

Atención farmacéutica al paciente con cáncer de pulmón no microcítico en tratamiento con osimertinib. Sofía Garzón; María Paz Valverde / **Monitorización de concentraciones séricas de abiraterona.** Javier Iglesias Colino; David García González; Miriam Flores Fernández; Pilar González Pérez, Miguel García Sanz, Alejandro Sanz Ruiz, Juan José Ortiz de Urbina González / **Técnica LAMP para la detección de *Amphimerus* sp.: un estudio en zonas urbanas de Ecuador.** Nuria Jiménez Caraballo; Estephany Tapia-Veloz; Mónica Gozalbo Monfort; Pedro Fernández-Soto / **Optimización y caracterización de un sistema multiparticular de metronidazol.** Mercedes Lucas Colombo; María José de Jesús Valle; Cristina Maderuelo Martín / **Caracterización epidemiológica y detección de patógenos en garrapatas humanas en la provincia de Salamanca.** Inés Prieto; M.ª Belén Vicente; M.ª Carmen Vieira / **Evaluación de un modelo farmacocinético poblacional de ácido valproico: aplicación a casos clínicos.** Ana van Weverwijk García; Paulo Teixeira da Silva; María José García Sánchez / **La farmacovigilancia: un compromiso compartido entre profesionales de la salud.** João José Joaquim / **Manejo de medicamentos citotóxicos y control de calidad: directrices, riesgos de contaminación y formación profesional.** Fernando Moreira / **Uso de machine learning para identificar nuevos fármacos y nutraceúticos con potencial contra las epilepsias.** Alan TALEVI / **Atención farmacéutica al paciente con cáncer de pulmón no microcítico en tratamiento con osimertinib.** Sofía Garzón; María Paz Valverde / **Monitorización de concentraciones séricas de abiraterona.** Javier Iglesias Colino; David García González; Miriam Flores Fernández; Pilar González Pérez, Miguel García Sanz, Alejandro Sanz Ruiz, Juan José Ortiz de Urbina González / **Técnica LAMP para la detección de *Amphimerus* sp.: un estudio en zonas urbanas de Ecuador.** Nuria Jiménez Caraballo; Estephany Tapia-Veloz; Mónica Gozalbo Monfort; Pedro Fernández-Soto / **Optimización y caracterización de un sistema multiparticular de metronidazol.** Mercedes Lucas Colombo; María José de Jesús Valle; Cristina Maderuelo Martín / **Caracterización epidemiológica y detección de patógenos en garrapatas humanas en la provincia de Salamanca.** Inés Prieto; M.ª Belén Vicente; M.ª Carmen Vieira / **Evaluación de un modelo farmacocinético poblacional de ácido valproico: aplicación a casos clínicos.** Ana van Weverwijk García; Paulo Teixeira da Silva; María José García Sánchez / **La farmacovigilancia: un compromiso compartido entre profesionales de la salud.** João José Joaquim / **Manejo de medicamentos citotóxicos y control de calidad: directrices, riesgos de contaminación y formación profesional.** Fernando Moreira / **Uso de machine learning para identificar nuevos fármacos y nutraceúticos con potencial contra las epilepsias.** Alan TALEVI / **Atención farmacéutica al paciente con cáncer de pulmón no microcítico en tratamiento con osimertinib.** Sofía Garzón; María Paz Valverde / **Monitorización de concentraciones séricas de abiraterona.** Javier Iglesias Colino; David García González; Miriam Flores Fernández; Pilar González Pérez, Miguel García Sanz, Alejandro Sanz Ruiz, Juan José Ortiz de Urbina González / **Técnica LAMP para la detección de *Amphimerus* sp.: un estudio en zonas urbanas de Ecuador.** Nuria Jiménez Caraballo; Estephany Tapia-Veloz; Mónica Gozalbo Monfort; Pedro Fernández-Soto / **Optimización y caracterización de un sistema multiparticular de metronidazol.** Mercedes Lucas Colombo; María José de Jesús Valle; Cristina Maderuelo Martín / **Caracterización epidemiológica y detección de patógenos en garrapatas humanas en la provincia de Salamanca.** Inés Prieto; M.ª Belén Vicente; M.ª Carmen Vieira / **Evaluación de un modelo farmacocinético poblacional de ácido valproico: aplicación a casos clínicos.** Ana van Weverwijk García; Paulo Teixeira da Silva; María José García Sánchez / **La farmacovigilancia: un compromiso compartido entre profesionales de la salud.** João José Joaquim / **Manejo de medicamentos**



DIRECCIÓN: Carmen GUTIÉRREZ MILLÁN, Universidad de Salamanca, Spain

COMITÉ EDITORIAL: Raquel ÁLVAREZ, Universidad de Salamanca, Spain
Carmen GUTIÉRREZ MILLÁN, Universidad de Salamanca, Spain
Clara Isabel COLINO GANDARILLAS, Universidad de Salamanca, Spain
Marta PRIETO VICENTE, Universidad de Salamanca, Spain
M.^a Soledad SAN ROMÁN VICENTE, Universidad de Salamanca, Spain

AYUDANTE DE DIRECCIÓN: Gabriel RODRÍGUEZ SANTOS, 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

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: Ángel Amor Morales, Juan Pedro Bolaños Hernández, M^a Ángeles Castro González, Tomás Codesal Gervás, M^a del Mar Fernández de Gatta, José Juan García Marín, Carlos Antonio García Pérez Teijón, Susana González Manzano, Elvira Manjón Pérez, María Rita Martín Muñoz, Rafael Peláez Lamamie de Clairac Arroyo y Aránzazu Zarzuelo Castañeda.

