

**Nefrotoxicidad asociada a la combinación de cisplatino e inhibidores del punto de control inmunitario. Estudio histopatológico** / Julia AUSIN; Javier TASCÓN; Alfredo G. CASANOVA; Laura VICENTE-VICENTE; Ana I. MORALES; Marta PRIETO / **Estudio de las interacciones farmacológicas detectadas durante actos de dispensación en farmacia comunitaria. Elaboración de protocolos de actuación. Laguna de duero. Febrero a julio de 2023** / Andrés GARCÍA; María DEL VILLAR / **Estudio de la microbiota de cerveza artesanal producida a pequeña escala** / Beatriz MATÍAS; Lorena CARRO; Esther MENÉNDEZ / **Estudio de la relación entre síndrome de burnout, estrés y engagement en estudiantes universitarios** / Sara PUEBLA BRAVO; Nerea GONZÁLEZ GARCÍA; Antonio BLÁZQUEZ\_ZABALLOS / **Desarrollo y evaluación de un modelo farmacocinético poblacional de metotrexato** / Adrián SANTIAGO; Samuel Jonás PÉREZ; María José GARCÍA / **Resumen de conferencia** / Secretaría de redacción FARMAJOURNAL / **Salamanca: por cajal y la ciencia** / José Francisco ADSERIAS VISTUÉ / **Nefrotoxicidad asociada a la combinación de cisplatino e inhibidores del punto de control inmunitario. Estudio histopatológico** / Julia AUSIN; Javier TASCÓN; Alfredo G. CASANOVA; Laura VICENTE-VICENTE; Ana I. MORALES; Marta PRIETO / **Estudio de las interacciones farmacológicas detectadas durante actos de dispensación en farmacia comunitaria. Elaboración de protocolos de actuación. Laguna de duero. Febrero a julio de 2023** / Andrés GARCÍA; María DEL VILLAR / **Estudio de la microbiota de cerveza artesanal producida a pequeña escala** / Beatriz MATÍAS; Lorena CARRO; Esther MENÉNDEZ / **Estudio de la relación entre síndrome de burnout, estrés y engagement en estudiantes universitarios** / Sara PUEBLA BRAVO; Nerea GONZÁLEZ GARCÍA; Antonio BLÁZQUEZ\_ZABALLOS / **Desarrollo y evaluación de un modelo farmacocinético poblacional de metotrexato** / Adrián SANTIAGO; Samuel Jonás PÉREZ; María José GARCÍA / **Resumen de conferencia** / Secretaría de redacción FARMAJOURNAL / **Salamanca: por cajal y la ciencia** / José Francisco ADSERIAS VISTUÉ / **Nefrotoxicidad asociada a la combinación de cisplatino e inhibidores del punto de control inmunitario. Estudio histopatológico** / Julia AUSIN; Javier TASCÓN; Alfredo G. CASANOVA; Laura VICENTE-VICENTE; Ana I. MORALES; Marta PRIETO / **Estudio de las interacciones farmacológicas detectadas durante actos de dispensación en farmacia comunitaria. Elaboración de protocolos de actuación. Laguna de duero. Febrero a julio de 2023** / Andrés GARCÍA; María DEL VILLAR / **Estudio de la microbiota de cerveza artesanal producida a pequeña escala** / Beatriz MATÍAS; Lorena CARRO; Esther MENÉNDEZ / **Estudio de la relación entre síndrome de burnout, estrés y engagement en estudiantes universitarios** / Sara PUEBLA BRAVO; Nerea GONZÁLEZ GARCÍA; Antonio BLÁZQUEZ\_ZABALLOS / **Desarrollo y evaluación de un modelo farmacocinético poblacional de metotrexato** / Adrián SANTIAGO; Samuel Jonás PÉREZ; María José GARCÍA / **Resumen de conferencia** / Secretaría de redacción FARMAJOURNAL / **Salamanca: por cajal y la ciencia** / José Francisco ADSERIAS VISTUÉ / **Nefrotoxicidad asociada a la combinación de cisplatino e inhibidores del punto de control inmunitario. Estudio histopatológico** / Julia AUSIN; Javier TASCÓN; Alfredo G. CASANOVA; Laura VICENTE-VICENTE; Ana I. MORALES; Marta PRIETO / **Estudio de las interacciones farmacológicas detectadas durante actos de dispensación en farmacia comunitaria. Elaboración de protocolos de actuación. Laguna de duero. Febrero a julio de 2023** / Andrés GARCÍA; María DEL VILLAR / **Estudio de la microbiota de cerveza artesanal producida a pequeña escala** / Beatriz MATÍAS; Lorena CARRO; Esther MENÉNDEZ / **Estudio de la relación entre síndrome de burnout, estrés y engagement en estudiantes universitarios** / Sara PUEBLA BRAVO; Nerea GONZÁLEZ GARCÍA; Antonio BLÁZQUEZ\_ZABALLOS / **Desarrollo y evaluación de un modelo farmacocinético poblacional de metotrexato** / Adrián SANTIAGO; Samuel Jonás PÉREZ; María José GARCÍA / **Resumen de conferencia** / Secretaría de redacción FARMAJOURNAL / **Salamanca: por cajal y la ciencia** / José Francisco ADSERIAS VISTUÉ



## EDICIONES UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

DIRECCIÓN: Carmen GUTIÉRREZ MILLÁN, Universidad de Salamanca, Spain

COMITÉ EDITORIAL: Raquel ÁLVAREZ, Universidad de Salamanca, Spain  
Carmen GUTIÉRREZ MILLÁN, Universidad de Salamanca, Spain  
Ana Isabel MORALES MARTÍN, Universidad de Salamanca, Spain  
Marta PRIETO VICENTE, Universidad de Salamanca, Spain

AYUDANTE DE DIRECCIÓN: Javier TASCÓN ROMERO, Universidad de Salamanca, Spain

COMITÉ CIENTÍFICO: Pilar AYUDA DURÁN, Oslo University Hospital-Radiumhospitalet, Norway  
Clara Isabel COLINO GANDARILLAS, Universidad de Salamanca, Spain  
Alfonso Jesús DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ, Universidad de Salamanca, Spain  
Ana Isabel MORALES MARTÍN, Universidad de Salamanca, Spain  
Antonio MURO ÁLVAREZ, Universidad de Salamanca, Spain

CORRECTOR DE ORIGINALES: María Eloísa REVILLA LÓPEZ, Spain

SECRETARÍA DE REDACCIÓN: Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca  
Campus Miguel de Unamuno, s/n - 37008 Salamanca, España

El comité científico de *FarmaJournal* quiere agradecer la colaboración durante el proceso de revisión de los artículos de investigación publicados en este número a los siguientes profesores de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca:

Juan Pedro Bolaños Hernández, María Delgado Esteban, Ignacio García Estévez, Pilar García García, Diego García Gómez, Silvia Jiménez Cabrera, Carlos Jiménez Vicente, Pedro Francisco Mateos González, María Jesús Monte Río, María Dolores Parra Astorgano, José Luis Ordóñez García, Ana María Sánchez Hernández.

FARMAJOURNAL es una revista científica en español sobre farmacología, de periodicidad semestral y en la que los artículos recibidos son evaluados por revisores y posteriormente aprobados por un tribunal docente. Los trabajos publicados pueden consultarse en: «eUSAL Revistas» <<https://revistas.usal.es/index.php/2445-1355>>, Gredos <<https://gredos.usal.es/handle/10366/127837>>, Dialnet.

## ÍNDICE

### ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Julia AUSIN; Javier TASCÓN; Alfredo G. CASANOVA; Laura VICENTE-VICENTE; Ana I. MORALES; Marta PRIETO, Nefrotoxicidad asociada a la combinación de cisplatino e inhibidores del punto de control inmunitario. Estudio histopatológico.....	7
Andrés GARCÍA; María DEL VILLAR, Estudio de las interacciones farmacológicas detectadas durante actos de dispensación en farmacia comunitaria. Elaboración de protocolos de actuación. Laguna de duero. Febrero a julio de 2023 .....	19
Beatriz MATÍAS; Lorena CARRO; Esther MENÉNDEZ, Estudio de la microbiota de cerveza artesanal producida a pequeña escala .....	41
Sara PUEBLA BRAVO; Nerea GONZÁLEZ GARCÍA; Antonio BLÁZQUEZ ZABALLOS, Estudio de la relación entre síndrome de <i>burnout</i> , estrés y <i>engagement</i> en estudiantes universitarios .....	53
Adrián SANTIAGO; Samuel Jonás PÉREZ; María José GARCÍA, Desarrollo y evaluación de un modelo farmacocinético poblacional de metotrexato .....	63
RESÚMENES DE CONFERENCIA	
José Francisco ADSERIAS VISTUÉ, Salamanca: por cajal y la ciencia .....	75

## INDEX

### RESEARCH REPORTS

Julia AUSIN; Javier TASCÓN; Alfredo G. CASANOVA; Laura VICENTE-VICENTE; Ana I. MORALES; Marta PRIETO, Nephrotoxicity Associated with the Combination of Cisplatin and Immune Checkpoint Inhibitors. Histopathological Study.....	7
Andrés GARCÍA; María DEL VILLAR, Study of Drug Interactions Detected during Acts of Dispensing in a Community Pharmacy. Preparation of Action Protocols. Laguna de Duero. February to July 2023.....	19
Beatriz MATÍAS; Lorena CARRO; Esther MENÉNDEZ, Study of the Microbiota of Craft Beer Produced on a Small Scale.....	41
Sara PUEBLA_BRAVO; Nerea GONZÁLEZ GARCÍA; Antonio BLÁZQUEZ_ZABALLOS, Study of the Relationship between Burnout Syndrome, Stress and Engagement in University Students.....	53
Adrián SANTIAGO; Samuel Jonás PÉREZ; María José GARCÍA, Development and Validation of a Population Pharmacokinetic Model of Methotrexate....	63

### CONFERENCE ABSTRACTS

José Francisco ADSERIAS VISTUÉ, SALAMANCA: For Cajal and for Science.....	75
---	----

**Artículos  
de investigación**



## NEFROTOXICIDAD ASOCIADA A LA COMBINACIÓN DE CISPLATINO E INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL INMUNITARIO. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

### *Nephrotoxicity Associated with the Combination of Cisplatin and Immune Checkpoint Inhibitors. Histopathological Study*

Julia AUSIN; Javier TASCÓN; Alfredo G. CASANOVA; Laura VICENTE-VICENTE; Ana I. MORALES; Marta PRIETO

Área de Toxicología. Departamento de Fisiología y Farmacología. Universidad de Salamanca. Campus Miguel de Unamuno. 37007 Salamanca

\*Correo-e: [martapv@usal.es](mailto:martapv@usal.es)

**RESUMEN:** La introducción en terapéutica de los inhibidores del punto de control inmunitario (anti-CTLA-4 y anti-PD-1) como terapias dirigidas (inmunoterapia) han mejorado el perfil de eficacia y seguridad de los tratamientos oncológicos. Sin embargo, estos no están exentos de producir efectos adversos, entre los que se encuentran las lesiones renales. El objetivo de este trabajo fue la evaluación histológica del daño renal asociado a anti-CTLA-4 y anti-PD-1 en combinación con cisplatino, en un modelo murino. Se diseñó un modelo experimental en ratones C57BL/6 tratados con la terapia combinada de anti-CTLA-4 y anti-PD-1, así como terapia triple combinada de anti-CTLA-4, anti-PD-1 y cisplatino. Se incluyeron también grupos tratados con las monoterapias de los fármacos y un grupo control. Tras el sacrificio (día 6) se realizaron cortes histológicos renales y se tiñeron con hematoxilina-eosina. La evaluación del daño renal histológico se realizó de forma ciega siguiendo un protocolo de cuantificación de lesión tisular basado en una escala numérica. Los datos obtenidos fueron analizados con

el programa estadístico SPSS. Los resultados mostraron daño renal tubular significativo asociado a la terapia combinada de cisplatino con anti-CTLA-4 y anti-PD-1, potenciando estos últimos el daño producido por el cisplatino en monoterapia. Este modelo permitirá investigar los mecanismos de toxicidad involucrados, así como identificar posibles biomarcadores urinarios que se asocien con el daño renal producido por estas terapias.

*Palabras clave:* inhibidores del punto de control inmunitario (ICI); cisplatino; terapia combinada; daño renal; cuantificación histológica.

**ABSTRACT:** The introduction of immune checkpoint inhibitors (anti-CTLA-4 and anti-PD-1) as targeted therapies (immunotherapy) has improved the efficacy and safety profile of cancer treatments. However, they are not free of adverse effects, including renal injury. The aim of this work was the histological evaluation of renal damage associated with anti-CTLA-4 and anti-PD-1 in combination with cisplatin in a murine model. An experimental model was designed in C57BL/6 mice treated with combined anti-CTLA-4 and anti-PD-1 therapy, as well as combined triple therapy of anti-CTLA-4, anti-PD-1 and cisplatin. Groups treated with the drug monotherapies and a control group were also included. After sacrifice (day 6), renal histological sections were performed and stained with haematoxylin-eosin. Histological renal damage assessment was performed in a blinded fashion following a tissue injury quantification protocol based on a numerical scale. The data obtained were analysed using SPSS statistical software. The results showed significant renal tubular damage associated with the combined therapy of cisplatin with anti-CTLA-4 and anti-PD-1, the latter enhancing the damage produced by cisplatin monotherapy. This model will allow us to investigate the mechanisms of toxicity involved, as well as to identify possible urinary biomarkers associated with the renal damage produced by these therapies.

*Keywords:* Immune checkpoint inhibitors (ICIs); cisplatin; combination therapy; renal damage; histological quantification.

## 1. INTRODUCCIÓN

Los quimioterápicos constituyen un grupo muy amplio de fármacos que basan su acción en el efecto citotóxico que producen de manera inespecífica en células que se encuentren en división activa. Dentro de ellos, los compuestos platinados son quimioterápicos del grupo de los agentes alquilantes cuyo mecanismo de acción produce cambios en la estructura helicoidal del ácido desoxirribonucleico



por afectación del proceso de replicación y transcripción, conduciendo a la muerte celular programada o apoptosis (López *et al.*, 2013). La efectividad de este tipo de terapias se ve comprometida por su elevada toxicidad hacia células no neoplásicas. En concreto, el uso de platinados conlleva una elevada tasa de nefrotoxicidad asociada, entre otras causas, al efecto de su metabolito aniónico de tipo tiol, que constituye una potente nefrotoxina. Así mismo, se han descrito mecanismos que agravan esta nefrotoxicidad como procesos de inflamación, estrés oxidativo, el aumento de los niveles nucleares del gen p53 o el aumento de la expresión de la enzima gamma glutamil transferasa en células renales (Calderón-Ospina *et al.*, 2011). En consecuencia, los túbulos distales y el aparato yuxtaglomerular se verán afectados pudiéndose originar daño renal agudo por necrosis tubular extensa y, en tratamientos más prolongados, afectación intersticial secundaria conduciendo a enfermedad renal crónica (Ricaurte-Sarabia y Villalobos, 2019).

Los inhibidores del punto de control inmunitario o ICI son un grupo de fármacos considerados como terapias dirigidas frente al cáncer. Estos forman parte de la estrategia terapéutica denominada inmunoterapia, la cual actúa sobre la capacidad de evasión del sistema inmune que presentan las células neoplásicas, ya que, debido a su elevada inestabilidad genética, la progresión tumoral se guía por la capacidad de adaptación selectiva al microambiente tumoral. Este proceso de inmuoedición conlleva la reducción de la inmunogenicidad de estas células. Así mismo, se produce un efecto inmunosupresor por la expresión en membrana y/o secreción de moléculas con esta actividad y por el aumento del reclutamiento de células mieloides y linfoides en el microambiente tumoral (Vasquez *et al.*, 2020). Como terapias dirigidas, los ICI están diseñados para actuar sobre dos dianas específicas expresadas sobre la membrana de las células tumorales: CTLA-4 (antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos) y PD1 (proteína 1 de muerte celular programada) o PD-L1 (su ligando). Así, se han desarrollado anticuerpos monoclonales capaces de identificar estos antígenos y bloquearlos. Por un lado, el ipilimumab con actividad anti-CTLA-4 provoca la desactivación de la señal inhibitoria de la célula T, favoreciendo la activación y proliferación de las células T efectoras. Por otro lado, pembrolizumab y nivolumab con actividad anti-PD1 y atezolizumab y avelumab con actividad anti-PD-L1 actúan aumentando la respuesta de las células T antitumorales, bloqueando la interacción entre PD1 y PD-L1, evitando así la inactivación de las células T (Darvin *et al.*, 2018).

Los ICI han mejorado el perfil de eficacia y seguridad de los tratamientos oncológicos. Sin embargo, el aumento de la respuesta inmunitaria frente al tumor producido por el uso de estos fármacos también se asocia a un conjunto de efectos secundarios denominados acontecimientos adversos relacionados con el sistema inmunitario (iRAE), siendo estos principalmente diarrea, colitis, hepatitis, toxicidad cutánea y endocrinopatías como hipofisitis y disfunción tiroidea. Aunque

la lesión renal asociada a estos fármacos no es frecuente, sí se reconocen dentro de los iRAE algunos fenómenos como la elevación de la creatinina, la nefritis autoinmune o la nefritis intersticial (Spain *et al.*, 2016). En la actualidad es habitual que los ICI se indiquen en tratamiento combinado con otras estrategias terapéuticas como la quimioterapia. A pesar de presentar un efecto sinérgico a nivel de acción farmacológica, su combinación también resulta en una potenciación de la toxicidad producida de manera individual por cada uno de los fármacos. Por este motivo, la adición de quimioterapia adyuvante a la inmunoterapia debe hacerse a dosis bajas y utilizando un único principio activo para minimizar los efectos secundarios (Welsh *et al.*, 2021).

El daño renal derivado de estas terapias puede conllevar alteraciones renales funcionales y estructurales. El diagnóstico del daño funcional se evalúa mediante los biomarcadores plasmáticos y urinarios, entre los que se encuentran los biomarcadores clásicos (creatinina y urea) y los tempranos o subclínicos (NGAL, KIM-1, albúmina..., entre otros) (Abril *et al.*, 2023); por otra parte, el diagnóstico del daño estructural se lleva a cabo a través del examen histopatológico. Para su realización es necesaria una biopsia, técnica que resulta altamente invasiva para el paciente y no exenta de complicaciones. Sin embargo, en la actualidad para diagnosticar el daño renal por ICI es necesaria dicha biopsia, ya que los biomarcadores no son específicos del daño producido por estos fármacos. Así mismo, en el contexto del tratamiento del paciente oncológico es necesario el diagnóstico etiológico del daño renal, permitiendo así personalizar el tratamiento: retirando el fármaco en caso de daño o disminuyendo su dosis.

El objetivo del presente trabajo es la caracterización del daño estructural renal producido por los ICI y el tratamiento combinado de ICI con cisplatino identificando el tipo de daño y estudiando cuáles son las localizaciones renales afectadas.

