obra escrita por profesores de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de universidades de toda España, se intenta dar respuesta con lenguaje claro a estas preocupaciones y muchas más con el fin de difundir la educación básica sobre los medicamentos, los cosméticos y la salud. Además de ello, nos gustaría dar a conocer al lector la función del farmacéutico y las posibilidades que ofrece este colectivo sobre asesoramiento y acompañamiento al paciente, así como ayuda en el control de muchas patologías y disfunciones.

UNIVERSO
de LETRAS 

www.universodeletras.com

UNIVERSO
de LETRAS 



universodeletras.com