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

Sofía GARZÓN; María Paz VALVERDE, <i>Atención farmacéutica al paciente con cáncer de pulmón no microcítico en tratamiento con osimertinib</i>	7-15
Javier IGLESIAS COLINO; David GARCÍA GONZÁLEZ; Miriam FLORES FERNÁNDEZ; Pilar GONZÁLEZ PÉREZ, Miguel GARCÍA SANZ, Alejandro SANZ RUIZ, Juan José ORTIZ DE URBINA GONZÁLEZ, <i>Monitorización de concentraciones séricas de abiraterona</i>	17-27
Nuria JIMÉNEZ CARABALLO; Estephany TAPIA-VELOZ; Mónica GOZALBO MONFORT; Pedro FERNÁNDEZ-SOTO, <i>Técnica LAMP para la detección de Amphimerus sp.: un estudio en zonas urbanas de Ecuador</i>	29-39
Mercedes LUCAS COLOMBO; María José DE JESÚS VALLE; Cristina MADE-RUELO MARTÍN, <i>Optimización y caracterización de un sistema multiparticular de metronidazol</i>	41-50
Inés PRIETO; M. ^a Belén VICENTE; M. ^a Carmen VIEIRA, <i>Caracterización epidemiológica y detección de patógenos en garrapatas humanas en la provincia de Salamanca</i>	51-59
Ana VAN WEVERWIJK GARCÍA; Paulo TEIXEIRA DA SILVA; María José GARCÍA SÁNCHEZ, <i>Evaluación de un modelo farmacocinético poblacional de ácido valproico: aplicación a casos clínicos</i>	61-70

RESÚMENES DE CONFERENCIA

João José JOAQUIM, <i>La farmacovigilancia: un compromiso compartido entre profesionales de la salud</i>	73-74
Fernando MOREIRA, <i>Manejo de medicamentos citotóxicos y control de calidad: directrices, riesgos de contaminación y formación profesional</i>	75-77
Alan TALEVI, <i>Uso de machine learning para identificar nuevos fármacos y nutracéuticos con potencial contra las epilepsias</i>	79-80

INDEX

RESEARCH REPORTS

Sofía GARZÓN; María Paz VALVERDE, <i>Pharmaceutical Care of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Osimertinib</i>	7-15
Javier IGLESIAS COLINO; David GARCÍA GONZÁLEZ; Miriam FLORES FERNÁNDEZ; Pilar GONZÁLEZ PÉREZ, Miguel GARCÍA SANZ, Alejandro SANZ RUIZ, Juan José ORTIZ DE URBINA GONZÁLEZ, <i>Therapeutic drug monitoring of serum concentrations of abiraterone</i>	17-27
Nuria JIMÉNEZ CARABALLO; Estephany TAPIA-VELOZ; Mónica GOZALBO MONFORT; Pedro FERNÁNDEZ-SOTO, <i>LAMP for the detection of Amphi-merus sp.: a study in urban areas of Ecuador</i>	29-39
Mercedes LUCAS COLOMBO; María José DE JESÚS VALLE; Cristina MADERUELO MARTÍN, <i>Optimization and Characterization of a Multiparticulate Drug Delivery System for Metronidazole</i>	41-50
Inés PRIETO; M. ^a Belén VICENTE; M. ^a Carmen VIEIRA, <i>Epidemiological Characterization and Pathogen Detection in Human-Biting Ticks in the Province of Salamanca</i>	51-59
Ana VAN WEVERWIJK GARCÍA; Paulo TEIXEIRA DA SILVA; María José GARCÍA SÁNCHEZ, <i>Evaluation of a Population Pharmacokinetic Model of Valproic Acid: Application to Clinical Cases</i>	61-70

CONFERENCE SUMMARIES

João José JOAQUIM, <i>Pharmacovigilance: a shared commitment among health-care professionals</i>	73-74
Fernando MOREIRA, <i>Cytotoxic drug handling and quality control: guidelines, contamination risks, and professional training</i>	75-77
Alan TALEVI, <i>Using machine learning to identify new drugs and nutraceuticals with potential against epilepsy</i>	79-80

Artículos de Investigación

ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO EN TRATAMIENTO CON OSIMERTINIB

Pharmaceutical Care of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Osimertinib

Sofía GARZÓN¹ 

María PAZ VALVERDE^{2*} 

¹ Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca

² Servicio de Farmacia. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Paseo de la Transición Española s/n, 37007 Salamanca

* Correo-e: mpvalverde@saludcastillayleon.es

RESUMEN: El cáncer de pulmón no microcítico representa la mayoría de los diagnósticos de cáncer pulmonar y constituye la principal causa de mortalidad oncológica. Las terapias dirigidas como osimertinib (para mutaciones del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (*EGFR*)) han mejorado la evolución clínica, aunque persisten retos, tanto a nivel de paciente como asistencial, que hacen esencial la atención farmacéutica.

Este estudio observacional retrospectivo evaluó la aportación del farmacéutico al control clínico de los pacientes tratados con osimertinib en una consulta externa de Farmacia Hospitalaria durante 8 meses. Se analizaron historia clínica, interacciones, efectos adversos y atención farmacéutica según el modelo “Capacidad, Motivación, Oportunidad” (CMO) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Se incluyeron 33 pacientes (edad media: 70,45 años; 69,69 % con metástasis). El 67 % eran polimedicados y aproximadamente uno de cada cuatro presentó interacciones clínicamente relevantes. Los efectos adversos afectaron al 85 %, requiriendo modificación terapéutica en 9

casos. El farmacéutico realizó 22 intervenciones dirigidas a pacientes y equipo asistencial. Los pacientes con mayor complejidad según el modelo “Capacidad, Motivación, Oportunidad” presentaron más interacciones y efectos adversos.

El modelo “Capacidad, Motivación, Oportunidad” permite estratificar pacientes y priorizar la atención farmacéutica según su complejidad clínica, optimizando así el manejo terapéutico de osimertinib.

Palabras clave: osimertinib; cáncer de pulmón no microcítico; atención farmacéutica.

ABSTRACT: Non-small cell lung cancer accounts for most lung cancer diagnoses and represents the leading cause of cancer-related mortality. Targeted therapies such as osimertinib (for Epidermal Growth Factor Receptor (*EGFR*) mutations) have improved clinical outcomes; however, challenges persist at both patient and healthcare levels, making pharmaceutical care essential.

This retrospective observational study evaluated the pharmacist’s contribution to the clinical management of all patients treated with osimertinib in a Hospital Pharmacy Outpatient Setting over an 8-month period. Medical records, drug interactions, adverse effects, and pharmaceutical care were analysed using the “Capacity, Motivation, Opportunity” (CMO) model of the Spanish Society of Hospital Pharmacy.

Thirty-three patients were included (mean age: 70,45 years; 69.69 % with metastases). Polypharmacy was present in 67 % of patients, and approximately one in four experienced clinically relevant drug interactions. Adverse drug events occurred in 85 % of patients, requiring therapeutic modification in 9 cases. The pharmacist performed 22 interventions directed at both patients and healthcare teams. Patients with greater complexity according to the “Capacity, Motivation, Opportunity” model showed higher rates of interactions and adverse effects.

The “Capacity, Motivation, Opportunity” model allows patient stratification and prioritization of pharmaceutical care based on clinical complexity, thus optimizing osimertinib therapeutic management.