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS

### 2.1. *Modelo experimental*

Se emplearon ratones macho C57BL/6 de 8 semanas y peso medio de 25 gramos. El cisplatino se administró por vía intraperitoneal (i. p.) en dosis única tanto en la terapia individual como en la combinada, mientras que los ICI fueron administrados diariamente en todos los grupos experimentales, según el cronograma recogido en la Figura 1. Una vez terminados los tratamientos se llevó a cabo el sacrificio mediante la inyección i. p. de pentobarbital sódico (100 mg/kg). Se extirparon ambos riñones, fijándose uno de ellos en formaldehído (3,7-4,0 % w/v) para el posterior estudio histológico.



Figura 1. Cronogramas de los modelos experimentales.

## 2.2. Procesamiento de los riñones

Los riñones fijados en formaldehído se enviaron al Servicio de Patología Molecular Comparada de la Universidad de Salamanca para su procesamiento. Las muestras se trataron con formol, xilol y alcoholes degradados y se solidificaron utilizando parafina líquida. Para la observación al microscopio se realizaron cortes del tejido de 2-3  $\mu\text{m}$  con el micrótomos, que se sumergieron en agua a 50 °C para evitar la formación de pliegues. Posteriormente, se secaron en estufa a 60 °C durante 30 minutos. Tras el secado se llevó a cabo la tinción hematoxilina-eosina, tras la cual los núcleos celulares adquieren color azul, los citoplasmas se tiñen de rosa, los glóbulos rojos de naranja o rojo y la fibrina presenta un color rosa intenso.

## 2.3. Evaluación y cuantificación del daño histológico

Tras la tinción, los cortes se observaron al microscopio óptico Olympus CX31 de campo claro acoplado a una cámara Olympus DP70 (Olympus Optical, Tokyo). Las fotografías se realizaron con un aumento de 600X utilizando el programa informático DPController. Se tomaron en total 280 fotografías correspondientes a los 5 grupos experimentales indicados en la Figura 1. De cada riñón se tomaron 10 fotografías, 5 de la región cortical externa y 5 de la región corticomédular.

La evaluación y la cuantificación del daño renal histológico se realizaron de forma ciega dividiendo cada imagen en 6 áreas iguales. Para cuantificar el daño en cada área se le asignó una puntuación de 0 a 3, siendo 0 la ausencia de daño

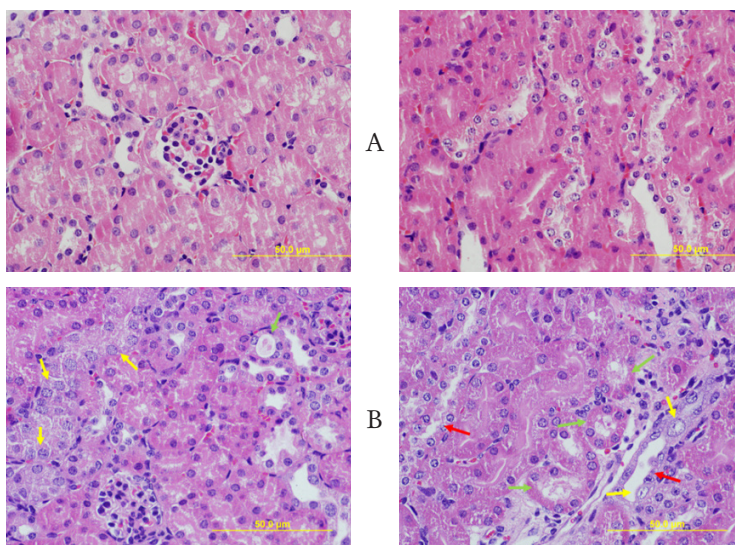
renal, 1 daño renal inferior a 1/3 del área, 2 daño entre 1/3 y 2/3 del área y 3 daño superior a 2/3 del área.

#### 2.4. Tratamiento de los datos y análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa IBM SPSS Statistics 27.0. Se realizó una prueba de Shapiro-Wilk para determinar la normalidad de los datos y una prueba de Kruskal-Wallis para evaluar diferencias entre muestras ( $p < 0,05$ ).

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La Figura 2 muestra algunas de las fotografías recogidas para el grupo control y los diferentes tratamientos. El tratamiento con cisplatino 5mg/kg (Figura 2B) administrado en monoterapia causó alteraciones leves y puntuales en los túbulos proximales y distales, con presencia esporádica de contenido proteináceo en su interior y existencia de agrandamiento celular, aunque de manera focal. Sin embargo, para los tratamientos en monoterapia de anti CTLA-4 20mg/kg (Figura 2C) y anti PD-1 20mg/kg (Figura 2D) y para la terapia combinada doble de ambos ICI (anti CTLA-4 20mg/kg/día y anti PD-1 20mg/kg/día) (Figura 2E) no se observaron alteraciones estructurales reseñables a las dosis estudiadas.



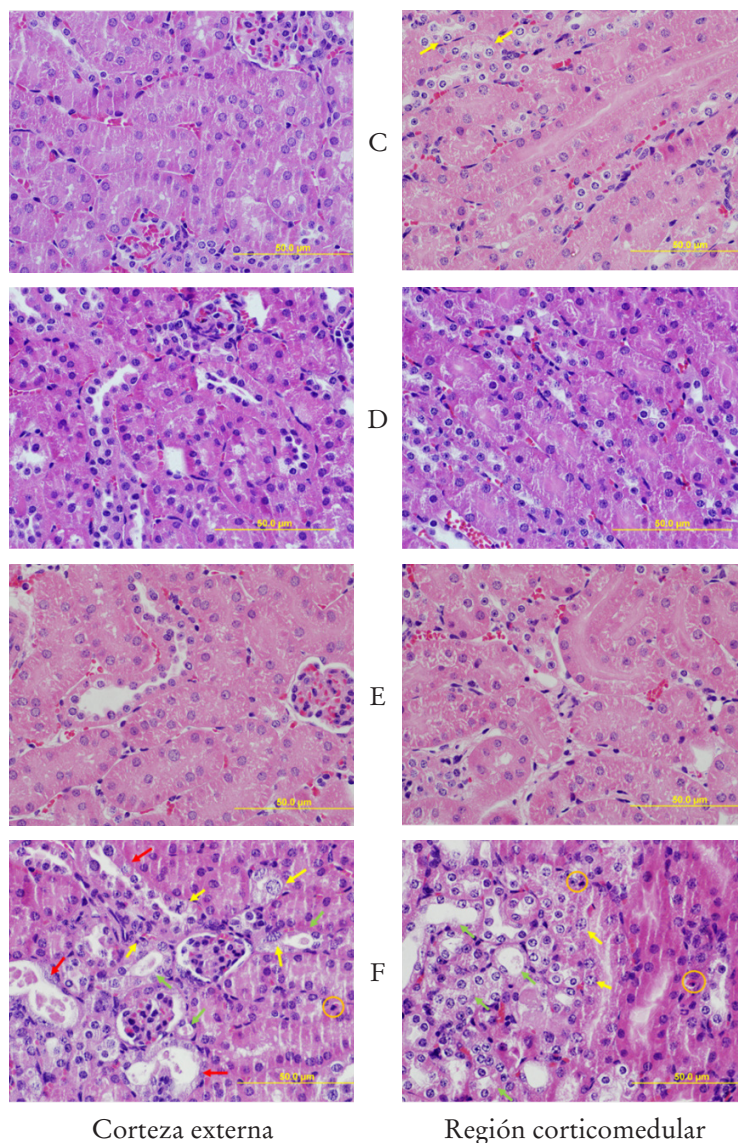
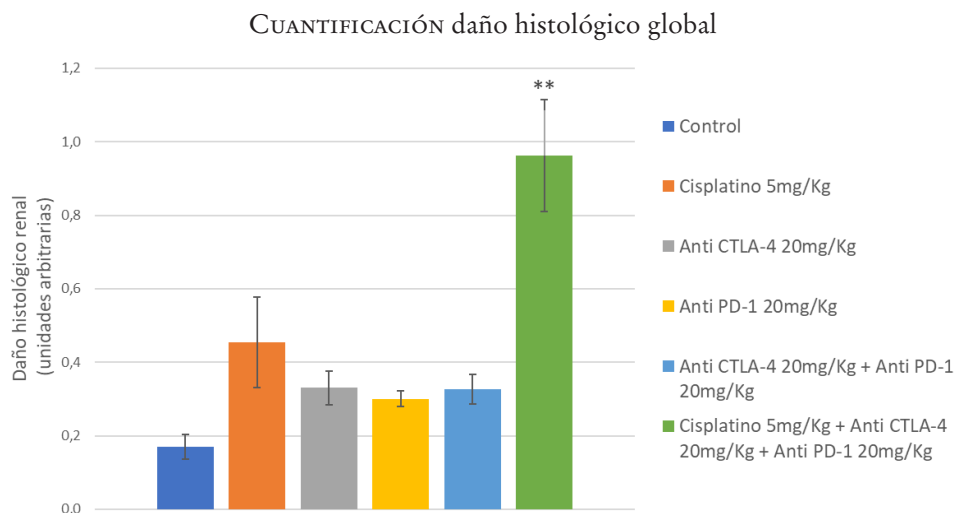


Figura 2. Cortes de tejido renal teñidos con hematoxilina-eosina. A: control; B: cisplatino 5 mg/kg; C: anti CTLA-4 20mg/kg; D: anti PD-1 20mg/kg; E: anti CTLA-4 20mg/kg y anti PD-1 20mg/kg; F: cisplatino 5mg/kg, anti CTLA-4 20mg/kg y anti-PD-1 20mg/kg. Las flechas rojas señalan daño tubular con dilatación tubular, en algunos casos, con depósitos de material hialino en la luz

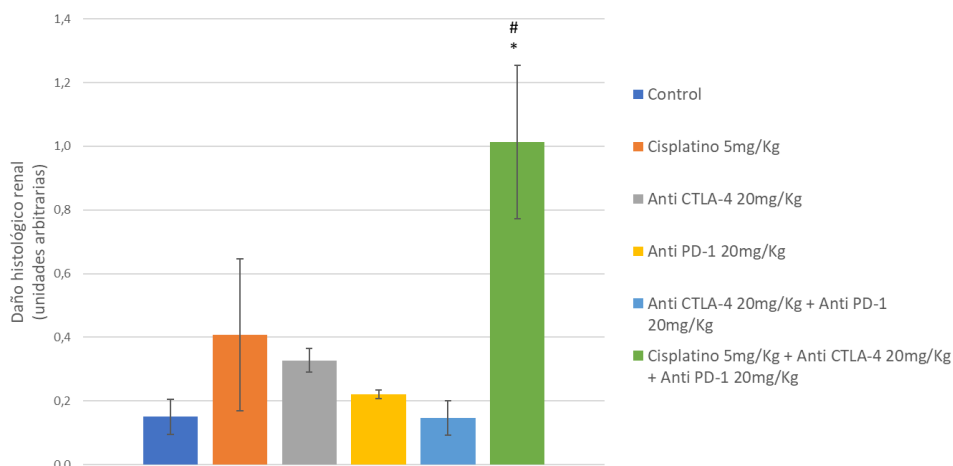
tubular. Las flechas verdes señalan daño tubular proximal, también con material hialino en algunos casos. Las flechas amarillas indican zonas de agrandamiento nuclear. Los círculos naranjas indican células apoptóticas.

Por su parte, los resultados para la triple terapia combinada de cisplatino e ICI (cisplatino 5 mg/kg, anti-CTLA-4 20 mg/kg/día y anti-PD-1 20 mg/kg/día) (Figura 2F) presentaban un extenso daño tanto en los túbulos proximales como distales, acentuándose tanto la desorganización y la destrucción tubulares como el acúmulo de contenido proteináceo observados en la monoterapia con cisplatino. Así mismo, se detectó una mayor extensión de hipertrofia celular e incluso la existencia de complejos apoptóticos. Estos resultados sugieren una posible potenciación del daño renal, propio del tratamiento con cisplatino, por parte de los ICI. Cabe destacar que en ninguno de los tratamientos se observó alteración en los vasos sanguíneos ni en el intersticio y en todos los casos los glomérulos se encontraban bien conservados.

La Figura 3 recoge la cuantificación del daño histológico. Se observa que tanto la monoterapia con ICI como la terapia combinada de estos no causan daño estructural a la dosis y tiempo de estudio. Estos resultados concuerdan con los descritos por Spiers *et al.* (2019), que indican que la afectación renal ocurre raramente con este tipo de terapias.



### CUANTIFICACIÓN daño histológico en la corteza externa



### CUANTIFICACIÓN daño histológico en la región corticomedular

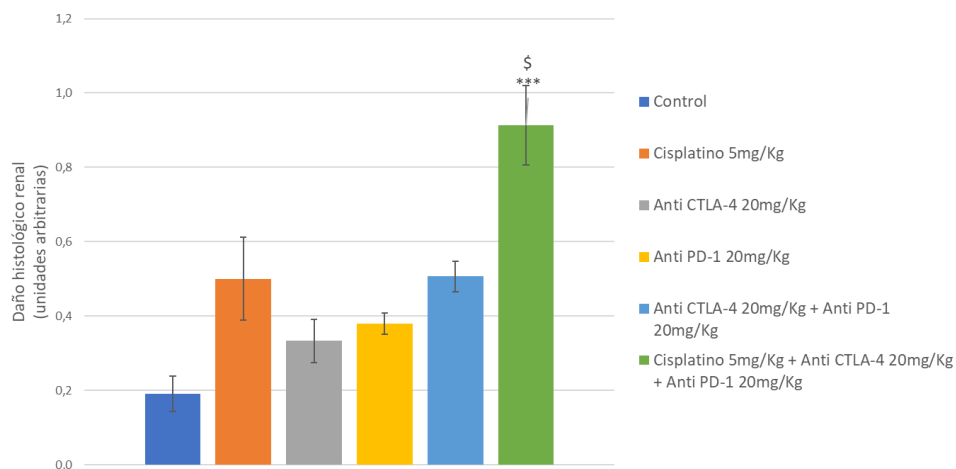


Figura 3. Cuantificación del daño histológico. Los símbolos muestran diferencias significativas respecto al grupo control \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , \$ respecto al grupo anti CTLA-4 ( $p < 0,05$ ), # respecto al grupo anti CTLA-4 + anti PD-1 ( $p < 0,05$ ).

La monoterapia con cisplatino 5mg/kg tampoco produce daño estructural, sin embargo, se puede observar una tendencia al alza respecto al tratamiento con inmunoterapia. Esto puede responder a la nefrotoxicidad ampliamente descrita

del cisplatino que, sin embargo, administrado a una dosis terapéutica para el ratón, produce un daño renal mínimo (Yao *et al.*, 2007; Méndez *et al.*, 2014). La terapia triple combinada causa daño renal estadísticamente significativo respecto al grupo control. Por tanto, se sugiere una potenciación del daño en el tratamiento combinado de quimioterapia e inmunoterapia, lo cual coincide con los resultados obtenidos por Abdel-Rahman y Fouad (2016).

Comparando la afectación renal en la corteza externa (Figura 3b) y en la región corticomedular (Figura 3c) se observa una tendencia al alza en esta última para los tres grupos de tratamiento con ICI. Alonso *et al.* (2022) pusieron de manifiesto que los ICI producen un efecto mayor sobre la región corticomedular. Así mismo, esta afectación es ligeramente superior en la terapia combinada de ICI con respecto a las monoterapias, lo que sugiere un posible efecto potenciador del daño renal en administración concomitante de ambos fármacos. El uso de la terapia combinada de quimioterapia e inmunoterapia puede ofrecer beneficios superiores en comparación con su uso individual, tal y como indican Dumoulin *et al.* (2020). Sin embargo, estudios previos (Rassy *et al.*, 2018) han puesto de manifiesto un aumento en el daño renal debido a esta combinación. Los resultados obtenidos muestran una gran variabilidad interindividual dentro de cada grupo experimental por lo que será necesario continuar investigando en este modelo incrementando el número de animales para cada grupo.

#### 4. CONCLUSIONES

Actualmente, existe un limitado conocimiento acerca de la nefrotoxicidad asociada al uso de ICI. El desarrollo de este modelo preclínico ha permitido el estudio del daño histológico renal asociado a estas terapias, así como a su combinación con cisplatino. Este modelo permitirá investigar los mecanismos de toxicidad involucrados, así como identificar biomarcadores urinarios que se asocien con el daño renal producido por estas terapias. El hallazgo de estos marcadores proporcionaría un diagnóstico diferencial del daño evitando la necesidad de realizar biopsia.

#### 5. BIBLIOGRAFÍA

- Abdel-Rahman O, Fouad M. A network meta-analysis of the risk of immune-related renal toxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Immunotherapy*. 2016;8(5):665-74.
- Abril A, Tascón J, Vicente-Vicente L, Casanova AG, Prieto M, Morales AI. Caracterización funcional del daño renal asociado a la inmunoterapia oncológica. *FarmaJournal*. 2023;8(1):7-19.



- Alonso F, Martín de Francisco ÁLM, Auñón P, García-Carro C, García P, Gutiérrez E *et al.* Efectos renales adversos por inhibidores del check-point (ICP) en pacientes con cáncer. Recomendaciones del grupo de Onco nefrología de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). Nefrología [Internet]. [citado 8 may. 2023]. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-efectos-renales-adversos-por-inhibidores-avance-S0211699522001990>
- Calderón-Ospina CA, Guzmán-Ramírez GM, Sarmiento-Monroy JC, Gómez-Angulo DL, Joya-Higuera AY, Ríos-Barajas LF *et al.* Nefrotoxicidad inducida por medicamentos. Médicas UIS [Internet]. 26 de abril de 2011 [citado 6 abr. 2023];24(1). Disponible en: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/2583>
- Darvin P, Toor SM, Sasidharan Nair V, Elkord E. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Exp Mol Med.* 2018;50(12):1-11.
- Dumoulin DW, Visser S, Cornelissen R, van Gelder T, Vansteenkiste J, von der Thusen J *et al.* Renal Toxicity from Pemetrexed and Pembrolizumab in the Era of Combination Therapy in Patients with Metastatic Nonsquamous Cell NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2020;15(9):1472-83.
- López JM, Ensuncho AE, Robles J. Estudio Teórico de la Reactividad Química y Biológica de Cisplatino y algunos Derivados con Actividad Anticancerosa. *Inf Tecnológica.* 2013;24(3):3-14.
- Méndez JDM, Hernández JSC, Plazas WDE, López EFB. Nefrotoxicidad por cisplatino en pacientes de la unidad de cancerología del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. *RFS Rev Fac Salud.* 2014;6(2):39-44.
- Rassy EE, Bakouny Z, Yared F, Chelala DN, Karak FE, Ghosn M. The nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitor-based combinations. *Eur J Cancer.* 2018;103:274-8.
- Ricarte Sarabia M, Villalobos J. Efecto nefrotóxico causado por cisplatino mediante su acumulación a través de proteínas transportadoras. *Vitae Acad Bioméd Digit.* 2019;(78):3.
- Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev.* 2016;44:51-60.
- Spiers L, Coupe N, Payne M. Toxicities associated with checkpoint inhibitors—an overview. *Rheumatology.* 2019;58(Supplement 7) 7-16.
- Vasquez L, Castro D, León J de, Beltrán B. Inmunoterapia en cáncer: de los inicios al premio Nobel. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2020;37:115-21.
- Welsh J, Paul. D. What to Know About Adjuvant Therapies [Internet]. Verywell Health. 2021 [citado 7 abr. 2023]. Disponible en: <https://www.verywellhealth.com/adjuvant-therapy-5198903>
- Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin Nephrotoxicity: A Review. *Am J Med Sci.* 2007;334(2):115-24.