Keywords: osimertinib; non-small cell lung cancer; pharmaceutical care.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la primera causa de fallecimiento por cáncer a nivel mundial (suponiendo un 24 % en hombres y un 15 % en mujeres). Se estimaron hasta 1,8 millones de fallecimientos asociados al cáncer de pulmón en 2020 (OMS, 2023). El 95 % de los casos de cáncer de pulmón en España, se asocia al tabaquismo (Del Barco et al., 2022).

Histológicamente se diferencian dos tipos: cáncer de pulmón microcítico y no microcítico (CPNM). Este último puede diferenciarse en adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas (Navarro et al., 2017) y supone aproximadamente entre el 80-85 % de los casos (Del Barco et al., 2022).

El avance en la caracterización molecular del CPNM ha permitido identificar alteraciones genéticas accionables destacando, entre otras, las mutaciones activadoras de los genes *ALK*, *ROS1* o *EGFR* (Del Barco et al., 2022). Algunos fármacos utilizados actualmente hacia dichas alteraciones son alectinib y lorlatinib para *ALK*; entrectinib y crizotinib para *ROS1*; y osimertinib y afatinib para *EGFR*.

Las mutaciones en el *EGFR* son las más frecuentes y de las que se dispone de más evidencia de los fármacos dirigidos contra dicha diana. Se han desarrollado inhibidores de la tirosina kinasa (ITK), como osimertinib, afatinib, gefitinib o erlotinib, que han demostrado mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes frente a la quimioterapia convencional. De ellos, osimertinib es el mayoritariamente utilizado, ya que además de ser ITK también inhibe células mutadas en T790M. Esto es de gran utilidad ya que en el 60 % de los pacientes a los cuales se administran fármacos de este grupo terminan desarrollando esta mutación (García, 2020).

Los fármacos usados como terapias dirigidas conllevan importantes retos clínicos: riesgo de interacciones farmacológicas, aparición de efectos adversos, problemas de adherencia y dificultades en el seguimiento estrecho del tratamiento. A estas cuestiones, se suma el hecho de que, al administrarse por vía oral, una parte relevante de la responsabilidad del tratamiento se traslada al propio paciente. Actualmente, la población presenta cada vez más pacientes de avanzada edad, pluripatológicos y polimedicados, dando lugar a situaciones de gran complejidad.

En este contexto, el farmacéutico hospitalario adquiere un papel clave en el abordaje integral del paciente oncológico, requiriendo la implantación de modelos estructurados de atención farmacéutica que permitan priorizar recursos y adaptar las intervenciones a la complejidad real del paciente. El modelo CMO (Capacidad, Motivación y Oportunidad), desarrollado por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH, 2022), constituye una herramienta validada para la estratificación y seguimiento de pacientes oncohematológicos en función de su riesgo y necesidad de atención farmacéutica.

Según este modelo, el farmacéutico realiza la atención farmacéutica de forma individualizada en función de la capacidad y motivación de cada paciente: revisión farmacoterapéutica, análisis de la evolución, evaluación y fomento de la adherencia, detección y manejo de interacciones y efectos adversos, etc. Además, considera cada consulta farmacéutica como una oportunidad para resolver las posibles dudas del paciente y del equipo sanitario que lo atiende en relación con todos sus tratamientos.

2. HIPÓTESIS

El modelo CMO de atención farmacéutica en pacientes con CPNM tratados con osimertinib permite identificar sistemáticamente a los pacientes con mayor complejidad clínica y farmacoterapéutica, facilitando realizar intervenciones farmacéuticas, mejorando la seguridad y eficacia de los tratamientos.

3. OBJETIVOS

– Objetivo general

Analizar la información sobre los pacientes con CPNM tratados con osimertinib y la atención farmacéutica ofrecida a través del modelo CMO.

– Objetivos específicos

- Describir las características demográficas y clínicas de la población estudiada.
- Evaluar la prevalencia de polimedicación, interacciones farmacológicas y efectos adversos.
- Describir las intervenciones farmacéuticas realizadas.
- Analizar la estratificación de los pacientes según el modelo CMO.
- Analizar la asociación entre el nivel CMO y variables clínicas relevantes.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo en todos los pacientes diagnosticados de CPNM en tratamiento con osimertinib atendidos en la consulta externa del Servicio de Farmacia Hospitalaria del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca en el periodo comprendido entre mayo y diciembre de 2025 (8 meses). El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos del centro.

La información se obtuvo de la revisión de las historias clínicas y fue registrada en una base de datos anonimizada que incluyó, entre otras, las siguientes variables:

- Variables demográficas: edad y sexo.
- Variables clínicas: estadio de la enfermedad, mutación EGFRw y línea de tratamiento.
- Variables relacionadas con el tratamiento: polimedicación (≥ 6 medicamentos), presencia de interacciones farmacológicas y efectos adversos.
- Intervenciones farmacéuticas realizadas.
- Variables del Modelo CMO: puntuación por bloques y nivel de prioridad (1 o alta complejidad, 2 o moderada y 3 o baja)

Las interacciones se valoraron a través de la base de datos Uptodate®, que las clasifica en tres niveles (X o grave, D o moderada y C o leve) (Uptodate, 2026).

5. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, 65 pacientes con CPNM fueron tratados con terapias dirigidas, de los cuales 33 (50,7 %) lo fueron con osimertinib y por tanto se incluyeron en el estudio.

Se analizó la información correspondiente a las 64 consultas de atención farmacéutica realizadas a dichos pacientes. Las características más destacables de la población estudiada se resumen en la Tabla 1:

Tabla 1. Características destacables de la población estudiada.

Población n=33	Número de pacientes (valor, %)
Edad (media $\pm$ DE)	70,45 $\pm$ 10,47 años
Mujeres	18 (54,54 %)
Enfermedad metastásica	23 (69,69 %)
Esquema de tratamiento:	
Monoterapia para enfermedad avanzada	24 (72,72 %)
Pemetrexed + osimertinib	7 (21,21 %)
Monoterapia para adyuvancia	2 (6,07 %)
Mutación del <i>EGFR</i>	
EX19DEL	15 (45,5 %)
L858R	11 (33,3 %)
L858R + T790M	2 (6,1 %)
EX19DEL + T790M	1 (3 %)
Otras	4 (12,1 %)

La población presentó edad avanzada y alta proporción de enfermedad metastásica, reflejando un perfil de pacientes clínicamente complejo. Todos ellos, salvo

cuatro casos, presentaban mutaciones del *EGFR* contempladas en la ficha técnica de osimertinib (EMA, 2024).