ISSN electrónico: 2445-1355

DOI: <https://doi.org/10.14201/fj2024911939>

ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS  
DETECTADAS DURANTE ACTOS DE DISPENSACIÓN  
EN FARMACIA COMUNITARIA. ELABORACIÓN  
DE PROTOCOLOS DE ACTUACIÓN. LAGUNA  
DE DUERO. FEBRERO A JULIO DE 2023

*Study of Drug Interactions Detected during Acts  
of Dispensing in a Community Pharmacy. Preparation of  
Action Protocols. Laguna de Duero. February to July 2023*

Andrés GARCÍA; María DEL VILLAR

Centro de obtención de los datos: Farmacia Lda. Rosa María del Río Vicente. Av. Madrid, 24. 47140 Laguna de Duero, Valladolid. Centro de trabajo: Farmacia Dra. María del Villar Igea. Calle del Dr. Eugenio Velasco, 1. 47490 Rueda, Valladolid

\*Correo-e: [mvillarigea@gmail.com](mailto:mvillarigea@gmail.com)

RESUMEN: El problema de las interacciones farmacológicas en la población geriátrica es crucial debido al fenómeno de la polimedicación, que aumenta significativamente el riesgo de ocurrencia. La integración de bases de datos y herramientas de detección de interacciones farmacológicas en los programas de gestión utilizados en las oficinas de farmacia facilita la visualización de este PRM en el proceso de dispensación. Sin embargo, hemos de considerar que los medicamentos dispensados en un solo acto no siempre constituyen la totalidad del tratamiento utilizado por el paciente, por lo que, para realizar un análisis completo, es necesario visualizar la farmacoterapia completa del mismo en ese momento. El estudio se enfoca en los residentes de un centro geriátrico (74 individuos). Durante el período de estudio se analizaron tanto las dispensaciones de medicamentos realizadas durante tres meses y medio como la farmacoterapia completa de los mismos, utilizando un código de colores para clasificar las interacciones según la

actuación requerida por parte del farmacéutico. Después de analizar los resultados se concluyó: 1. La probabilidad de que un paciente presente al menos una interacción farmacológica es muy elevada (71,23 % en el estudio). 2. La detección de interacciones en los actos de dispensación es más efectiva cuanto mayor sea el número de medicamentos implicados. 3. Las interacciones pueden permanecer ocultas en la práctica diaria si no se realiza un estudio de la farmacoterapia completa.

*Palabras clave:* interacción farmacológica; reacción adversa; geriatría; farmacocinética; farmacodinamia; receta electrónica.

**ABSTRACT:** The issue of pharmacological interactions in the geriatric population is crucial due to the phenomenon of polypharmacy, which significantly increases the risk of their occurrence. The integration of databases and tools for detecting pharmacological interactions in management programs used in pharmacies facilitates the visualization of this medication-related problem (MRP) during the dispensing process. However, it must be considered that medications dispensed in a single act do not always constitute the patient's entire treatment, so, for a comprehensive analysis, it is necessary to visualize the complete pharmacotherapy at that moment. The study focuses on residents in a geriatric center (74 individuals). During the study period, both medication dispensations over three and a half months and the complete pharmacotherapy were analyzed, using a color-coded system to classify Drug-Drug Interactions (DDIs) based on the required action by the pharmacist. After analyzing the results, the following conclusions were drawn: 1. The probability of a patient experiencing at least one pharmacological interaction is very high (71.23 % in the study). 2. Detection of interactions during dispensing acts is more effective when a higher number of medications are involved. 3. Drug-Drug interactions may remain hidden in daily practice if a complete pharmacotherapy study is not conducted.

*Keywords:* pharmacological interaction; adverse reaction; geriatrics; pharmacokinetics; pharmacodynamics; electronic prescription.

## 1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el envejecimiento de la población conduce a la aparición de estados pluripatológicos y, por tanto, a la polimedicación. En este contexto, la probabilidad de que se presenten problemas relacionados con la medicación (PRM), entre los que se encuentran las interacciones farmacológicas, es elevada, pudiendo

conducir a empeorar el estado de salud de los pacientes si aparecen reacciones negativas a la medicación (RNM), bien porque no se alcanza el objetivo terapéutico buscado o porque conducen a daños adicionales (efectos o reacciones adversas).

La aparición de interacciones farmacológicas viene determinada por el número de medicamentos utilizados al mismo tiempo (Calderon *et al.*, 2013) y pueden conducir a un problema de salud grave, ya que son el origen del 14-25 % de las reacciones adversas a medicamentos de pronóstico grave y la causa de hospitalización del 1,6 % del total de ingresos en nuestro país (Ibañez *et al.*, 2008).

Podemos definir las interacciones farmacológicas (IF) como un fenómeno que ocurre cuando el efecto de un fármaco es modificado por la administración previa o simultánea de otro fármaco. Se pueden diferenciar 2 tipos: interacciones farmacocinéticas, si surgen por una alteración en la absorción, distribución, metabolismo o excreción de al menos uno de los medicamentos, o interacciones farmacodinámicas, si existe un sinergismo (cuando el efecto aumenta) o un antagonismo en sus acciones (cuando el efecto disminuye) (Hartshorn, 2006).

El papel del farmacéutico relacionado con el problema de salud que pueden suponer las interacciones viene determinado por su labor sanitaria, ya que debe mantener una participación para la asistencia al paciente en la dispensación y seguimiento del tratamiento, cooperando así con el médico y otros profesionales sanitarios a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2001). Resulta lógico plantear que, cuanto mayor sea el número de medicamentos utilizados, mayor será la probabilidad de aparición de interacciones farmacológicas y, por tanto, el riesgo de problemas relacionados con los fármacos.

La integración de bases de datos del medicamento y herramientas de detección de interacciones farmacológicas en los programas de gestión utilizados en las oficinas de farmacia facilita enormemente la visualización rápida de este PRM en el proceso de dispensación. Sin embargo, hemos de considerar que los medicamentos dispensados en un solo acto no siempre constituyen la totalidad del tratamiento utilizado por el paciente, por lo que, para realizar un análisis completo, es necesario visualizar la farmacoterapia activa del mismo en ese momento.

Disponer de documentos como fichas de interacción, en los que se consideren aspectos relevantes de la interacción (mecanismo, gravedad, evidencias, actuación, etc.), y de protocolos de actuación permitirían al farmacéutico realizar una intervención rápida y eficaz en función del análisis realizado, con el fin de garantizar el uso seguro y efectivo de los medicamentos. En este sentido, es necesario priorizar las intervenciones que corrijan y/o eviten las situaciones que comprometan de forma más grave la salud del paciente.

Las hipótesis planteadas en este trabajo son:

- El uso de más de un medicamento de forma simultánea puede conducir a la aparición de interacciones farmacológicas.
- Los pacientes no siempre retiran toda la medicación prescrita en un solo acto de dispensación.
- La necesidad de actuación farmacéutica está determinada por la frecuencia, la evidencia y la gravedad de la interacción farmacológica, no por su probabilidad de aparición.

## 2. OBJETIVOS

Según las hipótesis previamente planteadas, los objetivos del estudio son:

1. Demostrar que el análisis de la farmacoterapia completa permite la detección de interacciones farmacológicas ocultas en cada dispensación aislada, determinando el número de IF detectadas y no detectadas en actos de dispensación.
2. Elaborar fichas de interacciones que recojan los criterios que pueden conducir a una intervención farmacéutica.
3. Elaborar un protocolo de actuación para el manejo de situaciones en las que se detecten interacciones farmacológicas en la oficina de farmacia.

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS

### 3.1. *Materiales*

Para la detección de las interacciones farmacológicas se ha utilizado la herramienta informática “Interacciones Bot Plus” (Nitram Software. BOTPLUS [Internet]), integrada en el programa de gestión de farmacia Nixfarma (Software. NIXFARMA [Internet], 2021), la cual ha permitido detectar las IF de manera bastante intuitiva durante la dispensación.

Para el análisis de las interacciones detectadas se realizó una revisión bibliográfica utilizando la herramienta Bot Plus, el libro Stockley de *Interacciones farmacológicas* (Stockley, 2007) y el libro Velázquez. *Farmacología básica y clínica* (Lorenzo *et al.*, 2008) además de la utilización de PubMed y Google Académico como bases de datos. Esta información fue utilizada sobre todo para realizar las fichas de interacción fármaco-fármaco de una forma completa y eficaz.

Para realizar los modelos de informe de interacción, PNT y los modelos de comunicación al médico se utilizaron los programas de diseño gráfico Adobe Photoshop y Canva.

El tratamiento de los datos, así como la interpretación de los resultados, se han realizado utilizando la herramienta “hoja de cálculo” de Google.

### 3.2. *Métodos*

#### 3.2.1. Selección de la muestra

1. Criterios de inclusión: residentes en el centro “Caser Residencial Laguna” incluidos en el sistema de receta electrónica de Castilla y León “RECYL” que soliciten al menos una dispensación en la OF.
2. Criterios de exclusión: no residentes en el centro “Caser Residencial Laguna” y/o no incluidos en el sistema “RECYL”.

#### 3.2.2. Frecuencia de la toma de muestra

Analizamos los actos de dispensación de los pacientes incluidos en el estudio en un período de tiempo de tres meses y medio, con una frecuencia de toma de muestra quincenal por cuestiones organizativas de la residencia. Añadimos un último período de análisis mensual para comprobar la hipótesis del trabajo.

#### 3.2.3. Análisis de las interacciones

1. Se contabilizarán las interacciones farmacológicas en dos procesos diferentes:
  - Durante las dispensaciones al paciente (identificando a este con un código anónimo), realizadas con el programa de gestión NIXFARMA y prescritas mediante el sistema de receta electrónica RECYL.
  - Durante el análisis de la farmacoterapia completa prescrita en RECYL, accesible de forma inmediata con la tarjeta sanitaria del paciente al que se le realiza una dispensación.
2. Se realizará una ficha de interacción (informe de interacción, anexo 1) para cada pareja de fármacos dispensados en los que se detecte interacción en la base de datos BOT PLUS Base de datos del medicamento (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos), en la que se reseñan:
  - Grupos farmacológicos implicados
  - Parejas de principios activos detectadas susceptibles de interactuar
  - Sentido de la interacción y efecto
  - Mecanismo
  - Gravedad
  - Evidencias
  - Acciones
  - Signos de alerta

- Plan de actuación
- Observaciones

### 3.2.4. Planificación de intervenciones

Se diseñará un *PNT de actuación* ante la detección de cualquier interacción farmacológica (anexo 2), en el que se incluyan acciones a realizar por el farmacéutico, diseñando un árbol de toma de decisiones que conduzca a una o varias de estas intervenciones:

1. No actuar.
2. Facilitar información del PRM al paciente (indicar signos de alerta).
3. Adaptar condiciones de administración del fármaco.
4. Monitorizar parámetros indicativos de RNM.
5. Evitar combinación de fármacos.
6. Bloquear cautelarmente la prescripción.
7. Comunicar al médico.

Se diseñará un *modelo de comunicación al médico* (anexo 3) que incluirá:

1. Información de la interacción detectada (mecanismo, efecto, gravedad y evidencias conocidas).
2. Actuación llevada a cabo sin necesidad de intervención del prescriptor.
3. Actuación solicitada al prescriptor.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. *Detección de interacciones*

La codificación de las interacciones corresponde al número asignado en la Tabla 2. Las interacciones cuya numeración está seguida de un número entre paréntesis corresponden al mismo tipo de interacción que aparece entre diferentes principios activos que utiliza el paciente (por ejemplo, la interacción número 29 en el paciente 71 se ha detectado entre sulfato ferroso-carbidopa y sulfato ferroso-levodopa), están contabilizadas como interacciones diferentes y totalizadas como tales.

Realizamos un análisis de los pacientes de nuestra muestra ( $n = 74$ ) para contabilizar las posibles interacciones que cada uno de ellos podía tener en su tratamiento completo, diferenciando tanto las detectadas en dispensación (columnas correspondientes a los períodos 1 a 6) como las no detectadas en acto de dispensación (última columna). El resultado del trabajo de detección de las interacciones está recogido en la Tabla 1.



TABLA 1. Resultados del estudio de interacciones en cada paciente de la muestra

PACIENTE	INTERACCIONES											ANÁLISIS FT	
	INTERACCIONES TOTALES		PROCESO DE DISPENSACIÓN								6*		Total no detectadas en dispensación
	Total disp.		1	2	3	4	5						
1	6 [4,5,6,35,38(2)]	2	-	-	35	-	-	35	-	-	4,35	4 [5,6,38(2)]	
2	1 [21]	1	-	-	-	-	-	21	-	-	21	-	
3	2 [7,15]	2	15	-	-	-	-	-	-	-	7,15	-	
4	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
5	1 [10]	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 [10]	
6	5 [8,11(2),12,21]	3	-	11	-	-	11	-	-	-	11,21	2 [8,12]	
7	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
8	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
9	6 [1,7,17,18,19,20]	1	-	18	-	-	-	-	-	-	18	5 [1,7,17,19,20]	
10	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
11	1 [6]	1	-	-	-	-	-	-	-	-	6	-	
12	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
13	2 [12,13]	2	12	-	12,13	12,13	12,13	12,13	-	-	12,13	-	
14	2 [13,21]	2	-	-	-	-	-	-	-	-	13,21	-	

PACIENTE	INTERACCIONES										ANÁLISIS FT
	INTERACCIONES TOTALES	PROCESO DE DISPENSACIÓN								Total no detectadas en dispensación	
		Total disp.	1	2	3	4	5	6*			
15	2 [3,7]	1	-	-	-	-	-	-	-	6*	1 [3]
16	5 [6,8,9,11,13]	1	-	-	9	-	-	-	-	9	4 [6,8,11,13]
17	7 [7,11,12,13,21,22,23]	3	-	22	-	7,22	-	-	-	7,11,22	4 [12,13,21,23]
18	1 [25]	0	-	-	-	-	-	-	-	-	1 [25]
19	2 [5,22]	2	5	-	-	-	-	-	5	5,22	-
20	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	1 [21]	1	21	-	-	-	21	-	21	21	-
22	6 [7,13,21,22,26,38]	4	13,21,22	21	13,21	7,21	13,21	7,21	13,21,22	7,13,21,22	2 [26,38]
23	3 [13,21,38]	3	-	13,21	21	21	21	21	13	13,21,38	-
24	5 [6,8,13,21,27]	5	8,27	-	21	6	21	6	-	6,8,13,21	-
25	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	1 [21]	1	-	-	-	-	-	-	21	21	-
27	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	1 [7]	1	-	-	7	-	-	-	-	7	-
29	2 [16,21]	2	16	-	16	-	16	-	16,21	16,21	-

ANDRÉS GARCÍA Y MARÍA DEL VILLAR  
ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DETECTADAS DURANTE ACTOS DE DISPENSACIÓN EN FARMACIA COMUNITARIA. ELABORACIÓN DE PROTOCOLOS DE ACTUACIÓN...

PACIENTE	INTERACCIONES											ANÁLISIS FT	
	INTERACCIONES TOTALES		PROCESO DE DISPENSACIÓN								Total disp.		6*
	1	2	3	4	5	6	7	8					
30	2 [9,24]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 [9,24]	
31	9 [1,11(2),13(2),21,22(2),28]	22(2)	-	-	-	-	-	-	-	-	21,28	5 [1,11(2),13(2)]	
32	2 [15,29]	29	29	-	-	-	-	-	-	-	15,29	-	
33	1 [7]	-	-	7	-	-	-	-	-	-	7	-	
34	5 [6,7,26,30,38]	-	-	-	6,30	-	-	-	38	-	6,7,26,38	-	
35	4 [9,16(2),31]	31	16,31	31	-	-	-	-	-	-	9,16,31	-	
36	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
37	2 [12,21]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 [12,21]	
38	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
39	1 [9]	-	-	9	-	-	-	-	-	-	-	-	
40	3 [6,7,26]	-	-	-	6	-	-	-	-	-	6,26	1 [7]	
41	5 [13,14,21(2),28]	13,21(2),28	14,21(2)	13	-	-	-	-	21	-	13,21(2),28	-	
42	5 [3,6(2),24,32]	-	6,24	3,32	24,32	-	-	-	-	-	3,6	-	
43	1 [13]	13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
44	2 [3,21]	21	-	21	-	-	-	-	-	-	21	1 [3]	

ANDRÉS GARCÍA Y MARÍA DEL VILLAR  
ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DETECTADAS DURANTE ACTOS DE DISPENSACIÓN EN FARMACIA COMUNITARIA. ELABORACIÓN DE PROTOCOLOS DE ACTUACIÓN...

PACIENTE	INTERACCIONES										ANÁLISIS FT
	INTERACCIONES TOTALES	PROCESO DE DISPENSACIÓN							Total no detectadas en dispensación		
		Total disp.	1	2	3	4	5	6*			
45	1 [30]	1	-	30	-	-	-	-	-	-	-
46	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
47	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
48	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
49	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50	1 [16]	1	-	16	-	16	-	-	-	16	-
51	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
52	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
53	2 [24(2)]	0	-	-	-	-	-	-	-	-	2 [24(2)]
54	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
55	4 [8,11,13,33]	2	-	33	-	11	11,13	13	-	-	2 [8,33]
56	7 [9(4),13,16(2)]	4	-	9	-	9	-	9,16	-	-	3 [9,13,16]
57	3 [2(2),28]	3	-	-	21(2)	-	-	21(2),28	-	-	-
58	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
59	1 [5]	0	-	-	-	-	-	-	-	-	1 [5]

PACIENTE	INTERACCIONES											ANÁLISIS FT
	INTERACCIONES TOTALES	PROCESO DE DISPENSACIÓN								6*	Total no detectadas en dispensación	
		Total disp.	1	2	3	4	5	5				
60	2 [9,34]	0	-	F	-	-	-	-	-	-	-	2 [9,34]
61	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
62	1 [12]	1	-	-	-	-	-	-	-	-	12	-
63	2 [23(2)]	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 [23(2)]
64	6 [7,9,13,16,21,32]	2	-	-	-	-	13	-	-	-	13,16	4 [7,9,21,32]
65	10 [5(2),7,12(3),13,21,32,34]	4	-	-	-	21,32	-	-	-	13,21,32	7,13,21,32	6 [5(2),12(3),34]
66	3 [13,21,33]	2	-	21	-	-	21	-	-	-	13,21	1 [33]
67	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
68	2 [9,24]	1	-	9	-	-	-	-	-	-	-	1 [24]
69	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
70	4 [7,11,13,21]	1	-	-	-	-	-	-	-	-	11	3 [7,13,21]
71	8 [7,10,13,15(2),21,29(2)]	5	-	-	-	29(2)	-	-	-	-	13,15(2)	3 [7,10,21]
72	4 [21,35,36,37]	2	21	-	-	-	37	-	-	21	37	2 [35,36]
73	4 [8,13,21,27]	2	-	13	-	-	-	-	-	21	13,21	2 [8,27]
74	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

En cuanto a la *detección de interacciones en los distintos períodos*, vemos que, de las 366 dispensaciones quincenales (períodos 1 a 5) analizadas, en 78 de ellas se detectó con las herramientas utilizadas al menos una interacción, lo que representa el 21,31 %. Sin embargo, de las 73 dispensaciones mensuales (período 6, había fallecido un paciente) analizadas, en 40 de ellas se detectó con las herramientas utilizadas al menos una interacción, lo que representa el 54,79 %.