Un 67 % de los pacientes se encontraban en situación de polimedicación (n=22) y aproximadamente uno de cada cuatro presentó interacciones farmacológicas clínicamente relevantes (tipos X (graves) y D (moderadas)) en alguna de las consultas realizadas. Los fármacos más comúnmente implicados en las interacciones se recogen en la Figura 1, destacando osimertinib, atorvastatina o enalapril. Ejemplos de estas interacciones son osimertinib + atorvastatina, metamizol + amlodipino, metamizol + atorvastatina, metamizol + osimertinib, entre otros.

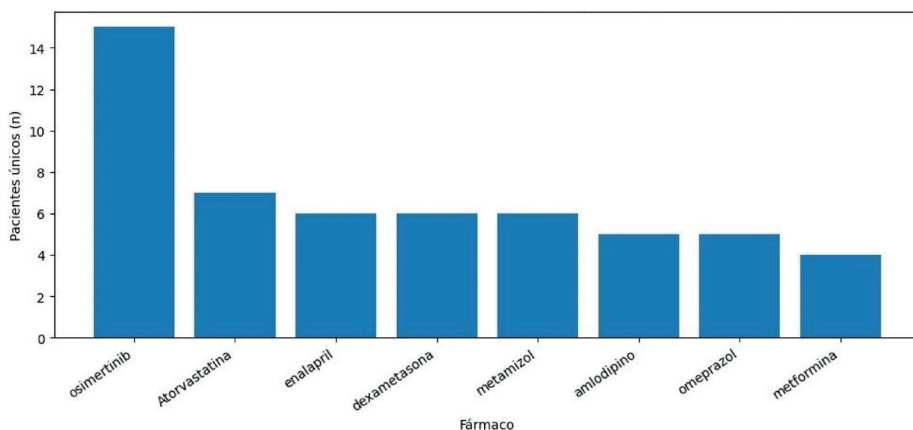


Figura 1. Fármacos implicados en las interacciones más frecuentes.

De los 33 pacientes, 28 (85 %) presentaron algún efecto adverso medicamentoso al menos en una de sus consultas, correspondiendo todos a posibles efectos previstos en la ficha técnica de osimertinib (EMA, 2024). Las alteraciones gastrointestinales fueron las más comunes (48,48 % del total de pacientes) y englobaron síntomas como náuseas, estreñimiento o diarrea. Las alteraciones dérmicas (30,30 %) fueron también frecuentes y se manifestaron como sequedad de piel o mucosas, fragilidad de uñas o cabello o mucositis, entre otras. Los efectos adversos más graves obligaron a disminuir la dosis de tratamiento o a retrasarlo hasta la mejoría del paciente, cosa que sucedió en 9 ocasiones.

El farmacéutico realizó 22 intervenciones, de las cuales 18 (82 %) fueron dirigidas a pacientes. Las causas más frecuentes fueron problemas con el dolor o la analgesia, ya fueran consejos a los pacientes sobre el manejo del dolor o considerar el cambio de un analgésico por otro (Figura 2).

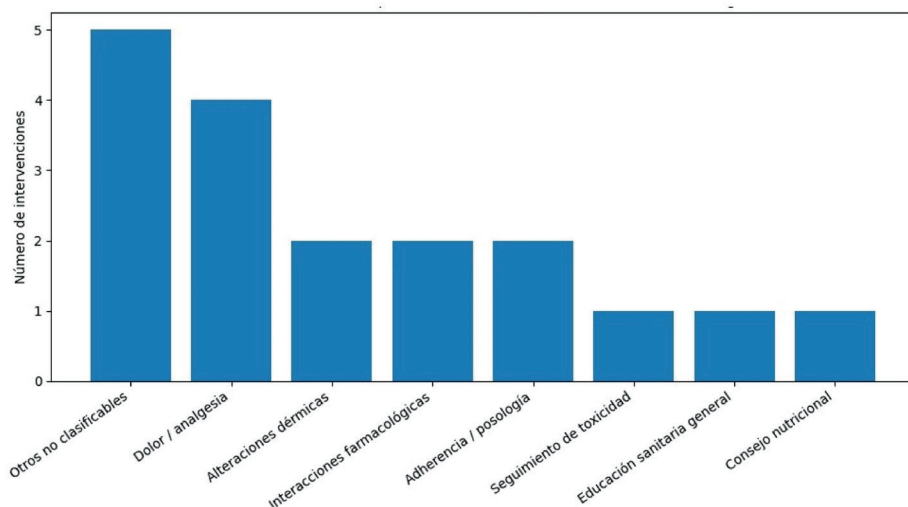


Figura 2. Tipos de intervenciones farmacéuticas realizadas sobre pacientes.

El modelo CMO de atención farmacéutica permitió clasificar a los pacientes en distintos niveles de prioridad de forma dinámica, de manera que un mismo paciente pudo reevaluarse en distintos niveles CMO en diferentes consultas. Según la última consulta realizada a cada paciente, el 66,67 % pertenecía al nivel 3, el 24,24 % al nivel 2 y el 9,09 % al nivel 1 que es el de elevada complejidad.

Todos los pacientes con nivel 1 CMO eran polimedicados y el porcentaje de polimedicados descendió al reducirse la complejidad: en el nivel 2 el 87,5 % eran polimedicados y en el nivel 3 solo un 36,4 %.

También se observó relación entre el nivel CMO y la presencia de efectos adversos, los cuales fueron más frecuentes en aquellos pacientes de nivel 1 (40 % de los pacientes), mientras que solo afectaron al 26 % de los de nivel 2 y 34,5 % de los de nivel 3. Además, los pacientes con nivel 3 presentaron efectos adversos generalmente más leves (cansancio, sequedad piel o mucosas, estreñimiento o diarrea).

6. DISCUSIÓN

Los resultados del estudio evidencian la elevada complejidad clínica y farmacoterapéutica de los pacientes con CPNM tratados con antineoplásicos orales. La edad avanzada y la polimedicación probablemente incrementan el riesgo de

interacciones y efectos adversos, comprometiendo la seguridad y eficacia de los tratamientos.

Las interacciones más frecuentemente detectadas se debieron a que osimertinib es sustrato de CYP3A4 y es inhibidor de dicha isoenzima y de los transportadores P-gp y BCRP (EMA, 2024; Parsad, Ratain, 2017). Los fármacos más implicados fueron los más usados en la población española (hipocolesterolemiantes y anti-hipertensivos). Es labor fundamental del farmacéutico considerar la relevancia clínica de las interacciones en cada caso particular; y, en consecuencia, informar a médicos y/o pacientes de su manejo para evitar situaciones de ineficacia o toxicidad.

Los efectos adversos afectaron a un porcentaje muy significativo de pacientes generando en ellos una visión más negativa de su enfermedad, lo que afectó también a su motivación. En este sentido, la intervención farmacéutica para ayudar al paciente de manera personalizada a minimizar o manejar los mismos, resulta crucial para optimizar el tratamiento.

El modelo CMO permite clasificar a los pacientes debidamente en función de sus necesidades de atención farmacéutica. Así, en los pacientes más complejos (nivel 1) las consultas fueron más frecuentes e incluyeron una revisión más exhaustiva de su situación clínica y farmacoterapéutica, prestando especial atención a su motivación y continuidad asistencial. Este enfoque estructurado contribuye a una atención más eficiente y centrada en el paciente, reforzando el papel del farmacéutico dentro del equipo multidisciplinar.

La principal limitación del estudio es el número reducido de pacientes y su corta duración, lo que impide obtener conclusiones sobre el impacto de la actividad farmacéutica en aspectos como la calidad de vida de los pacientes. Asimismo, sería necesario un estudio prospectivo comparador para poder evaluar si la atención farmacéutica permite el aumento de la eficacia de los tratamientos o la reducción de los efectos adversos respecto a poblaciones que no reciben esta atención.

Los hallazgos de este trabajo reafirman al farmacéutico como profesional clave en el seguimiento del paciente oncológico tratado con antineoplásicos orales, y apoyan la implantación del modelo CMO de atención farmacéutica para la toma de decisiones en la práctica asistencial.

7. CONCLUSIONES

- Los pacientes con CPNM en tratamiento con osimertinib presentan una elevada complejidad clínica.
- Los efectos adversos e interacciones farmacológicas son frecuentes en esta población, pudiendo limitar el tratamiento.
- El modelo CMO de atención farmacéutica permite identificar pacientes con mayor complejidad y priorizar intervenciones farmacéuticas.

- El modelo CMO discrimina adecuadamente a los pacientes con mayor riesgo clínico y farmacoterapéutico, apoyando su uso sistemático en la práctica.

8. BIBLIOGRAFÍA

- DEL BARCO E, BELLIDO L, JIMÉNEZ S. Protocolo de tratamiento del cáncer de pulmón. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca; 2022.
- ESCALERA E, BELLIDO L, BARRIOS B, et al. Cáncer de pulmón microcítico. Medicine: Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2021;13(25):1369-76.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Tagrisso: EPAR-Product Information. Amsterdam: EMA; 2024. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_en.pdf
- GARCÍA S. Oncología II. En: Gutiérrez F. Curso FarmaPEX-2ª Edición. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2020.
- NAVARRO F, CASTILLO C, LOSADA C, et al. Cáncer de pulmón no microcítico. Medicine: Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2017;12(31):1811-24.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Ginebra: OMS. Cáncer de pulmón. [actualizado 26 jun 2023; citado 5 feb 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer>
- PARSAD S, RATAIN MJ. Drug-drug interactions with oral antineoplastic agents. JAMA Oncol. 2017;3(6):736-738.
- SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA. Modelo de estratificación y atención farmacéutica para pacientes con enfermedades oncohematológicas. Proyecto MAPEX. Madrid: SEFH; 2018.
- UPToDate [Internet]. Waltham (MA): Wolters Kluwer Health; [citado 5 febrero 2026]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/login>

MONITORIZACIÓN DE CONCENTRACIONES SÉRICAS DE ABIRATERONA

Therapeutic drug monitoring of serum concentrations of abiraterone

Javier IGLESIAS COLINO 

David GARCÍA GONZÁLEZ 

Miriam FLORES FERNÁNDEZ 

Pilar GONZÁLEZ PÉREZ 

Miguel GARCÍA SANZ 

Alejandro SANZ RUIZ 

Juan José ORTIZ DE URBINA GONZÁLEZ* 

Servicio de Farmacia Hospitalaria del Complejo Asistencial Universitario de León. C/ Altos de Nava, s/n, 24008 León

* Correo-e: jortiz@saludcastillayleon.es

RESUMEN: El cáncer de próstata metastásico constituye una causa relevante de morbilidad en el varón. El acetato de abiraterona es un fármaco ampliamente utilizado, cuya absorción presenta elevada variabilidad interindividual, influida por la ingesta de alimentos. La ficha técnica del medicamento indica la administración en ayunas, aunque otros autores consideran que en estas condiciones un gran porcentaje de pacientes no alcanza concentraciones séricas valle terapéuticas.

El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad clínica de la monitorización terapéutica de abiraterona y contrastar si la administración con un aperitivo permite corregir exposiciones infraterapéuticas.

Se realizó un estudio prospectivo, no aleatorizado e intervencionista en un hospital de tercer nivel durante 10 meses, en el que se incluyeron 20 pacientes con cáncer de próstata metastásico tratados con abiraterona. Se determinaron las concentraciones valle una vez alcanzado el estado de

equilibrio y se aplicó un algoritmo de intervención según las concentraciones obtenidas.

De los 16 pacientes con seguimiento completo, el 56% presentaron concentraciones infraterapéuticas en la determinación inicial. Tras la recomendación de tomar abiraterona junto a un aperitivo, dos pacientes sobrepasaron el umbral terapéutico y otros dos mostraron incrementos relevantes sin alcanzarlo. No se observaron problemas de seguridad.

La monitorización terapéutica permite identificar pacientes con exposición infraterapéutica y orientar intervenciones farmacoterapéuticas. La administración con alimento puede mejorar la exposición, aunque la respuesta es heterogénea.

Palabras clave: cáncer de próstata; acetato de abiraterona; monitorización; administración.

ABSTRACT: Metastatic prostate cancer represents a major cause of morbidity and mortality in men. Abiraterone acetate is widely used, although its absorption shows high interindividual variability and is influenced by food intake. While the summary of product characteristics recommends administration under fasting conditions, several studies suggest that a substantial proportion of patients fail to achieve therapeutic trough serum concentrations under these conditions.

This study aimed to evaluate the clinical utility of therapeutic drug monitoring of abiraterone and to assess whether administration with a light meal could correct subtherapeutic exposure.

A prospective, non-randomized, interventional study was conducted in a tertiary care hospital over a 10-month period. Twenty patients with metastatic prostate cancer receiving abiraterone were included. Trough concentrations were measured at steady state, and an intervention algorithm was applied according to the results obtained.

Among the 16 patients with complete follow-up, 56% had subtherapeutic concentrations at baseline. After recommending intake with a light meal, two patients reached therapeutic levels, and two others showed clinically relevant increases without achieving the target. No safety concerns were identified.