Las cifras analizadas arrojan un dato significativo: la detección de interacciones en los actos de dispensación es más efectiva cuanto mayor sea el número de medicamentos implicados. Considerando que la mayor parte de las presentaciones comerciales incluyen dosis ajustadas al tratamiento mensual y que el diseño de la receta electrónica permite la dispensación de medicación suficiente para un mes de tratamiento, podemos deducir que esta periodicidad es más adecuada para la actividad de detección de interacciones farmacológicas que estamos realizando en este trabajo.

Cuando ampliamos este estudio al *análisis de las 74 farmacoterapias completas*, observamos que en 28 de los pacientes se detectó al menos una interacción nueva (no detectada previamente en dispensación), lo que representa el 37,83 % del total de interacciones. De nuevo, este dato apoya la teoría descrita anteriormente de que, a mayor número de medicamentos analizados, mayor será la probabilidad de encontrar interacciones farmacológicas. Hemos de tener en cuenta que este problema relacionado con el medicamento estaría oculto en la práctica diaria de dispensación de fármacos, por lo que parece conveniente realizar actividades de atención farmacéutica que vayan más allá de la mera dispensación y observación de lo dispensado.

Para evaluar la *probabilidad que tiene un paciente de presentar este PRM*, analizamos los datos totalizados de diferentes interacciones para cada uno de ellos. En la muestra de 73 pacientes a los que se les ha realizado este estudio completo (detección en dispensación y en revisión de farmacoterapia), en 52 de ellos se detectó al menos una interacción, lo que representa el 71,23 %. Este dato proporciona una aproximación de la dimensión de lo que puede llegar a provocar un problema de salud si desencadena un fracaso terapéutico, toxicidad o de reacciones adversas a fármacos.

En los 52 pacientes que presentan interacciones farmacológicas, la distribución del número de IF diferentes detectadas fue: 14 pacientes (26,92 %) con 1 interacción, 14 pacientes (26,92 %) con 2 interacciones, 4 pacientes (7,69 %) con 3 interacciones, 5 pacientes (9,62 %) con 4 interacciones, 6 pacientes (11,54 %) con 5 interacciones, 4 pacientes (7,70 %) con 6 interacciones, 2 pacientes (3,85 %) con 7 interacciones, 1 paciente (1,92 %) con 8 interacciones, 1 paciente (1,92 %) con 9 interacciones y 1 paciente (1,92 %) con 10 interacciones.

#### 4.2. Análisis de las interacciones

Después del análisis realizado en la muestra del estudio concluimos que existían 169 interacciones totales posibles y que en más del 70 % de los pacientes podía presentarse al menos una. Las cifras de aparición de interacciones farmacológicas, independientemente de cómo hayan sido detectadas, representa un signo de alarma suficiente como para plantear la necesidad de intervención farmacéutica. Para ello, se precisa una valoración exhaustiva de cada una de estas interacciones detectadas.



Con este fin se han elaborado unas fichas de interacción según el modelo del anexo 1. En ella se reflejan de forma resumida aspectos importantes de la misma: grupos farmacológicos y principios activos implicados, sentido y mecanismo de la interacción, efectos de esta y signos de alerta que pueden conducir a la sospecha de que se está produciendo un problema de salud por este motivo.

A partir de estos datos, las evidencias teóricas y clínicas conocidas de aparición de la interacción y la gravedad que pudiera suponer, hemos clasificado las 38 interacciones estudiadas de forma que resulte más fácil y reproducible la intervención, si fuera necesaria.

















Las 169 interacciones detectadas a lo largo de este estudio han sido agrupadas según el grupo farmacológico implicado en las mismas, habiendo detectado de esta forma 38 interacciones diferentes recogidas en la Tabla 2, en la que hemos utilizado un código de colores según la actuación requerida por parte del farmacéutico: *verde* si la recomendación es no actuar o informar al paciente, *amarillo* si la recomendación es adaptar la dosis o monitorizar signos de alerta o *rojo* si debemos evitar la asociación farmacológica.

Una vez recopilada la información farmacológica relativa a las interacciones, recogemos en la Tabla 2 los datos correspondientes a la detección de cada una de ellas en los pacientes del estudio, tanto en actos de dispensación como las nuevas halladas al realizar el estudio de la farmacoterapia completa.

TABLA 2. Interacciones farmacológicas según grupo farmacológico y plan de acción

			DETECCIÓN		
			TOTAL	DISPENSACIÓN	ESTUDIO Ft
1		IBP/Inhibidores agregación plaquetaria	2	0	2
2		Inhibidores agregación plaquetaria/AINE	1	1	0

ANDRÉS GARCÍA Y MARÍA DEL VILLAR  
 ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DETECTADAS DURANTE ACTOS DE DISPENSA-  
 CIÓN EN FARMACIA COMUNITARIA. ELABORACIÓN DE PROTOCOLOS DE ACTUACIÓN...

			DETECCIÓN		
			TOTAL	DISPENSACIÓN	ESTUDIO Ft
3		AINE/antitrombóticos	4	2	2
4		Antag. receptor aldosterona/ digitálicos	1	1	0
5		Antidepresivos serotoninérgicos/AINE	5	2	3
6		Antidepresivos serotoninérgicos/ anticoagulantes-antitrombóticos	8	6	2
7		IBP/vitaminas	13	8	5
8		Beta adrenérgicos/diuréticos	5	1	4
9		Analgésicos opioides/ benzodiazepinas	9	5	4
10		Antiácidos/sales de hierro	2	0	2
11		Diuréticos/antidiabéticos	7	4	3
12		AINE/diuréticos	8	4	4
13		IBP/diuréticos	18	12	6
14		Corticosteroides/diuréticos	1	1	0
15		Sales de Fe-Ca/levotiroxina	4	4	0
16		Analgésicos opioides/ antidepresivos serotoninérgicos	7	7	0
17		(Antagonistas de Ca)/analgésicos opioides	1	1	0
18		(Antagonistas de Ca)/estatinas	1	1	0



ANDRÉS GARCÍA Y MARÍA DEL VILLAR  
ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DETECTADAS DURANTE ACTOS DE DISPENSACIÓN EN FARMACIA COMUNITARIA. ELABORACIÓN DE PROTOCOLOS DE ACTUACIÓN...

			DETECCIÓN		
			TOTAL	DISPENSACIÓN	ESTUDIO Ft
19	●	Mucolíticos/agentes vasodilatadores	1	0	1
20	●	Mucolíticos/sales de Fe	1	0	1
21	●	Diuréticos/IECA-ARA2	24	19	5
22	●	Betabloqueantes/antidiabéticos	5	5	0
23	●	Antipsicóticos atípicos/antidiabéticos	3	0	3
24	●	Benzodiazepinas/antipsicóticos	5	1	4
25	●	Antidepresivos tricíclicos/benzodiazepinas	1	1	0
26	●	IBP/anticoagulantes orales	3	3	0
27	●	Beta adrenérgicos/betabloqueantes	2	1	1
28	●	Diuréticos tiazídicos/diuréticos de asa	3	3	0
29	●	Sales de Fe/antiparkinsonianos	3	3	0
30	●	Mirtazapina (NaSSA)/antidepresivos serotoninérgicos	2	2	0
31	●	Estatinas/fibratos	1	1	0
32	●	Diuréticos ahorradores de K/IECA-ARA2	3	2	1
33	●	Insulina/salicilatos	2	0	2
34	●	AINE/IECA-ARA2	2	0	2

			DETECCIÓN		
			TOTAL	DISPENSACIÓN	ESTUDIO FT
35	●	Digitálicos/Betabloqueantes	2	1	1
36	●	Macrogoles/digitálicos	1	0	1
37	●	Diuréticos eliminadores de K/ digitálicos	1	1	0
38	●	AINE/anticoagulantes	5	2	3
TOTAL			169	101	68

Del mismo modo, comprobaremos la distribución de las diferentes interacciones a partir de la actuación requerida (colores verde, amarillo y rojo) y el método de detección. Nos dará una idea de las intervenciones que perderíamos si no analizamos la farmacoterapia completa (las que no se detectan en dispensación).

TABLA 3. Distribución según la actuación requerida y el método de detección

CÓDIGO DE ACTUACIÓN	TOTAL		MÉTODO DE DETECCIÓN		
ROJO	24	14,20 %	DISPENSACIÓN	12	50,00 %
			ESTUDIO FT	12	50,00 %
AMARILLO	88	52,07 %	DISPENSACIÓN	48	54,55 %
			ESTUDIO FT	40	45,45 %
VERDE	57	33,73 %	DISPENSACIÓN	41	71,93 %
			ESTUDIO FT	16	28,07 %

De las 169 interacciones totales, 88 están codificadas como amarillas (52,07 %), lo que nos indica que la actuación requerida en más de la mitad de los casos está relacionada con la adaptación de la pauta de administración y la vigilancia de signos de alerta. Estas actuaciones, comunicadas y aceptadas por el paciente, son llevadas a cabo por el farmacéutico. Según nuestro protocolo de actuación, si resulta conveniente, estos cambios pueden comunicarse al médico.

El 50 % de las interacciones codificadas como rojas y el 45,45 % de las amarillas no se han detectado durante actos de dispensación, lo que justifica la importancia del estudio de la farmacoterapia como herramienta para detectar estas interacciones. Esto puede suponer un problema de salud que requiere intervención del farmacéutico con el paciente (IPM, modificación de pautas de administración, etc.) o del farmacéutico con el médico (observación de signos de alerta que requieren monitorización médica, bloqueo de prescripciones, etc.).

## 5. CONCLUSIONES

- La detección de interacciones en los actos de dispensación es más efectiva cuanto más amplio sea el período de tratamiento que englobe, al ser mayor el número de medicamentos implicados.
- Las interacciones farmacológicas podrían permanecer ocultas en la práctica diaria de dispensación de fármacos si no se realiza un estudio más amplio que incluya la farmacoterapia completa de los pacientes.
- La probabilidad de que un paciente presente al menos una interacción farmacológica es elevada, aunque no necesariamente precisa modificaciones importantes en el tratamiento.
- Las herramientas y los protocolos utilizados en este estudio facilitan la actuación profesional del farmacéutico.
- La mayoría de las interacciones farmacológicas detectadas requieren actuación directa del farmacéutico, bien sea con el paciente o con el médico prescriptor.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- Calderón Hernández B, Mas Morey P. Interacciones farmacológicas más frecuentes en urgencias. *Rev O.F.I.L.* 2013;1:19-36.
- Hartshorn E. Drug interaction. General considerations. *Ann Pharmacother.* 2006;40:116-8.
- Ibáñez A, Alcalá M, García J, Pucho E. Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. *Farm Hosp.* 2008;32:293-7.
- Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Velázquez. *Farmacología básica y clínica.* 18.<sup>a</sup> ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2008.
- Ministerio de Sanidad y Consumo [Internet]. Consenso sobre Atención Farmacéutica. Madrid; 2001. Disponible en: <https://www.mschs.gob.es/profesionales/farmacia/consenso/consenso.htm#indice>
- Nitram Software. BOTPLUS [Internet]. *Farmaceuticos.com.* [citado 10 sept. 2023]. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/>

Software [Internet]. NIXFARMA. 2021 [citado 10 sept. 2023]. Disponible en: <https://www.nixfarma.es/software/>

Stockley LH. *Interacciones farmacológicas*. 3.<sup>a</sup> ed. Madrid: Pharma Editores; 2007.

## 8. ANEXOS

### **Anexo 1: Aprobación comité de ética**

El presente trabajo es un estudio observacional prospectivo que cuenta con la aprobación del comité de ética de la investigación con medicamentos del Área de Salud Valladolid Este, con el código de identificación **PI23-3242 TFG**.

### **Anexo 2: Glosario de abreviaturas**

PRM: problema relacionado con la medicación.

RNM: reacción negativa a la medicación.

RAM: reacción adversa a la medicación.

IPM: información personalizada del medicamento.

IF: interacción farmacológica.

FT: farmacoterapia.

RECYL: receta electrónica de Castilla y León.

### Anexo 3: Modelo de informe de interacción

**Informe de interacción**

**GRUPO FARMACOLÓGICO 1:**

**GRUPO FARMACOLÓGICO 2:**

+	+
+	+
+	+

**GRAVEDAD** → Leve, Moderada, Grave

**EVIDENCIAS** → Teórica, Estudio Clínico, Caso Clínico

**ACCIÓN** → No actuar, Información, Adaptar, Monitorizar, Evitar

**INTERACCIÓN:**

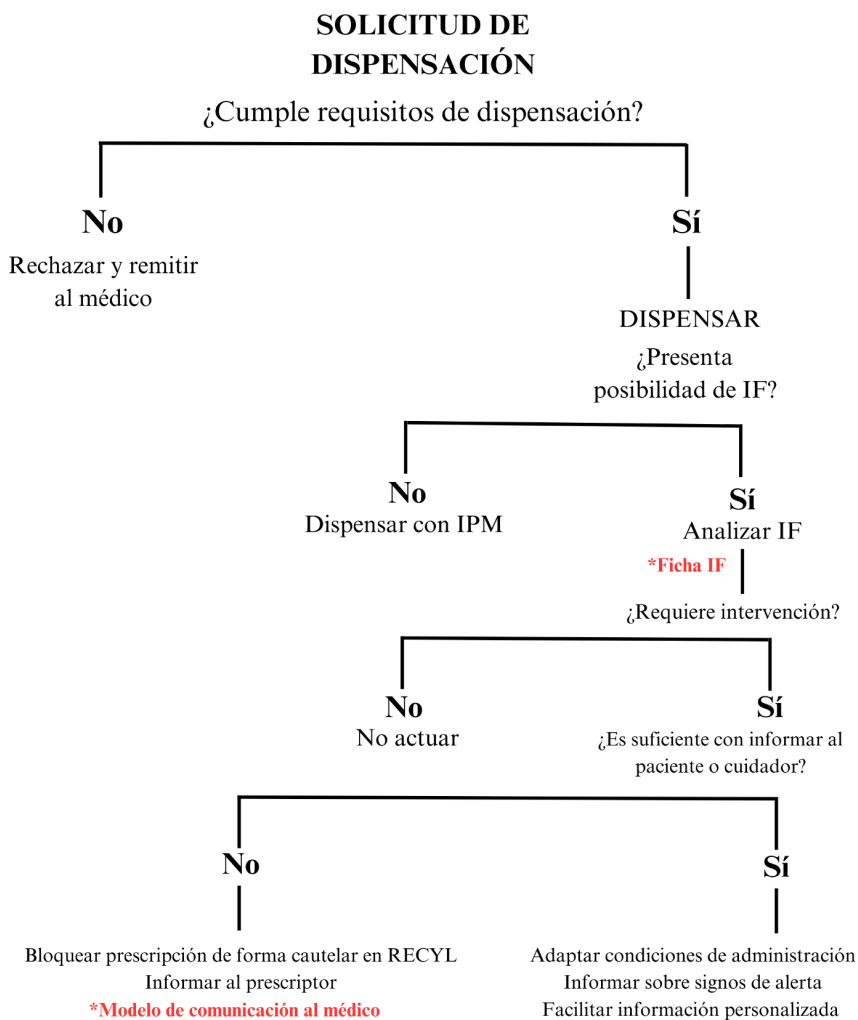
**SIGNOS DE ALERTA:**

**PLAN DE ACTUACIÓN:**

**OBSERVACIONES:**

## Anexo 4: PNT de actuación

### Protocolo de actuación ante IF detectada en dispensación



## Anexo 5: Modelo de comunicación al médico

### Farmacia Rosa María del Río Vicente

#### Servicio de atención farmacéutica

Estimado Dr/Dra \_\_\_\_\_

En la farmacia \_\_\_\_\_ he atendido a D/D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ con CIPA \_\_\_\_\_, paciente de su consulta. Durante la \_\_\_\_\_ (dispensación/revisión de su farmacoterapia) he detectado una interacción farmacológica que \_\_\_\_\_ (puede requerir/ha requerido) intervención por \_\_\_\_\_ (su/mi) parte y que he considerado \_\_\_\_\_ (necesario/conveniente) comunicarle.

Se trata de la pareja de principios activos \_\_\_\_\_ y \_\_\_\_\_. Para esta combinación de grupos farmacológicos ( \_\_\_\_\_ y \_\_\_\_\_ ) existen \_\_\_\_\_ (evidencias/casos clínicos descritos/posibilidad teórica) de interacción farmacológica al producirse un \_\_\_\_\_ (incremento/reducción) de la \_\_\_\_\_ (toxicidad/actividad farmacológica) del \_\_\_\_\_ (primer/segundo/ambos principios activos). El mecanismo de esta interacción es \_\_\_\_\_ (farmacocinético/farmacodinámico/desconocido), y consiste en \_\_\_\_\_.

Teniendo en cuenta que en el/la paciente puede darse esta interacción farmacológica que constituiría un problema de salud por \_\_\_\_\_ (fracaso terapéutico de \_\_\_\_\_/toxicidad por \_\_\_\_\_), \_\_\_\_\_ (he intervenido/solicito una revisión por su parte para) \_\_\_\_\_ (comunicando al paciente signos de alerta/modificando la pauta o forma de administración/bloqueando de forma cautelar la prescripción en receta electrónica/valorar si es conveniente evitar esta combinación de fármacos o sustituir el principio activo \_\_\_\_\_ por \_\_\_\_\_).

Le facilito mis datos de contacto y quedo a su disposición para cualquier aclaración o comentario que desee hacerme. Sin otro particular, reciba un cordial saludo,

Fdo, \_\_\_\_\_  
(farmacéutico responsable de la comunicación),  
colegiado n° \_\_\_\_\_





## ESTUDIO DE LA MICROBIOTA DE CERVEZA ARTESANAL PRODUCIDA A PEQUEÑA ESCALA

### *Study of the Microbiota of Craft Beer Produced on a Small Scale*

Beatriz MATÍAS<sup>1</sup>; Lorena CARRO<sup>1\*</sup>; Esther MENÉNDEZ<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Farmacia/CIALE. Departamento de Microbiología y Genética. Edificio Departamental. Universidad de Salamanca. Campus Miguel de Unamuno. Pl. Doctores de la Reina, s/n. 37007 Salamanca, España

\*Correo-e: [esthermenendez@usal.es](mailto:esthermenendez@usal.es) / [lcg@usal.es](mailto:lcg@usal.es)

**RESUMEN:** La cerveza es la bebida alcohólica más consumida en el mundo, con un creciente interés por parte de los consumidores, que demandan sabores nuevos y productos más saludables. Las cervezas artesanas son objeto de esta demanda, debido a sus características organolépticas. En este estudio, se pretende conocer y comparar la estructura y la composición microbianas presentes en 4 cervezas artesanales tipo *pale ale*, de diferentes orígenes: 2 de pequeña fábrica y 2 industriales adquiridas en supermercado. Para ello, se aislaron e indentificaron una gran variedad de microorganismos en diferentes medios de cultivo. Los resultados demostraron la presencia de una gran diversidad microbiana, sobre todo en aquellas cervezas artesanas de pequeña fábrica respecto a las provenientes de un ambiente más industrial. Además, se detectó la presencia de ciertas cepas o especies que pueden representar potenciales contaminantes. Mediante este estudio se concluyó que la cerveza artesana producida a pequeña escala posee una microbiota más diversa que aquellas cervezas “artesanas” de tipo comercial, siendo importante la adopción de métodos de control de contaminaciones para preservar la salud de los consumidores.