Therapeutic drug monitoring of abiraterone enables the identification of patients with subtherapeutic exposure and supports pharmacotherapeutic optimization. Administration with food may improve drug exposure, although interindividual response remains heterogeneous.

Keywords: prostate cancer; abiraterone acetate; therapeutic drug monitoring; administration.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es uno de los tumores malignos más prevalentes en el varón y una causa relevante de mortalidad oncológica. En fases avanzadas, la enfermedad puede progresar a cáncer de próstata metastásico, clasificado como hormonosensible o resistente a la castración según la respuesta a la terapia de deprivación androgénica (Sung et al., 2021; Cornford et al., 2021).

El acetato de abiraterona es un profármaco oral indicado en ambas situaciones clínicas, que se transforma en abiraterona, un inhibidor selectivo e irreversible de CYP17 que bloquea la síntesis de andrógenos a nivel testicular, suprarrenal y tumoral prostático (Attard et al., 2008; Ryan et al., 2013). Su administración estándar es de 1000 mg diarios en ayunas, en combinación con glucocorticoides y manteniendo la terapia de deprivación androgénica (AEMPS, 2026).

La abiraterona presenta una elevada variabilidad farmacocinética interindividual, especialmente influida por la ingesta de alimentos, que puede incrementar significativamente su exposición sistémica, especialmente cuando se administra con alimentos ricos en grasa (Danielak et al., 2022). Se ha descrito una relación directa entre concentraciones séricas y la eficacia clínica, estableciéndose un umbral terapéutico mínimo de concentraciones valle (C_{min}) de 8,4 ng/mL, asociado a una mayor supervivencia libre de progresión (12,2-16,9 vs. 6,1-7,4 meses) (Carton et al., 2017; van Nuland et al., 2020).

Sin embargo, aproximadamente el 40% de los pacientes no alcanzan este umbral con la pauta estándar en ayunas (Danielak et al., 2022).

En este contexto, la monitorización terapéutica de fármacos (TDM) se plantea como una herramienta útil para optimizar la exposición a abiraterona, permitiendo identificar pacientes con concentraciones infraterapéuticas y valorar intervenciones dirigidas, como la administración con un aperitivo, con el objetivo de alcanzar concentraciones dentro del margen terapéutico (Mueller-Schoell et al., 2021).

2. OBJETIVO

Evaluar la utilidad clínica de la monitorización de concentraciones séricas de abiraterona y determinar si la administración concomitante con un aperitivo permite a los pacientes con concentraciones infraterapéuticas alcanzar el margen terapéutico.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. *Diseño y tipo de estudio*

Estudio prospectivo, no aleatorizado, con intervención farmacoterapéutica multidisciplinar, realizado en un hospital de tercer nivel durante 10 meses.

Se incluyeron pacientes en tratamiento activo o que iniciaban con acetato de abiraterona. La TDM se realizó tras al menos 3 semanas de tratamiento, garantizando el estado de equilibrio, y antes de la primera consulta médica tras el inicio del tratamiento.

3.2. *Población de estudio*

Se incluyeron pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en tratamiento con acetato de abiraterona.

Criterios de inclusión:

- Tratamiento activo o inicio de tratamiento con acetato de abiraterona durante el estudio.
- Disponibilidad de al menos una determinación válida de Cmin.
- Consentimiento informado firmado.

Criterios de exclusión:

- Ausencia o retirada del consentimiento.
- Determinaciones no interpretables por falta de información.
- Determinaciones realizadas antes de alcanzar el estado de equilibrio o fuera del intervalo adecuado de extracción (0-3 horas previas a la siguiente dosis).

3.3. *Obtención y análisis de muestras*

Las Cmin se determinaron en suero obtenido de sangre periférica, conservado a -20 °C y analizado mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (Danielak et al., 2022). Los resultados se evaluaron e interpretaron en el Servicio de Farmacia.

3.4. *Recogida de datos y procedimiento de intervención*

Se recogieron datos demográficos, clínicos y farmacoterapéuticos a partir de la historia clínica electrónica y entrevista telefónica.

Tras la determinación inicial de Cmin de todos los pacientes se aplicó el siguiente algoritmo de intervención:

- C_{min} ≥8,4ng/mL: mantenimiento de la pauta en ayunas y nueva TDM a los 5-6 meses.
- C_{min} <8,4ng/mL: comunicación al urólogo y recomendación consensuada de administración concomitante con un aperitivo (yogur, pieza de fruta o rebanada de pan) con una nueva TDM a los 2-3 meses.

3.5. *Análisis estadístico*

Análisis descriptivo mediante mediana y rango intercuartílico para variables continuas y frecuencias y porcentajes para categóricas. Se evaluó la proporción de pacientes con concentraciones infraterapéuticas y su evolución tras la intervención. La supervivencia libre de progresión se analizó de forma descriptiva mediante curvas de Kaplan-Meier (Delgado y Guddati, 2021).

3.6. *Aspectos éticos y legales*

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Área de Salud de León y El Bierzo y realizado conforme a la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado.

4. RESULTADOS

4.1. *Características basales de la cohorte*

Se incluyeron 20 pacientes, todos varones, cuyas características demográficas, clínicas, bioquímicas y farmacocinéticas se muestran en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Características demográficas, clínicas, bioquímicas y farmacocinéticas de la cohorte de estudio. (n=20).

Características	Resultados
Datos demográficos y clínicos	
Edad (años)	75,5 (69,75-81,25)
Altura (m)	1,7 (1,68-1,75)
Peso (kg)	77 (71-82,5)
IMC (kg/m ²)	27,68 (24,22-28,63)
PA sistólica (mmHg)	125 (121,25-130)
PA diastólica (mmHg)	80 (65-90)
Datos bioquímicos basales	
PSA (ng/mL)	0,14 (0,03-2,37)
Creatinina sérica (mg/dL)	0,95 (0,78-1,10)

Características	Resultados
Datos bioquímicos basales	
Albúmina (g/dL)	4,3 (4,15-4,35)
Potasio (mmol/L)	4,24 (4,03-4,55)
AST (UI/L)	20,5 (18,25-23,75)
ALT (UI/L)	17,5 (14,25-29)
BT (mg/dL)	0,58 (0,52-0,67)
Concentraciones valle (ng/mL)	
Primera determinación	8 (5-19,5)
Última determinación	10 (5,75-23,5)
Tratamientos previos, n (%)	
Bicalutamida	7 (35,0%)
Apalutamida	2 (10,0%)
Docetaxel	1 (5,0%)
Radioterapia	1 (5,0%)
Sin tratamiento	9 (45,0%)

Las variables continuas se expresan como mediana (rango intercuartílico), y las variables categóricas como número de pacientes (porcentaje). IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; PSA: antígeno prostático específico; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; BT: bilirrubina total.