*Palabras clave:* cerveza artesana; contaminación; microorganismos; *Saccharomyces*.

**ABSTRACT:** Beer is the most consumed alcoholic beverage in the world, with growing interest from consumers, who demand new flavors and healthier products. Craft beers are the subject of this demand, mostly due to their organoleptic characteristics. In this study, we aim to elucidate and compare the microbial structure and composition present in 4 artisanal *pale ale* craft beers, from different origins: 2 from a small factory and 2 from industrial factories purchased in supermarkets. To achieve this aim, a wide variety of microorganisms were isolated and identified in different culture media. The results demonstrated the presence of a high microbial diversity, especially in those craft beers from small factories compared to those coming from a more industrial environment. Additionally, the presence of certain strains or species that may represent potential contaminants was detected. Through this study, we concluded that craft beer produced on a small scale has a more diverse microbiota than commercial “craft” beers, making it important to adopt contamination control methods to preserve the health of consumers.

*Keywords:* craft beer; contamination; microorganisms; *Saccharomyces*.

## 1. INTRODUCCIÓN

La cerveza es una bebida alcohólica que se produce a partir de la fermentación alcohólica de mosto cervecero mediante levaduras. Este mosto cervecero proviene de malta de cebada, en el que el almidón contenido se transforma en azúcares mediante una digestión enzimática que ha sido sometida a un proceso de cocción y normalmente aromatizada con lúpulo.

La cerveza es una de las bebidas fermentadas más antiguas de la historia. Hoy en día es la bebida alcohólica más consumida en el mundo, produciéndose en 2019 aproximadamente 27.5 millones de litros (Observatorio sectorial DBK; Informa D&B, 2013-2021), pero en los últimos años se ha producido un crecimiento tanto en producción como en consumo de la cerveza artesana. La producción de cerveza artesana conlleva un proceso minucioso, el cual incluye brevemente los siguientes pasos: malteado, molienda y maceración, filtración del mosto, cocción, centrifugación, fermentación de la cerveza, maduración y finalmente el envasado.

Los puntos críticos en el proceso son las temperaturas en la fermentación y la maduración, que son muy importantes para el tipo de cerveza que se va a obtener y/o dependiendo del tipo de levadura que se tenga. Pueden ser para producción de cerveza de la familia *lager* (fermentación baja, es decir, se depositan en la parte baja de los depósitos durante la fermentación) o de la familia *ale* (fermentación alta, estas suben a la superficie durante la fermentación). Además, al utilizar un tipo u otro de levadura hay que tener en cuenta la temperatura de fermentación, ya que

para tipo *lager* fermentan entre 5-15 °C y las levaduras para tipo *ale* fermentan entre 18-24 °C (Burini *et al.*, 2021).

En las cervezas artesanas es más probable que podamos encontrar alguna contaminación, que puede provenir tanto de levaduras como de bacterias que son capaces de crecer incluso en los ambientes típicos de estas cervezas, que, a su vez, disminuyen el crecimiento de algunas bacterias y levaduras por su bajo pH, alto contenido de dióxido de carbono o por tener pocos nutrientes. Esta posible contaminación puede alterar la cerveza, por ejemplo, enturbiándola y formándose sedimento (Jevons *et al.*, 2022; Latorre *et al.*, 2022). Las cervezas artesanales, por lo general, son más propensas al deterioro y la contaminación.

## 2. OBJETIVO

El *objetivo* de este trabajo es conocer la microbiota cultivable presente en diferentes tipos de cervezas artesanas y su grado de relación con sus propiedades organolépticas y con potenciales contaminaciones que puedan afectar a la seguridad alimentaria de los consumidores.

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron 4 tipos diferentes de cervezas artesanas de tipo *pale ale*, 2 de las cuales eran de pequeñas fábricas de cervecerías artesanales de Salamanca (MC1, MC2) y las otras 2 eran cervezas artesanales *pale ale* compradas en supermercado (MC3, MC4). Se utilizaron 7 medios distintos para obtener diferentes microorganismos (bacterias, levaduras y hongos) que pueden estar en las cervezas. En la Tabla 1 se especifican los medios, la composición y los microorganismos que potencialmente se pueden aislar en ellos.

TABLA 1. Medios, composición y microorganismos que crecen de forma preferencial en cada medio de cultivo

MEDIO	COMPOSICIÓN (g/L)	MICROORGANISMOS
MRS (Sigma-Aldrich)	Agar (12 g) peptona (10,0 g), extracto de carne (5,0 g), extracto de levadura (5,0 g), D-glucosa (20,0g), K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> (2,0 g), C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> NaO <sub>2</sub> (5,0 g), citrato de hidrógeno diamónico (5,0 g), MgSO <sub>4</sub> (0,1 g), MnSO <sub>4</sub> (0,05 g)	Bacterias lácticas (bacilos), levaduras

MEDIO	COMPOSICIÓN (g/L)	MICROORGANISMOS
PDA (Difco)	Agar (15 g), extracto de patata (4 g), dextrosa (20,0 g)	Hongos
MYP	Manitol (25 g), extracto de levadura (5 g), peptona (3 g), Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (20 g), vinagre filtrado (10 mL), agar (15 g)	Bacterias ácido-acéticas
PCA (Sigma-Aldrich)	Agar (15 g), triptona (5 g), extracto de levadura (2,5 g), glucosa (1 g)	Bacterias en general
TJA (Sigma-Aldrich)	Agar (15 g), jugo de tomate (20 g), extracto de levadura (10 g), dextrosa (10 g), K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> (0,5 g), NaCl (0,01 g), FeSO <sub>4</sub> (0,01 g), K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (0,5g), MgSO <sub>4</sub> (0,20 g), MnSO <sub>4</sub> (0,01 g)	Bacterias ácido-lácticas y levaduras
YGC	Extracto de levadura (5 g), glucosa (20 g), agar (15 g)	Levaduras, hongos
M <sub>2</sub> LEV	Extracto de malta (20 g), extracto de levadura (3 g), agar (15 g)	Hongos filamentosos

Se tomó una alícuota de cada cerveza y se realizaron diluciones 1:10 ( $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$  y  $10^{-3}$ ). Se sembraron 100  $\mu$ l de la muestra directa y las diluciones en los medios seleccionados y se incubaron a 28 °C. Tras 48 h, se realizó un recuento de las colonias y se seleccionaron las colonias más diferentes en morfología, realizándose con ellas un aislamiento en estría. Tras asegurarnos de tener cultivos puros, se extrajo el ADN y se amplificó por PCR el gen 16S rRNA (bacterias) o el ITS (eucariotas), utilizando *primers* universales para dichos genes. Se realizó una electroforesis en gel de agarosa al 1 % y la banda correspondiente se purificó con un kit comercial (NZY GelPure, Nzytech). Se utilizó la base de datos de NCBI (Nucleotide BLAST) para la identificación de los aislados.

#### 4. RESULTADOS

Del total de las cuatro cervezas, se aislaron 40 cepas con diferente forma, tamaño, viscosidad, color u otras características visuales (Tabla 2). De estas 40 cepas se identificaron 33 por medio de secuenciación Sanger, es decir, un 82,5 % de las cepas (Tabla 2). En el 17,5 % no hubo amplificación de forma correcta.

TABLA 2. Resultados de muestras de cervezas, medios de cultivo, dilución utilizada, microorganismo identificado y porcentaje de similitud (T indica que son cepas tipo)

MUESTRA	CEPA	MEDIO	DILUCIÓN	TAXÓN MÁS CERCANO	% SIMILITUD CON BASES DE DATOS
MC1	MC1.1	M2LEV	10 <sup>-1</sup>	No identificado	–
MC2	MC2.1	M2LEV	10 <sup>-1</sup>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> INSC1005	100 %
	MC2.3	MRS	10 <sup>-1</sup>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> SRCM100587	99,09 %
	MC2.4	MRS	Sin dilución	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> 1014	98,77 %
	MC2.5	MYP	Sin dilución	No identificado	–
	MC2.6	MYP	10 <sup>-2</sup>	<i>Cytobacillus purgationiresistens</i> DS22 <sup>T</sup>	100 %
	MC2.8	YGC	Sin dilución	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> 1014	100 %
	MC2.9	TJA	Sin dilución	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> SRCM100587	100 %
	MC2.10	TJA	10 <sup>-1</sup>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> beer027	100 %
	MC2.11	TJA	10 <sup>-1</sup>	No identificado	–
	MC2.12	PCA	10 <sup>-1</sup>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> FDAARGOS_613	98,00 %
	MC2.13	PCA	10 <sup>-2</sup>	<i>Paenibacillus albicereus</i> UniB2	99,26 %
	MC2.14	PDA	Sin dilución	<i>Saccharomyces eubayanus</i> CBS 1503	98,59 %
	MC2.15	PDA	Sin dilución	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> DBVPG6765	100 %

MUESTRA	CEPA	MEDIO	DILUCIÓN	TAXÓN MÁS CERCANO	% SIMILITUD CON BASES DE DATOS
MC2	MC2.16	PDA	Sin dilución	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> FDAARGOS_613	100 %
	MC2.17	PDA	Sin dilución	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> 1014	100 %
	MC2.18	PDA	Sin dilución	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> x <i>Saccharomyces kudriavzevii</i> x <i>saccharomyces eubayanus</i> yHQL560	100 %
MC3	MC3.1	M2LEV	10 <sup>-1</sup>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> FDAARGOS_613	100 %
	MC3.2	M2LEV	10 <sup>-1</sup>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> FDAARGOS_613	100 %
	MC3.3	MRS	10 <sup>-1</sup>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> FDAARGOS_613	100 %
	MC3.4	MRS	10 <sup>-1</sup>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> I-329	100 %
	MC3.5	YGC	10 <sup>-1</sup>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> BJ23	100 %
	MC3.6	TJA	10 <sup>-1</sup>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ŠA1	100 %
	MC3.7	TJA	10 <sup>-2</sup>	<i>Aspergillus latus</i> ASFU1710	97,77 %
	MC3.9	PDA	Sin dilución	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> YAF156	100 %
	MC3.10	PDA	Sin dilución	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> 1014	100 %
	MC3.11	PDA	10 <sup>-1</sup>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> AL1	100 %

MUESTRA	CEPA	MEDIO	DILUCIÓN	TAXÓN MÁS CERCANO	% SIMILITUD CON BASES DE DATOS
MC4	MC4.1	M2LEV	10 <sup>-2</sup>	No identificado	–
	MC4.2	M2LEV	10 <sup>-2</sup>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> YAF156	100 %
	MC4.3	M2LEV	Sin dilución	<i>Filobasidium floriforme</i> CBS 6241 <sup>T</sup>	99,67 %
	MC4.4	M2LEV	Sin dilución	No identificado	–
	MC4.5	PCA	10 <sup>-2</sup>	<i>Staphylococcus hominis</i> ATCC 700236 <sup>T</sup>	100 %
	MC4.6	PCA	10 <sup>-2</sup>	<i>Staphylococcus hominis</i> ATCC 700236 <sup>T</sup>	100 %
	MC4.7	MYP	10 <sup>-2</sup>	<i>Corynebacterium freneyi</i> DNF00450	100 %
	MC4.8	MYP	10 <sup>-2</sup>	No identificado	–
	MC4.9	M2LEV	10 <sup>-2</sup>	<i>Gluconobacter japonicus</i> CECT 8443	100 %
	MC4.10	PDA	Sin dilución	No identificado	–
	MC4.11	PDA	10 <sup>-2</sup>	<i>Gluconobacter oxydans</i> DSM 3503 <sup>T</sup>	99,78 %
	MC4.12	PCA	10 <sup>-2</sup>	<i>Gluconobacter japonicus</i> CECT 8443	100 %
	MC4.14	TJA	10 <sup>-2</sup>	<i>Gluconobacter japonicus</i> CECT 8443	100 %

Observamos que un alto porcentaje de las muestras identificadas (72,7 %) son levaduras, específicamente del género *Saccharomyces* (*Saccharomycetales*), siendo en su mayoría *S. cerevisiae* (60 % del total de identificadas) y otras cepas (7 %), perteneciendo la mayoría de estas a las cervezas MC2 y MC3. También se han identificado hongos (6 %) como *Filobasidium floriforme* (*Filobasidiales*) y

*Aspergillus latus* (*Eurotiales*) en las cervezas MC3 y MC4. Tanto *Saccharomyces* como *Aspergillus* pertenecen a la división *Ascomycota*, mientras que *Filobasidium* pertenece a la división *Basidiomycota*.

Se observa que solo una especie es común a las 3 cervezas estudiadas con aislamientos, *Saccharomyces cerevisiae* (Figura 3A), y el resto son diferentes viendo que la que menos diversidad presenta es una de las cervezas comerciales. Además, hay que destacar que de la cerveza MC1 solo se obtuvo un aislado (hongo), el cual no se pudo identificar.

1. *Saccharomyces cerevisiae*
2. *Cytobacillus purgationiresistens*
3. *Paenibacillus albicereus*
4. *Aspergillus latus*
5. *Filobasidium floriforme*
6. *Staphylococcus hominis*
7. *Gluconobacter japonicus*
8. *Gluconobacter oxydans*
9. *Saccharomyces kudriavzevii*
10. *Saccharomyces eubayanus*

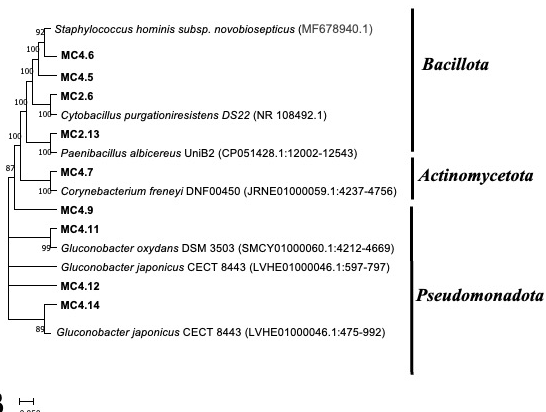
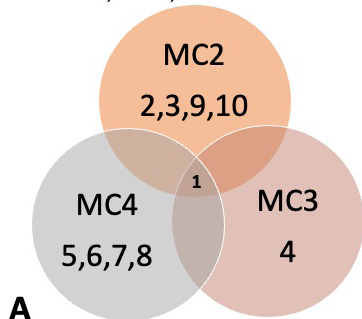


Figura 1. Microorganismos identificados en común en las tres cervezas y microorganismos identificados en cada cerveza (A); Árbol filogenético “neighbour-joining” (B) basado en un fragmento del gen 16S rRNA de las cepas aisladas y sus taxones más cercanos. Valor de “bootstrap” basado en 1 000 réplicas. Barra 5 nucleótidos sustituidos por cada 100.

Se observa cierta diversidad bacteriana, con un 27 % de aislados, sobre todo de la muestra MC4, siendo la mayoría de las bacterias identificadas pertenecientes a los filos *Bacillota* y *Pseudomonadota*, habiéndose identificado la mayoría en la cerveza MC4. En *Bacillota*, identificamos aislados como *Staphylococcus hominis*, *Cytobacillus purgationiresistens* y *Paenibacillus albicereus*; en *Actinomycetota* solo se identificó *Corynebacterium freneyi*, y en *Pseudomonadota* todos pertenecen al género *Gluconobacter* (*G. oxydans* y *G. japonicus*) (Figura 3B).



## 5. DISCUSIÓN

Las cervezas artesanales son productos muy apreciados con un proceso de elaboración que debe estar muy controlado con el fin de minimizar las contaminaciones con microorganismos indeseados. En este trabajo, realizamos un muestreo de 4 marcas de cerveza “artesanas” (2 cervezas fabricadas de manera artesana y 2 cervezas “artesanas” de supermercado) para conocer y comparar los microorganismos cultivables presentes en ellas, que presuntivamente podían tener algún efecto en sus características organolépticas.

La mayoría de las levaduras se identificaron como *Saccharomyces cerevisiae*, siendo el único microorganismo común en las marcas de cerveza. Es lógico encontrar este microorganismo ya que el proceso de fermentación por el cual se obtiene cerveza a partir de mosto lo realizan las levaduras, siendo la más utilizada *Saccharomyces cerevisiae*; estas van a transformar los azúcares presentes en el mosto a alcohol produciendo cerveza, siendo utilizadas mayoritariamente en la producción de cervezas tipo *ale*.

Además, se encontraron otras levaduras del mismo género, pero no de la misma especie, como son *S. kudriavzevii* y *S. eubayanus* (MC2). *S. eubayanus* es una levadura tolerante al frío que explica la posibilidad de la producción de algunos tipos de cerveza a bajas temperaturas de fermentación y que suele encontrarse en combinación con *S. cerevisiae* en varios tipos de cerveza como la cerveza tipo *lager* (Sampaio *et al.*, 2018); *S. kudriavzevii* es una levadura que también se distingue por su capacidad de fermentar a bajas temperaturas como la producción de vino y cervezas *lager*, a veces encontrándose de manera conjunta *Saccharomyces cerevisiae* x *Saccharomyces kudriavzevii* (Peris *et al.*, 2018; Gonzalez *et al.*, 2008). En la cerveza MC2, se identificó un híbrido *Saccharomyces cerevisiae* x *Saccharomyces kudriavzevii* x *Saccharomyces eubayanus*. Este híbrido se ha observado en la producción de vinos (Gonzalez *et al.*, 2006). Esta cerveza artesana se produce en la misma fábrica que el vino y otro tipo de cervezas de distintos tipos, como el *lager*, por lo que puede que se haya producido una contaminación cruzada en origen. Observamos que en las tres cervezas artesanas en las que hemos obtenido aislados se han identificado levaduras de la especie *Saccharomyces cerevisiae*, las cuales ayudan a darle el sabor característico de la cerveza, aunque la presencia de otras levaduras más presentes en vino puede haber modificado su sabor.

Se han identificado dos especies bacterianas del género *Gluconobacter* (*Gluconobacter japonicus* y *Gluconobacter oxydans*) (MC3), un género de bacterias ácido-acéticas, es decir, a través de una oxidación convierten el etanol en ácido acético, lo cual es importante ya que este tipo de bacterias suelen ser incluidas en procesos de malteado y macerado para dar cierta protección a la cerveza frente a hongos o bacterias que la pueden deteriorar. Además, el ácido acético producido por estas bacterias aporta un sabor más amargo y significativo de la cerveza (Diaz *et al.*,

2022; Romero-Rodríguez *et al.*, 2022). La aparición de estas especies nos indica que esta cerveza puede tener un sabor más amargo, el cual sería una característica distintiva de otras cervezas de supermercado.