Durante el seguimiento no se observaron alteraciones en bilirrubina ni transaminasas compatibles con toxicidad hepática.

4.2. Evolución de las concentraciones séricas y distribución final según rango terapéutico e ingesta de alimento

Para el análisis de la evolución de las concentraciones se consideraron los 16 pacientes que completaron el seguimiento. En la determinación inicial, 7 pacientes (43,75%) presentaban concentraciones dentro del rango terapéutico, mientras que 9 (56,25%) mostraban niveles infraterapéuticos.

En la última determinación, dos pacientes inicialmente fuera de rango alcanzaron concentraciones terapéuticas, mientras que un paciente previamente en el límite inferior descendió ligeramente por debajo del umbral (*Figura 1*).

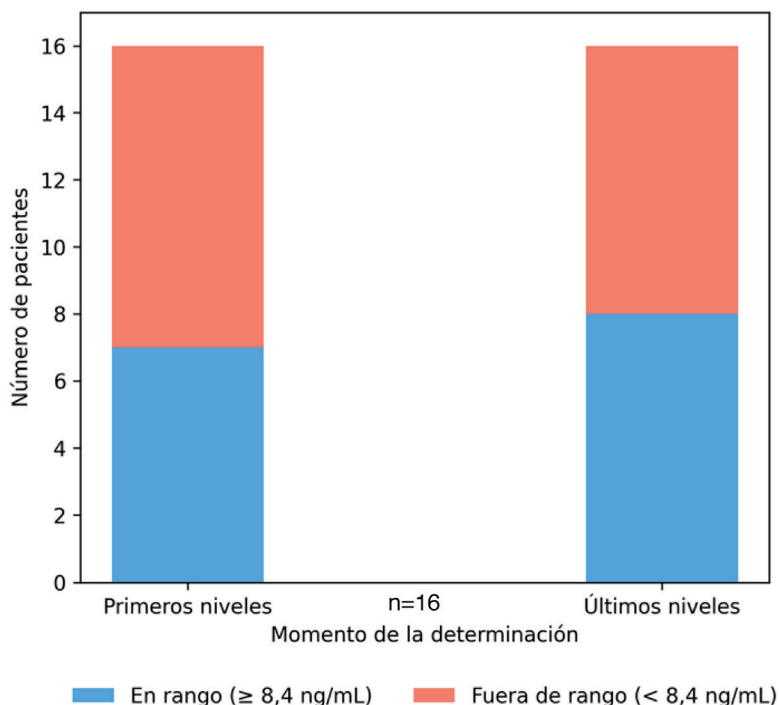


Figura 1. Distribución de pacientes según rango terapéutico de abiraterona en la primera y última determinación.

4.3. *Evolución de los pacientes inicialmente fuera de rango tras la intervención farmacoterapéutica*

En los pacientes con concentraciones infraterapéuticas iniciales ($n=9$) se recomendó la administración de abiraterona junto con un aperitivo (rebanada de pan, pieza de fruta o yogur). Un paciente no completó el seguimiento por incorporación tardía al estudio y dos no fueron adherentes a la recomendación, manteniendo la administración en ayunas y presentando ambos una disminución de las concentraciones en determinaciones posteriores.

De los seis pacientes que siguieron la recomendación:

- Dos presentaron un ligero descenso adicional de las concentraciones.
- Dos, con concentraciones iniciales muy bajas, mostraron incrementos relevantes sin alcanzar el rango terapéutico.

- Dos alcanzaron concentraciones superiores al umbral terapéutico en determinaciones posteriores.

Estos resultados se resumen en la *Figura 2*.

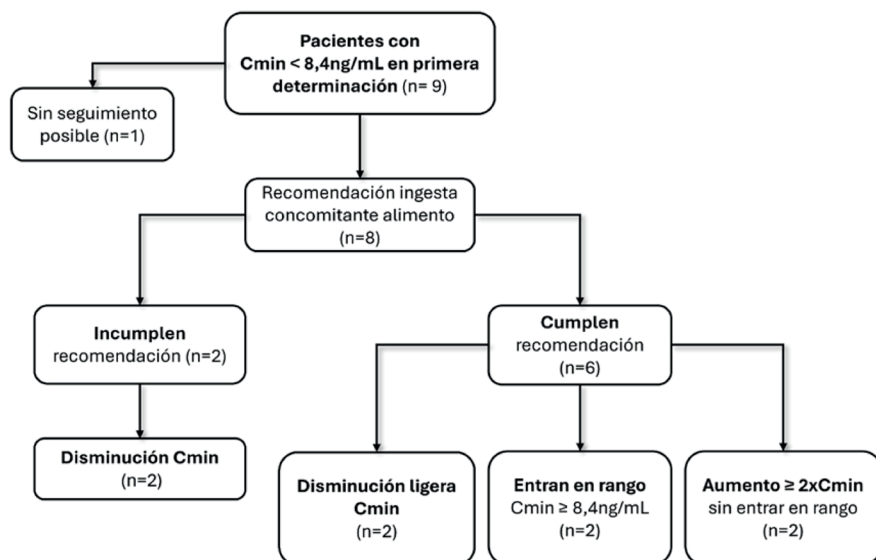


Figura 2. Diagrama de flujo del seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes con concentraciones infraterapéuticas de abiraterona.

4.4. Supervivencia libre de progresión

Durante el periodo de seguimiento se registraron cuatro eventos de progresión (tres suspensiones y un éxito). La probabilidad estimada de permanecer libre de progresión más allá de los 30 meses fue del 73,1%. Este análisis se presenta con carácter descriptivo debido al reducido número de eventos.

5. DISCUSIÓN

En nuestro estudio, el 56% de los pacientes presentaron Cmin infraterapéuticas de abiraterona en la determinación inicial, un porcentaje superior al descrito en la literatura (35-40%) (Danielak et al., 2022; Groenland et al., 2020; van Nuland et al., 2020). Este hallazgo refuerza la elevada variabilidad farmacocinética del fármaco y su limitada biodisponibilidad en ayunas.