Se ha identificado *Filobasidium floriforme* (MC4), esta especie de levadura no se ha descrito en cervezas, aunque su género (*Filobasidium*) está incluido dentro del grupo de levaduras no *Saccharomyces* relacionado con el deterioro de las cervezas, produciendo una mayor turbidez, producción de compuestos fenólicos y/o exceso de carbonatación (Latorre *et al.*, 2022; Esmaeli *et al.*, 2015). Este tipo de levaduras no se deberían haber encontrado por el alto control de calidad que se aplica en la producción de cervezas de supermercado.

En este trabajo, hemos aislado un número superior al esperado de cepas bacterianas o fúngicas que se relacionan más con infecciones oportunistas o con otros nichos. Se ha identificado *Aspergillus latus* (MC3), un hongo del género *Aspergillus* que puede afectar a animales, tierra o personas produciendo aspergilosis, que no se ha descrito con anterioridad en cervezas. Además, se ha identificado *Staphylococcus hominis* (MC4), una bacteria encontrada de manera natural en piel humana y que, además, suele causar infecciones como patógeno oportunista. No se ha observado ninguna relación entre la cerveza y la presencia de *S. hominis* en esta, por lo que suponemos que se ha producido la identificación de la bacteria por una posible contaminación que puede haberse producido tanto a nivel de producción como en el momento de la siembra de las muestras en el laboratorio.

Además, encontramos aislados identificados como *Cytobacillus purgationiresistens* (MC2), *Paenibacillus albicereus* (MC2) y *Corynebacterium freneyi* (MC4), de los que no se ha descrito con anterioridad su presencia en cerveza. Sin embargo, *Corynebacterium freneyi* y *Cytobacillus purgationiresistens* se han detectado en agua (Desta *et al.*, 2010; Vaz-Moreira *et al.*, 2012), por lo que al utilizarse agua en el proceso de fabricación de la cerveza podría provenir de esta. Por otro lado, *Paenibacillus albicereus* es una especie recientemente descrita, aislada de un sirope digestivo contaminado (medicina ayurvédica) proveniente de la India (Thorat *et al.*, 2022). Sin embargo, el género *Paenibacillus* junto con otros géneros formadores de esporas (*Bacillus*, *Brevibacillus*) se han observado en numerosas muestras de cervezas y podrían posicionarse como indicadores de la calidad de los materiales de partida y/o la higiene de las fábricas cerveceras (Mundorf *et al.*, 2017).

Cabe destacar que no se han encontrado aislados del género *Lactobacillus* ni *Pediococcus*, los cuales están relacionados con la contaminación y/o el deterioro de cervezas artesanas (Latorre *et al.*, 2022; Diaz *et al.*, 2022), aunque existe cierta contradicción, ya que a veces estas bacterias lácticas se han descrito como microorganismos que aportan un sabor amargo a las cervezas (Romero-Rodríguez *et al.*, 2022), apreciado en algunos tipos, como por ejemplo en las cervezas de barril de tipo *ale*.

En resumen, tanto en las cervezas artesanas como en las “artesanas de supermercado” se han identificado levaduras convencionales. Sin embargo, en las artesanas, se han identificado una gran variedad de levaduras no convencionales, que aportan nuevos sabores y texturas, los cuales crean una mayor demanda de cervezas “especiales” (Lengeler *et al.*, 2020). En cambio, en las “artesanas de supermercado”, se han identificado un alto número bacterias que se pueden haber añadido para proteger la cerveza de posibles microorganismos contaminantes y/o para dar un sabor más parecido al que tienen las cervezas producidas de manera artesanal, como, por ejemplo, añadiendo bacterias ácido-acéticas identificadas que les aportan un sabor más amargo y característico (Díaz *et al.*, 2022; Romero-Rodríguez *et al.*, 2022).

## 6. CONCLUSIONES

Las cervezas artesanales producidas a pequeña escala presentan una mayor diversidad microbiana, tanto fúngica como bacteriana, que las cervezas “artesanales” comercializadas en supermercado o grandes superficies. Como era de esperar, el microorganismo más frecuente y común a todas las muestras evaluadas es la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Sin embargo, la aparición de otras levaduras y bacterias propias de procesos de deterioro depende de otros factores, como el tipo de cerveza y/o el proceso de producción. La presencia de dichos microorganismos puede comprometer la viabilidad de la cerveza y la salud de los consumidores, por lo que es esencial un refuerzo de los métodos de control de contaminaciones en producción artesanal de cervezas.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Burini JA, Eizaguirre JI, Loviso C, Libkind D. Non-conventional yeasts as tools for innovation and differentiation in brewing. *Rev Argent Microbiol.* 2021;53(4):359-377.
- Desta AF, Dalhammer G, Kittuva GR. A modified culture-based study of bacterial community composition in a tannery wastewater treatment plant. *Water Sci Technol.* [Internet]. 2010;62(11):2543-2549.
- Díaz AB, Durán-Guerrero E, Lasanta C, Castro R. From the Raw Materials to the Bottled Product: Influence of the Entire Production Process on the Organoleptic Profile of Industrial Beers. *Foods.* 2022;11(20):3215.
- Esmaili S, Mogharrabi M, Safi F, Sohrabvandi S, Mortazavian AM, Bagheripoor-Fallah N. The Common Spoilage Microorganisms of Beer: Occurrence, Defects, and Determination-A Review. *Carpathian J Foos Sci Technol.* 2015;7(4):68-73.
- González SS, Barrio E, Gafner J, Querol A. Natural hybrids from *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces bayanus* and *Saccharomyces kudriavzevii* in wine fermentations. *FEMS Yeast Res.* 2006;6(8):1221-1234.

- González SS, Barrio E, Querol A. Molecular characterization of new natural hybrids of *Saccharomyces cerevisiae* and *S. kudriavzevii* in brewing. *Appl Environ Microbiol.* 2008;74(8):2314-2320.
- Jevons AL, Quain DE. Identification of spoilage microflora in draught beer using culture-dependent methods. *J Appl Microbiol* 2022;133(6):3728-3740.
- Latorre M, Bruzone MC, De García V, Libking D. Contaminantes microbianos en cervezas artesanales embotelladas de la Patagonia andina argentina, *Rev Argent Microbiol.* 2022; 55(1): 11-20.
- Lengeler KB, Stovicek V, Fennessy RT, Katz M, Förster J. Never change a brewing yeast? Why not, there are plenty to choose from. *Front Genet.* 2020;11:582789.
- Munford ARG, Alvarenga VO, do Prado-Silva L, Crucello A, Campagnollo, FB, Chaves RD *et al.* Sporeforming bacteria in beer: Occurrence, diversity, presence of hop resistance genes and fate in alcohol-free and lager beers. *Food control.* 2017;81:126-136.
- Peris D, Pérez-Torrado R, Hittinger CT, Barrio E, Querol A. On the origins and industrial applications of *Saccharomyces cerevisiae* × *Saccharomyces kudriavzevii* hybrids. *Yeast.* 2018;35(1):51-69.
- Romero-Rodríguez R, Durán-Guerrero E, Castro R, Díaz AB, Lasanta C. Evaluation of the influence of the microorganisms involved in the production of beers on their sensory characteristics. *Food Bioprod Process.*2022;135:33-47.
- Sampaio JP. Microbe Profile: *Saccharomyces eubayanus*, the missing link to lager beer yeasts. *Microbiology.* 2018;164(9):1069-1071.
- Thorat V, Kirdat K, Tiwarekar B, Dhanavade P, Karodi P, Souche Y *et al.* *Paenibacillus albicereus* sp. nov. and *Niallia alba* sp. nov., isolated from digestive syrup. *Arch Microbiol.* 2022;204(2):127.
- Vaz-Moreira I, Figueira V, Lopes AR, Lobo-da-Cunha A, Spröer C, Schumann P *et al.* *Bacillus purgationiresistans* sp. nov., isolated from a drinking-water treatment plant. *IJSEM.* 2012;62(1):71-77.

ISSN electrónico: 2445-1355

DOI: <https://doi.org/10.14201/fj2024915361>

## ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE SÍNDROME DE *BURNOUT*, ESTRÉS Y *ENGAGEMENT* EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS

### *Study of the Relationship between Burnout Syndrome, Stress and Engagement in University Students*

Sara PUEBLA\_BRAVO\*; Nerea GONZÁLEZ GARCÍA; Antonio BLÁZQUEZ\_ZABALLOS

Departamento de Estadística. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca. Campus Miguel de Unamuno. 37007 Salamanca. España

\*Correo-e: [nerea\\_gonzalez\\_garcia@usal.es](mailto:nerea_gonzalez_garcia@usal.es)

**RESUMEN:** Este estudio en alumnos de Farmacia en la USAL evaluó los niveles de *burnout* (MBI), *engagement* (UWES) y estrés (PSS). Entre 323 alumnos, resultó que el género afecta al agotamiento, el *engagement* y el estrés (mayores en mujeres). El curso influye en las dimensiones de *engagement* y de estrés (mayores en cuarto). La COVID-19 afectó, con la suspensión de la docencia presencial y aumento del estrés. Se revelaron relaciones directas entre *burnout* y estrés e indirectas con *engagement*. Eficacia, vigor, absorción y dedicación tuvieron relaciones directas, como agotamiento, cinismo y estrés. Esto refleja la compleja interacción entre factores académicos, personales y situacionales en la salud mental de los estudiantes y durante la COVID-19.

*Palabras clave:* *burnout*; *engagement*; estrés; COVID-19.

**ABSTRACT:** This study in Pharmacy students at USAL evaluated the levels of Burnout (MBI), Engagement (UWES) and Stress (PSS). Among 323 students, turned out that gender affects exhaustion, Engagement and Stress (greater in women). The year influences the dimensions of Engagement and Stress (higher in fourth year). COVID-19 had a significant impact, with

the suspension of in-person teaching and an increase in stress. Revealed direct relationships between Burnout and Stress and indirect relationships with Engagement. Efficacy, vigor, absorption and dedication had direct relationships, as did exhaustion, cynicism, and Stress. This highlights the complex interaction between academic, personal and situational factors in the mental health of students and during COVID-19.

*Keywords:* Burnout; Engagement; Stress; COVID-19.

## 1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de *burnout* o de “estar quemado”, en el ámbito académico, es la cronificación del estrés en los estudios, conduciendo a la fatiga y la desgana y afectando a la salud de los estudiantes. Tiene tres dimensiones: agotamiento emocional, cinismo y eficacia académica.

El *engagement* académico es el bienestar de los estudiantes ante desafíos académicos que implica desear contribuir de forma valiosa a las tareas utilizando correctamente sus fortalezas y adaptarse a situaciones de estrés o agotamiento. Tiene tres dimensiones: vigor, dedicación y absorción (Schaufeli y Bakker, 2004).

El estrés es la reacción de activación fisiológica, emocional, cognitiva y conductual ante estímulos académicos. El estudiante percibe que las demandas académicas superan su capacidad de adaptación causando agotamiento, desinterés, nerviosismo y pérdida de control (Alfonso Águila *et al.*, 2015).

Los estímulos externos afectan al rendimiento de los estudiantes. La pandemia de la COVID-19 ha sido la situación más extrema en este siglo.

La COVID-19 es una enfermedad respiratoria altamente contagiosa producida por SARS-CoV-2 que en 2020 provocó una pandemia que afectó a la población. El decreto del estado de alarma en España confinó a millones de personas y suspendió la enseñanza presencial, creando incertidumbre a los estudiantes. Algunos alumnos no tenían los medios para cursar las asignaturas de forma correcta (Díaz *et al.*, 2020).

## 2. OBJETIVOS

Objetivo general: analizar el nivel de *burnout*, *engagement* y estrés en estudiantes del Grado de Farmacia en la Universidad de Salamanca (USAL) y la relación de estas tres variables entre sí.

Objetivos específicos:

- Valorar el nivel de cada dimensión de *burnout*, *engagement* y estrés, en la muestra, y compararlo con estudios similares en otras universidades.

- Analizar la relación entre las dimensiones de *burnout* (agotamiento, cinismo y eficacia académica), *engagement* (vigor, dedicación y absorción) y el estrés.
- Estudiar el efecto de la COVID-19 sobre *burnout*, *engagement* y estrés en los alumnos.

### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.1. *Participantes*

La muestra estuvo formada por 327 alumnos. Fueron válidas 323 respuestas.

#### 3.2. *Procedimiento*

Se creó una encuesta para recoger los datos para el estudio descriptivo transversal.

La encuesta para recoger los datos se envió mediante redes sociales, el aula virtual (*Studium*) y el *e-mail* de la USAL. Antes de comenzar la encuesta, los alumnos firmaron una cláusula de consentimiento informado que aseguraba el anonimato de sus respuestas.

#### 3.3. *Instrumentos*

La encuesta se elaboró con *Google Forms* y estuvo abierta desde el día 3 de diciembre de 2021 hasta el día 26 de febrero de 2022.

El formulario engloba las traducciones al castellano de Martínez y Domínguez (2016); *Maslach Burnout Inventory-Student Survey (MBIS-S)*; De la Cruz Pérez *et al.* (2017); *Utrecht Work Engagement Scale for Students (UWES-S)*, y Ramírez y Hernández (2007), *Perceived Stress Scale (PSS)*, encontrados en *Google Académico*. Se seleccionaron estos cuestionarios porque son los más utilizados en estudios similares (validados y eficacia demostrada). Además, se añadieron preguntas para valorar cómo la COVID-19 influyó en los alumnos.

#### 3.4. *Análisis de datos*

Para analizar las variables cuantitativas se obtuvieron la media, la desviación estándar y la varianza; de las variables cualitativas: frecuencias y porcentajes. Para cada cuestionario y dimensión, se realizó este estudio de forma global, distinguiendo sexo y curso.

Se analizó la relación de las tres variables entre sí mediante el Coeficiente de Correlación Lineal de Pearson (CP).

#### Hipótesis:

- Correlación negativa entre *burnout* y *engagement*.
- Correlación positiva entre *burnout* y estrés.
- Correlación negativa entre *engagement* y estrés.

#### Herramientas:

- Versión 26 del programa SPSS: Análisis de las variables y relaciones entre las variables.
- Excel: Tablas.
- MultBiplot (Vicente Villardón, 2015): Análisis de las relaciones entre las dimensiones y los ítems de las variables sobre la muestra. Se analizó el comportamiento de los ítems y las dimensiones sobre los estudiantes con una representación gráfica de ambos simultáneamente usando métodos *Biplot* (Gabriel, 1971; Galindo-Villardón, 1986).

### 3.5. Categorización en grupos

#### Pasos para comprender los resultados de la encuesta:

- Determinar los niveles [p. ej.: 5: muy bajo (MB), bajo, medio, alto y muy alto (MA)].
- Calcular la puntuación mínima y la máxima posible en cada encuesta [p.ej.: 0 y 90].
- Calcular el rango de resultados. [p. ej.:  $90-0 = 90$ ].
- Puntuar cada nivel. [p. ej.:  $90/5 = 18$ ]
- Asociar intervalos de puntuación a los niveles. [p. ej.: MB: 0-18, B: 19-36, M: 37-54, A: 55-72, MA: 73-90].
- Contar las respuestas de cada nivel para determinar su porcentaje respecto del total. Se invirtió la puntuación de algunos ítems para cohesionar los resultados.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De 323 participantes, el 83 % fueron mujeres. Hubo un número de respuestas parecido en todos los cursos, ligeramente mayor en primero. El 96 % de la muestra estudian únicamente el Grado de Farmacia. El resto, dobles grados incluyendo el de Farmacia. El rango de edad va desde 17 hasta 29 años, el 94,9 % entre 18 y 23.



TABLA 1: análisis cuantitativo de *burnout*, *engagement* y estrés

	DIMENSIÓN	ALFA DE CRONBACH	PUNTUACIÓN MEDIA	PUNTUACIÓN MEDIA SOBRE 10
BURNOUT	<b>MBI-SS</b>	0,858	40,13 sobre 90	4,46
	AGOTAMIENTO	0,865	21,25 sobre 30	7,08
	CINISMO	0,892	6,817 sobre 24	2,84
	EFICACIA	0,683	23,94 sobre 36	6,65
ENGAGEMENT	<b>UWES-S</b>	0,856	57,75 sobre 102	5,66
	VIGOR	0,666	17,93 sobre 36	4,98
	DEDICACIÓN	0,74	21,19 sobre 30	7,06
	ABSORCIÓN	0,647	18,63 sobre 36	5,18
ESTRÉS	<b>PSS</b>	0,887	32,14 sobre 56	5,74

#### 4.1. *Análisis del burnout*

La fiabilidad del MBI-SS y sus dimensiones es alta (Tabla 1). Tercero y cuarto es donde hay mayor *burnout*.

Respecto al *agotamiento*, por baremos, un 34,7 % del alumnado tiene un agotamiento “MA” y un 33,1 % “Alto”, es mayor que en los alumnos de Farmacia de la Universidad Nacional de San Luis (Perú) (UNSL) que fue 5,23 (Benuzzi y Benuzzi, 2021). Resultó haber mayor agotamiento en mujeres y en cuarto curso (52,5 % “MA”).

El *cinismo* resulta menor que en la UNSL que fue de 9,13 (Benuzzi y Benuzzi, 2021). Sin diferencias significativas ni por sexo, ni por cursos.

La variable *eficacia académica*, el 71,50% del alumnado la valora como “Alta” o “MA”. No hay diferencias significativas entre sexos ( $p > 0,05$ ). La valoración MA es elevada en cuarto (25,4 %).

#### 4.2. *Análisis del engagement*

El *engagement* tiene alta fiabilidad (Tabla 1). La puntuación fue de 5,66/10. Presenta valores similares entre sexos. Cuarto tuvo los mejores resultados. En la UNSL, los valores fueron más altos (Benuzzi y Benuzzi, 2021).

En *vigor*, un 73,7 % de las mujeres pertenecen al rango “Medio-Alto” (50,0 % de los hombres). En quinto, el 76,1 % pertenece al baremo “Medio-Alto”.

La dimensión *dedicación* es mayor en mujeres (22,8 % “MA” y 51,7 % “alto”) que en hombres (20,4 % y 42,6 % respectivamente). En todos los cursos, agrupando las respuestas “alto” y “MA”, superan el 70 % del alumnado.

La *absorción* es en mujeres mayor, con valores “alto” y “MA” del 26,6 % y 4,1 % frente al 18,5 % y 1,9 % respectivamente de los hombres. En segundo y cuarto se dan los mayores valores.

#### 4.3. *Análisis del estrés*

Las respuestas al cuestionario PSS presentan alta fiabilidad (Tabla 1). El 74,0 % del alumnado presenta estrés “regular-alto”, mayor en mujeres que en hombres. El curso con más estrés es cuarto y después, tercero.

#### 4.4. *Análisis de la afectación de la COVID-19 en los estudios*

La afectación de la COVID-19 ha sido “bastante” para un 36,8 % del alumnado y “mucho” para un 9,9 %. Mayor en mujeres que en hombres. Los cursos más afectados fueron segundo y tercero.

El *agotamiento* incrementó en un 37 % en la mayoría de los alumnos.

La *docencia no presencial*, por sexo, afectó más a las mujeres que a los hombres. Por cursos, el menos afectado fue quinto, donde al 45 % de los alumnos le ha afectado “nada” o “poco”.

El 4,9 % tuvieron “bastantes” o “muchos” problemas de *equipamiento apropiado*.

Un 20,7 % tiene afectación “mucho” de *eficacia académica*, ligeramente superior en mujeres, y en tercero (“bastante”, 34,7 % y “mucho”, 20,4 %).

Respecto al *cinismo*, al 53,2 % del alumnado le afectó “nada” o “poco”; al 15,5 % le afectó “mucho”. No hay gran diferencia por sexos. Por cursos, cuarto es el más afectado.

Por último, la generación de *estrés* en alumnos que antes no tenían ha sido notoria. Al 24,5 % le ha causado “bastante” estrés y al 28,5 % le ha creado “mucho” estrés. Aumentó más en mujeres que en hombres. Los alumnos con más estrés fueron los de segundo.

#### 4.5. *Análisis de la relación entre burnout, engagement y estrés*

Correlaciones (Tabla 2):

TABLA 2: correlaciones entre *burnout*, *engagement* y estrés

		BURNOUT	ENGAGEMENT	ESTRÉS
<i>BURNOUT</i>	CP	1	-0,578	0,544
	Significación (bilateral)		<0,001	<0,001
	N	323	323	323
<i>ENGAGEMENT</i>	CP	-0,578	1	-0,319
	Significación (bilateral)	<0,001		<0,001
	N	323	323	323
ESTRÉS	CP	0,544	-0,319	1
	Significación (bilateral)	<0,001	<0,001	
	N	323	323	323

- Correlación negativa entre *burnout* y *engagement* con un grado de correlación medio. Esta hipótesis se ha confirmado en Caballero *et al.*, 2015.
- Correlación positiva entre *burnout* y estrés con un grado de correlación medio.
- Correlación negativa entre *engagement* y estrés con un grado de correlación bajo.

Aceptamos las tres hipótesis de trabajo.

#### 4.6. Análisis de la relación entre las dimensiones de *burnout*, *engagement* y estrés

A partir de la Figura 1 interpretamos la relación entre variables, siendo las aspas los estudiantes y los vectores de las dimensiones. La distancia entre aspas indica la similitud entre estudiantes y los ángulos formados entre vectores, la relación entre variables: agudo, relación directa, y mayor cuanto menor sea el ángulo (estrés-agotamiento); obtuso, relación indirecta, y mayor cuanto mayor sea el ángulo (cinismo-vigor), y recto, variables independientes (agotamiento-absorción).

No se observaron diferencias ni por género ni por el curso académico en el que estaban matriculados los estudiantes.

Los resultados, representados en dos dimensiones, retuvieron el 69,6 % de la varianza total (51,1 % el primer eje y 18,5 % el segundo). El porcentaje de inercia absorbido por el plano fue siempre superior al 60 %. Los datos se estandarizaron por columnas y se retuvieron dos dimensiones.

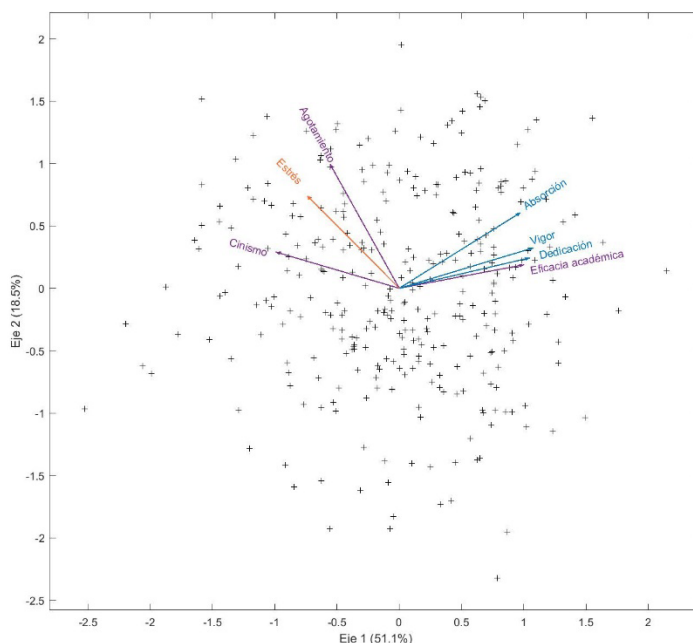


Figura 1: Análisis de la relación entre las dimensiones de *burnout*, *engagement* y estrés.

## 5. CONCLUSIONES

De los resultados concluimos:

- Los estudiantes de Farmacia en la USAL tienen *burnout* medio (agotamiento alto, cinismo MB y eficacia media-alta).
- Tienen *engagement* medio (dedicación alta, absorción media y vigor medio-bajo).
- El estrés es medio-alto, mayor en mujeres.
- La afectación de la COVID-19 fue alta-MA para casi la mitad del alumnado y la docencia no presencial supuso un problema para la mayoría de los estudiantes y aumento del estrés.
- A mayor *burnout* y estrés, disminuye el *engagement* y a mayor *burnout*, mayor estrés.
- Las dimensiones eficacia, vigor, absorción y dedicación aumentan y disminuyen sus valores simultáneamente, mientras que agotamiento, cinismo y estrés tienen un comportamiento opuesto a las primeras.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- Alfonso Águila A, Calcines Castillo D, Monteagudo de la Guardia F, Nieves Achon L. Estrés académico. *Edumecentro* 2015;7(2):163-78.
- Benuzzi AB, Benuzzi AL. Ansiedad, engagement y burnout académico en estudiantes de la Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia de la Universidad Nacional de San Luis. *Perspectivas en Psicología*. 2021;18(1):118-22.
- Bresó E, Schaufeli WB, Salanova M. Can a self-efficacy-based intervention decrease burnout, increase engagement, and enhance performance? A quasi-experimental study. *Higher Education*. 2011;61:339-55.
- Caballero CC, Hederich C, García A. Relación entre burnout y engagement académicos con variables sociodemográficas y académicas. *Psicología desde el Caribe*. 2015;32(2):254-267.
- De la Cruz Pérez MA, Chávez JR, Palencia AR, Aguirre GÁD. Adaptación y validación mexicana de la *UTRECHT work engagement scale*, versión para estudiantes. *Psicología Iberoamericana*. 2017;25(2):35-43.
- Díaz MA, Prados JM, Canos JH, Martínez AM. Impactos del confinamiento por el COVID-19 entre universitarios: Satisfacción Vital, Resiliencia y Capital Social Online. *Revista Internacional de Sociología de la Educación*. 2020;9(1):79-104.
- Gabriel KR. The biplot graphic display of matrices with application to principal component analysis. *Biometrika*. 1971;58(3):453-67.
- Galindo-Villardón MP. Una alternativa de representación simultánea: HJ-Biplot. *Qüestiió: quaderns d'estadística i investigació operative*. 1986;13-23.
- Martínez CH, Domínguez CC. Validación del cuestionario Maslach Burnout Inventory-Student Survey (MBI-SS) en contexto académico colombiano. *Revista CES Psicología*. 2016;9(1):1-15.
- Ramírez MT, Hernández RL. Factor structure of the Perceived Stress Scale (PSS) in a sample from Mexico. *Spanish Journal of Psychology*. 2007;10(1):199-206.
- Rosales Ricardo Y, Rosales Paneque F R. Hacia un estudio bidimensional del Síndrome de Burnout en estudiantes universitarios. *Ciência y Saúde Coletiva*. 2014;19(12):4767-75.
- Schaufeli WB, Bakker AB. Job demands, job resources, and relationship with burnout and engagement: A multisample study. *Organizational Behavior and Human Decision Processes*. 2004;95(3):293.
- Vizoso-Gómez C, Arias-Gundín O. Resiliencia, optimismo y burnout académico en estudiantes universitarios. *Educação, Pesquisa e Práticas*. 2018;11(1):47-59.
- Vicente Villardón JL *MULTBIPLOT: A package for Multivariate Analysis using Biplots*. Departamento de Estadística. Universidad de Salamanca; 2015.



ISSN electrónico: 2445-1355

DOI: <https://doi.org/10.14201/fj2024916371>

## DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL DE METOTREXATO

### *Development and Validation of a Population Pharmacokinetic Model of Methotrexate*

Adrián SANTIAGO; Samuel Jonás PÉREZ; María José GARCÍA

Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Avda. Ldo. Méndez Nieto, s/n. 37007 Salamanca

\*Correo-e: [mjgarcia@usal.es](mailto:mjgarcia@usal.es)

**RESUMEN:** La monitorización de fármacos es una estrategia basada en la determinación de las concentraciones plasmáticas de fármacos en fluidos biológicos para individualizar la posología de fármacos de estrecho margen terapéutico.

El metotrexato es un análogo del ácido fólico que se emplea a dosis altas en el tratamiento de diferentes tipos de leucemias, siendo un proceso complejo por la multitud de factores que afectan a su comportamiento.

Se ha evaluado un modelo farmacocinético poblacional de metotrexato en pacientes hematológicos desarrollado en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Salamanca.

El modelo muestra una elevada variabilidad interindividual en el aclaramiento y semivida de los pacientes evaluados, lo que justifica la necesidad de la monitorización de metotrexato para poder establecer las necesidades reales de dosificación. Por otro lado, muestra una variabilidad intraindividual significativamente inferior a la correspondiente a la variabilidad interindividual, lo que avala el uso de los parámetros farmacocinéticos estimados en ciclos previos para estimar las dosis en los siguientes ciclos con mayor fiabilidad.

*Palabras clave:* metotrexato; validación; modelo; poblacional; farmacocinética.

**ABSTRACT:** Therapeutic drug monitoring is a strategy based on the determination of drugs' plasma concentrations in biological fluids to individualize the dosage of drugs with a narrow therapeutic range.

Methotrexate is a folic acid analogue used in at high-dose treatments of different types of leukemia, being a complex process due to the multitude of factors that affect its behavior.

A population pharmacokinetic model of methotrexate in hematological patients developed in the Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology of the University of Salamanca has been evaluated.

The model shows a high interindividual variability in the clearance and half-life of the patients evaluated, which justifies the need for methotrexate monitoring to establish their real dosage needs. On the other hand, it shows an intra-individual variability significantly lower than that corresponding to the inter-individual variability, which supports the use of the pharmacokinetic parameters estimated in previous cycles to estimate the doses in the following cycles with greater reliability.

*Keywords:* methotrexate; validation; model; population; pharmacokinetics.

## 1. INTRODUCCIÓN

La monitorización de fármacos (*Therapeutic Drug Monitoring, TDM*) es una estrategia basada en la determinación de las concentraciones plasmáticas de fármacos en fluidos biológicos con el objetivo de individualizar la posología de fármacos de estrecho margen terapéutico (Lyashchenko y Cremers, 2021).

Cuando la capacidad predictiva de un modelo farmacocinético poblacional (PopPK) es lo suficientemente alta, puede ser utilizado *a priori* para estimar las concentraciones del fármaco. En caso contrario, se recurre al método bayesiano, empleando un pequeño número de datos de concentraciones séricas del paciente a distintos tiempos postperfusión, junto a datos poblacionales, para estimar con precisión el comportamiento cinético del fármaco (Rousseau y Marquet, 2002).

El metotrexato (MTX) es un análogo del ácido fólico que inhibe competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR), encargada de la biotransformación del ácido dihidrofólico (FH<sub>2</sub>) en ácido tetrahidrofólico (FH<sub>4</sub>). A partir de FH<sub>4</sub> se forman coenzimas en la síntesis de purinas y timidilato, por lo que bloquea la formación de estos compuestos (Aldaz y Schaiquevich, 2017).

Las concentraciones plasmáticas de MTX se consideran una variable subrogada de su respuesta y constituyen un buen valor predictivo de su toxicidad dosis-dependiente (Igalada *et al.*, 2016), destacando nefrotoxicidad, mielotoxicidad, mucositis, hepatotoxicidad y neurotoxicidad (Aldaz y Schaiquevich, 2017).



Se recurre a tratamientos con metotrexato a dosis altas (HD-MTX) en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, linfoma no Hodgkin, osteosarcoma... (Aldaz y Schaiquevich, 2017); así como a dosis bajas en artritis (Maksimovic *et al.*, 2020), psoriasis (Puig, 2014), enfermedad de injerto contra huésped o rechazo corticorresistente. La TDM de MTX ha demostrado ser útil cuando se administran dosis superiores a 500 mg/m<sup>2</sup> (Maksimovic *et al.*, 2020).

El tratamiento con MTX es complejo debido a factores que afectan la evolución clínica del paciente, como el tipo y estadio del tumor; una elevada variabilidad en el comportamiento farmacocinético (Aldaz y Schaiquevich, 2017), esencialmente en el aclaramiento (CL<sub>p</sub>) y la semivida plasmática (t<sub>1/2</sub>) (Zhang *et al.*, 2022); proteínas implicadas en el metabolismo y el transporte de fármacos, como SLC19A1, receptor de folato, ABCB1, ABCC2... (Aldaz y Schaiquevich, 2017).

La dosis de MTX necesaria para alcanzar una determinada concentración plasmática en equilibrio (C<sub>p</sub><sup>ss</sup>) está condicionada por su CL<sub>p</sub>. Generalmente se administran 1-5 g/m<sup>2</sup> mediante perfusión intravenosa durante 24 horas, y un 10 % de la dosis en los primeros 30 minutos para alcanzar C<sub>p</sub><sup>ss</sup> desde el inicio del tratamiento.

Los ciclos de quimioterapia con MTX requieren una hidratación y alcalinización de la orina 12 horas antes, durante y después de la perfusión intravenosa, debido a la escasa solubilidad del fármaco a pH ácido y su posible precipitación renal (Aldaz y Schaiquevich, 2017). La TDM de los niveles séricos de MTX es útil para prevenir esta toxicidad (Aumente *et al.*, 2006).

Posteriormente se realiza la perfusión de HD-MTX, acompañada de una terapia de rescate con leucovorina (LV, N<sup>5</sup>-formil-FH<sub>4</sub>), cuya dosis y momento de administración está condicionada por los niveles séricos y la velocidad de eliminación de MTX. El rescate debe comenzar a las 36-42 horas postperfusión, administrando la mínima dosis posible de LV hasta alcanzar una C<sub>pMTX</sub> ≤ 0,2 μM (Pitman y Frei, 1997), y evitando la administración de dosis y periodos excesivos para no comprometer la eficacia del fármaco (Aldaz y Schaiquevich, 2017).

## 2. OBJETIVOS

- Implementación de un modelo farmacocinético poblacional de metotrexato, desarrollado en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca, en un software de farmacocinética clínica en desarrollo (WinPKS).
- Caracterización de los parámetros farmacocinéticos de metotrexato en un grupo de 37 pacientes monitorizados, utilizando algoritmos bayesianos.
- Evaluación de los errores de predicción entre las concentraciones observadas, las predichas poblacionales *a priori* y mediante la aplicación de algoritmos bayesianos, utilizando WinPKS.

- Evaluación de la variabilidad intraindividual e interindividual del aclaramiento plasmático, parámetro que evalúa la capacidad de eliminación de metotrexato.

### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.1. *Búsqueda bibliográfica*

Se ha realizado una revisión de los PopPK de MTX en las bases de datos *Pubmed*, *Web of Science*, *Scielo* y *Scholar Google*, acotando la búsqueda a artículos científicos publicados en los últimos 25 años. Las palabras clave empleadas son *methotrexate*, *therapeutic drug monitoring*, *individualized dosing*, *validation*, *pharmacokinetics*, *population pharmacokinetics* y *personalized medicine*.

#### 3.2. *Pacientes*

El estudio se ha realizado en 37 pacientes pediátricos hematológicos del Hospital Reina Sofía de Córdoba. La mayoría recibió de 3 a 6 ciclos con HD-MTX, obteniéndose información de múltiples concentraciones en cada paciente. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital, incluyendo el consentimiento informado de los pacientes.

Las concentraciones plasmáticas de MTX se determinaron mediante inmunoensayo de polarización de fluorescencia (FPIA) [sistema TDxFLx, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EE. UU.]. El límite de sensibilidad fue 0,02  $\mu\text{mol/L}$ , con una precisión interdía del 8,89 %, 3,75 % y 4,19 % a concentraciones de 0,07, 5 y 500  $\mu\text{mol/L}$ , respectivamente.

El número medio de ciclos por paciente fue de 3,54 y el número medio de concentraciones por ciclo fue de 6,79. El 48,65 % de los pacientes recibieron al menos 3 ciclos.

#### 3.3. *Modelo farmacocinético*

El modelo empleado en el estudio ha sido desarrollado en 293 pacientes hematológicos del Hospital Reina Sofía de Córdoba y tratados con HD-MTX (0,5-8  $\text{g/m}^2$  en perfusiones endovenosas de 4-24 h), en los que se han analizado 6 197 niveles plasmáticos de este fármaco, procedentes de 1 033 ciclos de tratamiento.

El análisis de los datos se ha realizado utilizando NONMEM® versión 7.5. El modelo final desarrollado es el siguiente:

$$\text{GFR (L/h)} = \text{CKDEPID}/97$$

$$\text{TVCL (L/h)} = 2,55 + 5,51 \cdot \text{GFR} \cdot (\text{TBW}/70)^{0,75}$$

$$\text{TVV1 (L)} = 32,6 \cdot (\text{TBW}/70)$$

$$\text{TVQ (L/h)} = 0,244 \cdot (\text{TBW}/70)^{0,75}$$

$$\text{TVV2 (L)} = 5,78 \cdot (\text{TBW}/70)$$

### 3.4. *Análisis farmacocinético*

El PopPK ha sido implementado en el software WinPKS, que permite estimar los parámetros farmacocinéticos de MTX utilizando únicamente el PopPK (método *a priori*); y mediante la aplicación de algoritmos bayesianos, que utilizan información del PopPK y procedente de las concentraciones plasmáticas de MTX obtenidas en cada paciente.

### 3.5. *Análisis estadístico*

El procesamiento de los datos se ha realizado con el programa Microsoft Excel® 2023. Se han estimado los errores de predicción al comparar los valores observados con los estimados utilizando los métodos *a priori* y bayesiano, según las siguientes ecuaciones:

$$E_a = C_{obs} - C_{pred}$$
$$E_r = ((C_{obs} - C_{pred}) / C_{obs}) \cdot 100$$
$$CV(\%) = (SD / \bar{X}) \cdot 100$$

## 4. RESULTADOS

La incorporación del PopPK, junto con las concentraciones plasmáticas de MTX en cada paciente, permite estimar sus parámetros farmacocinéticos mediante algoritmos bayesianos y, de acuerdo a ellos, predecir las concentraciones a cualquier tiempo y las dosis precisas para obtener valores diana de los mismos.

La Tabla 1 muestra las concentraciones plasmáticas medias de MTX observadas en cada paciente en el primer ciclo de quimioterapia, junto con las concentraciones estimadas aplicando el método *a priori* y el bayesiano, incluyendo los errores de estimación de ambas estrategias.

TABLA 1. Concentraciones plasmáticas medias de MTX observadas y predichas aplicando los parámetros farmacocinéticos del modelo poblacional a priori y los estimados con el método bayesiano, y los errores absolutos y relativos de las predicciones

PACIENTE	$C_{obs}$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	MODELO POBLACIONAL			MÉTODO BAYESIANO		
		$C_{bayes}$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	$E_a$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	$E_r$ (%)	$C_{bayes}$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	$E_a$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	$E_r$ (%)
<b>Media</b>	18,18	33,60	-15,43	183	19,91	-1,73	38
<b>SD</b>	32,12	60,77	41,58	316	35,99	14,81	34
<b>CV(%)</b>	1,77	1,81	-2,70	172	1,81	-8,54	88
<b>Mín.</b>	0,01	0,00	-355,03	1	0,00	-97,40	0
<b>Máx.</b>	181,15	485,41	120,53	3730	227,78	102,41	300

$C_{obs}$ , concentración observada;  $C_{pob}$  concentración predicha con el modelo poblacional;  $C_{bayes}$ , concentración predicha con el método bayesiano;  $E_a$ , error absoluto;  $E_r$ , error relativo; SD, desviación estándar; CV, coeficiente de variación; Mín., valor mínimo; Máx., valor máximo.

## 5. DISCUSIÓN

Se han estimado los parámetros farmacocinéticos de los pacientes incluidos en el estudio utilizando algoritmos bayesianos basados en el PopPK, evaluado junto con las concentraciones plasmáticas de MTX observadas experimentalmente en cada uno de los pacientes.

Estos parámetros pueden utilizarse para determinar las dosis necesarias para alcanzar concentraciones seguras y eficaces. La capacidad predictiva de las concentraciones plasmáticas de MTX utilizando el método bayesiano es significativamente superior a la utilización *a priori* de los parámetros del PopPK, ya que permite reducir el valor del error relativo medio desde 183 % a 38 %, confirmando así la utilidad de este algoritmo para estimar los parámetros farmacocinéticos de este fármaco (Tabla 1).

La relación existente entre las concentraciones observadas en cada paciente, las predichas *a priori* y las estimadas con el método bayesiano en el primer ciclo de quimioterapia se muestra en la Figura 1.

Se pone de manifiesto gráficamente la mejor capacidad predictiva de las concentraciones de MTX cuando se recurre a la estimación de los parámetros farmacocinéticos mediante el método bayesiano respecto al método *a priori*, lo

cual se confirma con el aumento del coeficiente de correlación establecido entre concentraciones observadas y predichas aplicando ambas metodologías (0,8019 vs. 0,9398).

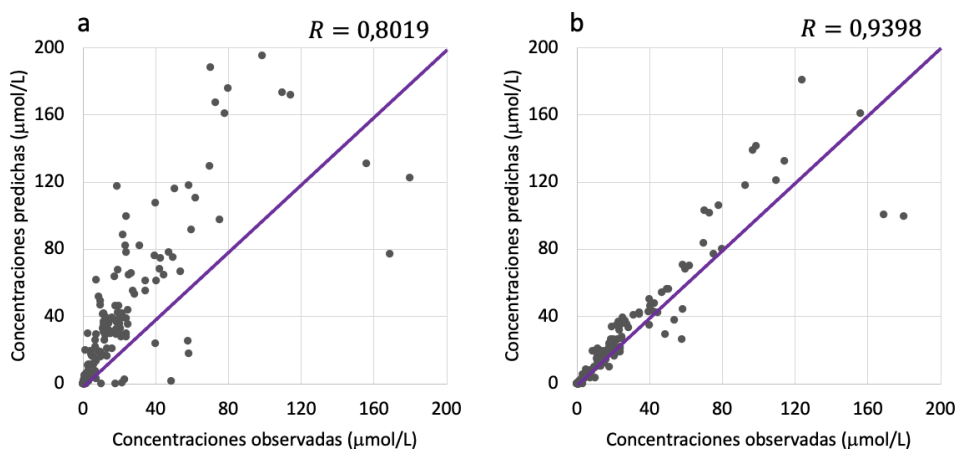


Figura 1. Correlación entre las concentraciones observadas frente a concentraciones predichas de MTX a partir de los parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante (a) el modelo poblacional a priori y (b) el método bayesiano. La línea morada representa la línea de identidad de los datos.

La aplicación *a priori* del PopPK sobreestima las concentraciones observadas, indicando que el modelo por sí solo no predice adecuadamente las concentraciones y, por tanto, no podría ser aplicado con éxito en la individualización posológica.

Sin embargo, la aplicación de algoritmos bayesianos mejora significativamente la predicción, observándose una buena correlación entre las concentraciones observadas y las predichas en un margen de concentraciones inferiores a 80 mM. Para valores mayores se observa una sobrepredicción, aunque el número de datos para esta situación es insuficiente para establecer conclusiones.

Las concentraciones predichas por el método bayesiano se han obtenido a partir de los parámetros farmacocinéticos estimados con esta metodología.

Las variabilidades interindividuales de estos parámetros farmacocinéticos estimados en los pacientes evaluados presentaron valores del 45,48 % y el 37,5 % para CL<sub>p</sub> y t<sub>1/2</sub> respectivamente, confirmando la elevada variación de estos parámetros de unos pacientes a otros. Este hecho justifica la necesidad de TDM de HD-MTX para establecer una dosis adecuada que garantice la eficacia y la seguridad del tratamiento.

Los resultados relativos a la variabilidad interindividual de CL<sub>p</sub> y t<sub>1/2</sub> en los tres primeros ciclos de los pacientes del estudio se observan gráficamente en la

Figura 2. Los valores de CLp durante el primer ciclo oscilan entre 2,48 y 23,70 L/h; y, en concordancia con ello, los valores de  $t_{1/2}$  oscilan entre 6,08 y 17,89.

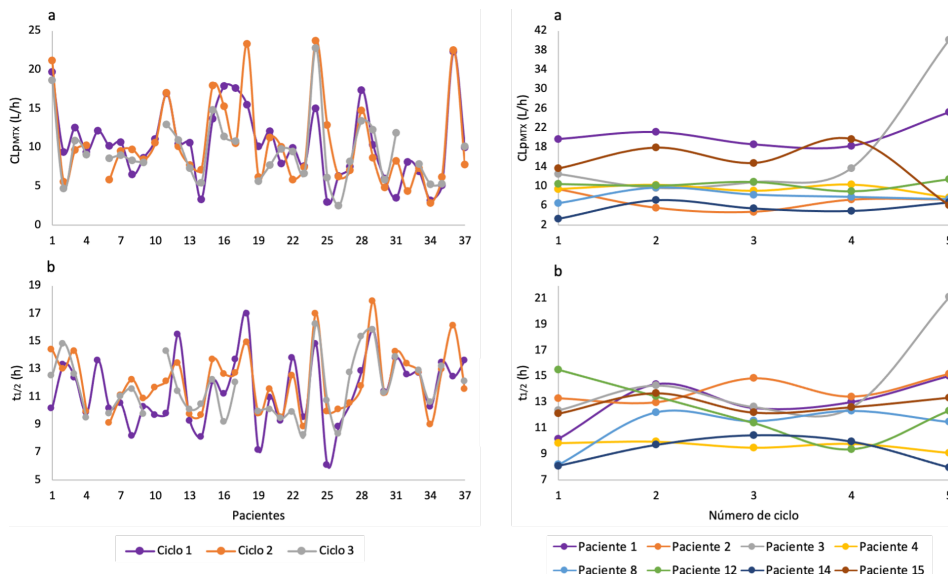


Figura 2. Variabilidad interindividual en los tres primeros ciclos de los 37 pacientes del estudio (izquierda) e intraindividual en los pacientes sometidos a 5 ciclos de quimioterapia con MTX (derecha) de los valores de (a) aclaramiento y (b) semivida plasmática.

Sin embargo, su valor se reduce significativamente cuando se evalúa su variabilidad intraindividual dentro del mismo paciente en los diferentes ciclos administrados, alcanzando valores del 21,88 % y el 13 % para CLp y  $t_{1/2}$  respectivamente (Figura 2).

Esta situación avala la importancia de estimar los parámetros farmacocinéticos individuales en los ciclos iniciales con el fin de predecir las dosis necesarias para alcanzar las concentraciones diana requeridas en los ciclos posteriores con mayor fiabilidad.

## 6. CONCLUSIONES

Se han evaluado los errores de predicción de las concentraciones predichas a partir de los parámetros farmacocinéticos poblacionales obtenidos *a priori* y mediante estimación bayesiana, observándose una reducción significativa cuando se utiliza esta segunda estrategia.

Se observa una elevada variabilidad interindividual en el aclaramiento de los pacientes evaluados ( $CV = 45,48 \%$ ), lo que justifica la necesidad de la monitorización de metotrexato para poder establecer las necesidades reales de dosificación que garanticen la eficacia y la seguridad del tratamiento en cada paciente de forma individual.

La variabilidad intraindividual en el aclaramiento de metotrexato presenta un  $CV = 21,88 \%$ ,

significativamente inferior al correspondiente a la variabilidad interindividual. Este resultado permite el uso de los parámetros farmacocinéticos estimados en el paciente en ciclos previos para estimar las dosis en los siguientes ciclos con mayor fiabilidad que cuando se utiliza un aclaramiento poblacional promedio, demostrando la utilidad de los métodos bayesianos en la monitorización de este fármaco de elevada toxicidad.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Aldaz A, Schaiquevich P. Individualizing dosage regimens of antineoplastic agents. En: Jelliffe RW, Neely M, editores. Individualized Drug Therapy for Patients. San Diego, CA, EE. UU.: Elsevier; 2017. p. 281-306.
- Aumente D *et al.* Population pharmacokinetics of high-dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(12):1227-38.
- Igualada Quintanilla J, Romero Candel G, Tejada Cifuentes F. Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. *Rev Clin Med Fam.* 2016;9(3):159-66.
- Lyashchenko AK, Cremers S. On precision dosing of oral small molecule drugs in oncology. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(2):263-70.
- Maksimovic, V. *et al.* Molecular mechanism of action and pharmacokinetic properties of methotrexate. *Mol Biol Rep.* 2020;47:4699-708.
- Pitman SW, Frei E. Weekly methotrexate-calcium leucovorin rescue: effect of alkalinization on nephrotoxicity, pharmacokinetics in the CNS and use in CNS non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer Treat Rep.* 1997;61(4):695-701.
- Puig L. Methotrexate: new therapeutic approaches. *Actas Dermosifiliogr.* 2014 jul.;105(6):583-89.
- Rousseau A, Marquet P. Application of pharmacokinetic modelling to the routine therapeutic drug monitoring of anticancer drugs. *Fundam Clin Pharmacol.* 2002;16(4):253-62.
- Zhang Y *et al.* A Systematic Review of Population Pharmacokinetic Models of Methotrexate. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2022;47(2):143-64.





# **Resúmenes de conferencia**



ISSN electrónico: 2445-1355

DOI: <https://doi.org/10.14201/fj2024917576>

## SALAMANCA: POR CAJAL Y LA CIENCIA

### *Salamanca: For Cajal and for Science*

José Francisco ADSERIAS VISTUÉ

Fundación General de la Universidad de Salamanca. C/ Fonseca, 3. 37002 Salamanca

\*Correo-e: [huesca@usal.es](mailto:huesca@usal.es)

*Palabras clave:* Santiago Ramón y Cajal; Salamanca; neurociencia; investigación; gestión; vacunas.

Don Santiago Ramón y Cajal es el padre de la neurociencia moderna. Fue un polímata que se interesó por la naturaleza, la pintura y la fotografía, el culturismo, el hipnotismo, el ajedrez, la escritura, la medicina, el pensamiento crítico, la investigación y la gestión educativa y científica. Además de gran científico –algunos estudiosos de su obra le sitúan entre los tres científicos más revolucionarios de la ciencia mundial– fue también un ser humano excepcional. Hoy sigue vivo en el inconsciente colectivo universal, para animar al mundo a seguir la senda del conocimiento, la ciencia, el desarrollo humano y tecnológico, con el elevado propósito de hacerlo más próspero, solidario, armonioso y feliz.

Salamanca es conocida en el mundo como una de las cunas del conocimiento, destacando por su tradición universitaria al servicio de la cultura y la historia. Sus dos máximos exponentes son la Universidad, la más antigua de España, con más de ocho siglos al servicio del conocimiento, y la Pontificia, fundada en 1940 por el papa Pío XII, quien restauró las facultades de Teología y Derecho Canónico, estudios que tuvieron un fuerte auge en los siglos XVI y XVII. Su casco antiguo fue declarado Patrimonio de la Humanidad por la Unesco en 1988.

La insigne escritora gallega doña Emilia Pardo Bazán definió a la Universidad de Salamanca, con motivo de una visita que realizó a la ciudad el 26 de marzo de 1905, con estas bellas palabras: “La más española, la más libre y democrática de las universidades es la de Salamanca”; y, en abril de 1912, se refirió a don Santiago

Ramón y Cajal de este modo: “... tiene Vd. ante Europa y su voto de Vd. aurea con el peso dulce de la gratitud, el ya magno caudal de respeto y simpatía que siempre tuvo para su nombre y persona, gloria de España. Viva Vd. mil años, para honrarnos y créame su buena, sincera, invariable amiga. Condesa de Pardo Bazán”.

Por lo tanto, Salamanca y Cajal representan una simbiosis perfecta entre el hombre de ciencia y el saber y la ciudad cuna del conocimiento y la cultura, así como la fusión de la visión humana orientada al descubrimiento de todas las potencialidades inmersas en su propio ser y el espacio para hacerlo posible. Don Santiago nos transmite valores intemporales y eternos como son el entusiasmo, la voluntad, la atención prolongada, la perseverancia y la independencia de juicio.

Hoy –inmersos en un mundo cada vez más interconectado– constatamos el hecho indiscutible de que todas las transformaciones socioeconómicas van ligadas a la ciencia y la tecnología; de ahí la necesidad de continuar promoviendo, con esfuerzo, dedicación y entusiasmo, una cultura de la ciencia y el conocimiento.

Por eso necesitamos un magnífico Museo Cajal y que el 17 de octubre, fecha de su fallecimiento, sea considerado el Día de Cajal y la Ciencia.

## Bibliografía

Santiago Ramón y Cajal. [Internet]. Salamanca [actualizado 19 mar. 2024; citado 19 mar. 2024]. Disponible en: <https://santiagoramonycajal.org/>

El comité científico de *FarmaJournal* quiere agradecer la colaboración durante el proceso de revisión de los artículos de investigación publicados en este número a los siguientes profesores de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca: Juan Pedro Bolaños Hernández, María Delgado Esteban, Ignacio García Estévez, Pilar García García, Diego García Gómez, Silvia Jiménez Cabrera, Carlos Jiménez Vicente, Pedro Francisco Mateos González, María Jesús Monte Río, María Dolores Parra Astorgano, José Luis Ordóñez García, Ana María Sánchez Hernández.



## NORMAS DE PRESENTACIÓN DE ORIGINALES

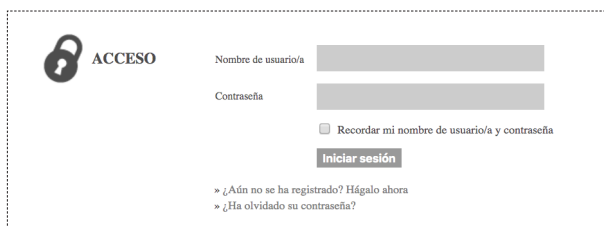
### ENVÍOS EN LÍNEA A TRAVÉS DE «USAL REVISTAS

Previamente habrá que estar registrado en FarmaJournal; si es así le pedirá el nombre de usuario/a y contraseña.

[insertar enlace a <https://revistas.usal.es/index.php/2445-1355/login>]

En caso contrario tendrá que registrarse:

[insertar enlace a <https://revistas.usal.es/index.php/2445-1355/user/register>]



ACCESO

Nombre de usuario/a

Contraseña

Recordar mi nombre de usuario/a y contraseña

Iniciar sesión

» ¿Aún no se ha registrado? Hágalo ahora

» ¿Ha olvidado su contraseña?

### LISTA PRELIMINAR PARA LA PREPARACIÓN DE ENVÍOS

Como parte del proceso de envíos, los autores/as están obligados a comprobar que su envío cumpla todos los elementos que se muestran a continuación. Se devolverán a los autores/as aquellos envíos que no cumplan estas directrices.

1. El envío no ha sido publicado previamente ni se ha sometido a consideración por ninguna otra revista (o se ha proporcionado una explicación al respecto en los Comentarios al editor/a).
2. El archivo de envío está en formato OpenOffice, Microsoft Word, RTF o WordPerfect.
3. Siempre que sea posible, se proporcionan direcciones URL para las referencias.
4. El texto tiene un interlineado sencillo, un tamaño fuente de 12 puntos, se utiliza cursiva en lugar de subrayado (excepto en las direcciones URL), y todas las ilustraciones, figuras y tablas se encuentran colocadas en los lugares del texto apropiados, en vez de al final.
5. El texto reúne las condiciones estilísticas y bibliográficas incluidas en Pautas para el autor/a, en Acerca de la revista.
6. En el caso de enviar el texto a la sección de evaluación por pares, se siguen las instrucciones incluidas en asegurar una evaluación anónima.

### DECLARACIÓN DE PRIVACIDAD

Los nombres y las direcciones de correo electrónico introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines establecidos en ella y no se proporcionarán a terceros o para su uso con otros fines.





## ÍNDICE

### ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Julia AUSIN; Javier TASCÓN; Alfredo G. CASANOVA; Laura VICENTE-VICENTE; Ana I. MORALES; Marta PRIETO, Nefrotoxicidad asociada a la combinación de cisplatino e inhibidores del punto de control inmunitario. Estudio histopatológico.....	7
Andrés GARCÍA; María DEL VILLAR, Estudio de las interacciones farmacológicas detectadas durante actos de dispensación en farmacia comunitaria. Elaboración de protocolos de actuación. Laguna de duero. Febrero a julio de 2023 .....	19
Beatriz MATÍAS; Lorena CARRO; Esther MENÉNDEZ, Estudio de la microbiota de cerveza artesanal producida a pequeña escala.....	41
Sara PUEBLA BRAVO; Nerea GONZÁLEZ GARCÍA; Antonio BLÁZQUEZ ZABALLOS, Estudio de la relación entre síndrome de <i>burnout</i> , estrés y <i>engagement</i> en estudiantes universitarios.....	53
Adrián SANTIAGO; Samuel Jonás PÉREZ; María José GARCÍA, Desarrollo y evaluación de un modelo farmacocinético poblacional de metotrexato .....	63
RESÚMENES DE CONFERENCIA	
José Francisco ADSERIAS VISTUÉ, Salamanca: por Cajal y la ciencia.....	75