Tras la intervención farmacoterapéutica basada en la administración con un aperitivo, la respuesta observada fue heterogénea. Entre los pacientes que siguieron la recomendación, dos alcanzaron concentraciones terapéuticas en determinaciones posteriores, mientras que otros dos no alcanzaron el rango terapéutico a pesar del incremento de las C_{min}, un porcentaje inferior al descrito en otros estudios, donde hasta el 87,5% de los pacientes alcanzaron concentraciones dentro del rango terapéutico (Groenland et al., 2020).

No obstante, estos resultados sugieren que la administración concomitante con un aperitivo puede aumentar las C_{min}, aunque no garantiza alcanzar niveles adecuados en todos los pacientes.

En este sentido, podría ser de interés evaluar la administración de abiraterona junto a comidas más grasas y copiosas, como la comida principal, ya que el incremento de la variabilidad interindividual derivado de las diferencias dietéticas podría ser asumible si se consigue aumentar el número de pacientes con concentraciones superiores a 8,4 ng/mL. Además, el incremento de la exposición sistémica no parece asociarse a una mayor toxicidad (Danielak et al., 2022).

De forma llamativa, dos pacientes que referían tomar el tratamiento con alimento presentaron un descenso de las concentraciones en determinaciones posteriores. Se revisó la posible existencia de interacciones farmacológicas, especialmente con inductores del CYP3A4, sin encontrar ninguno que pudiera explicar esta casuística (Zhang et al., 2024).

Este hecho sugiere la posible influencia de factores farmacogenéticos, como la presencia de metabolizadores rápidos o ultrarrápidos, que podrían explicar la falta de respuesta a la intervención (Sánchez-Bayona et al., 2025). Sin embargo, no se caracterizó en ningún paciente.

En conjunto, nuestros resultados ponen de manifiesto la elevada variabilidad interindividual de la abiraterona, reforzando el interés de la TDM.

Dado que concentraciones muy superiores al umbral no parecen aportar mayor beneficio, y considerando la cinética lineal del fármaco (Danielak et al., 2022), la implementación protocolizada de la TDM podría tener implicaciones clínicas y económicas relevantes. En este sentido, la monitorización podría contribuir a evitar sobreexposición innecesaria y reducir costes del tratamiento, especialmente si algunos pacientes alcanzan exposiciones adecuadas con dosis menores asociadas a la ingesta de alimento. Además, esta estrategia podría mejorar la adherencia al simplificar la pauta respecto a la administración estricta en ayunas (Patel et al., 2025).

En nuestra cohorte no se observaron signos de toxicidad hepática ni elevaciones relevantes de presión arterial, en concordancia con el buen perfil de seguridad del fármaco (Shaver et al., 2025). La menor exposición sistémica observada en algunos pacientes podría haber contribuido a estos hallazgos, aunque sin implicar una relación dosis-toxicidad directa.

El estudio presenta varias limitaciones, entre ellas la variabilidad inherente a la práctica clínica real, la dependencia del autorreporte sobre la ingesta, el tamaño muestral reducido y la corta duración del seguimiento. Esta última impidió alcanzar la mediana de supervivencia libre de progresión, limitando su interpretación clínica y comparación con otros estudios. Asimismo, la ausencia de valores decimales en las determinaciones limita la precisión de concentraciones próximas al umbral terapéutico.

Estas limitaciones impiden extraer conclusiones firmes o contrastar de forma definitiva las recomendaciones de ficha técnica. No obstante, han permitido optimizar la intervención desde el servicio de farmacia hospitalaria, recomendando la administración con la comida principal en pacientes con concentraciones inferiores a 7 ng/mL y manteniendo la administración en desayuno en aquellos con concentraciones entre 7 y 8 ng/mL.

Las tendencias observadas y la evidencia previa justifican continuar esta línea de investigación con una cohorte más amplia y un seguimiento prolongado, lo que permitirá evaluar con mayor robustez el impacto de la TDM en la optimización terapéutica.

Sería además de interés incorporar el estudio de factores antropométricos, analíticos y genéticos que puedan influir en la exposición al fármaco.

6. CONCLUSIONES

La monitorización terapéutica de abiraterona evidencia su elevada variabilidad interindividual y permite identificar pacientes con concentraciones infraterapéuticas susceptibles de intervención farmacéutica.

La administración con un aperitivo puede mejorar la exposición, aunque sería insuficiente para que una gran mayoría de pacientes tengan una exposición adecuada. Estos resultados respaldan el uso de la TDM como herramienta de optimización terapéutica en la práctica clínica.

7. BIBLIOGRAFÍA

- AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS). Zytiga: ficha técnica [Internet]. Madrid: AEMPS; [citado 12 Feb 2026]. Disponible en: <https://cima.aemps.es>
- ATTARD G, REID AH, YAP TA, RAYNAUD F, DOWSETT M, SETTATREE S, et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4563-4571.

- CARTON E, NOE G, HUILLARD O, GOLMARD L, GIROUX J, CESSOT A, et al. Relation between plasma trough concentration of abiraterone and prostate-specific antigen response. *Eur J Cancer*. 2017;72:54-61.
- CORNFORD P, VAN DEN BERGH RCN, BRIERS E, VAN DEN BROECK T, CUMBERBATCH MG, DE SANTIS M, et al. Guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. 2021;79(2):263-282.
- DANIELAK D, KREJČÍ T, BERÁNEK J. Increasing the efficacy of abiraterone – from pharmacokinetics, through therapeutic drug monitoring to overcoming food effects with innovative pharmaceutical products. *Eur J Pharm Sci*. 2022;176:106254.
- DELGADO A, GUDDATI AK. Clinical endpoints in oncology – a primer. *Am J Cancer Res*. 2021;11(4):1121-1131.
- GROENLAND SL, VAN NULAND M, BERGMAN AM, DE FEIJTER JM, DEZENTJÉ VO, ROSING H, et al. Concomitant intake of abiraterone acetate and food to increase pharmacokinetic exposure: real life data from a therapeutic drug monitoring programme. *Eur J Cancer*. 2020;130:32-38.
- MUELLER-SCHOELL A, GROENLAND SL, SCHERF-CLAVEL O, VAN DYK M, HUISINGA W, MICHELET R, et al. Therapeutic drug monitoring of oral targeted antineoplastic drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77:441-464.
- PATEL S, HUANG M, MILIARA S. Understanding treatment adherence in chronic diseases: challenges, consequences, and strategies for improvement. *J Clin Med*. 2025;14(17):6034.
- RYAN CJ, SMITH MR, DE BONO JS, MOLINA A, LOGOTHETIS CJ, DE SOUZA P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138-148.
- SÁNCHEZ-BAYONA R, CATALÁN C, COBOS MA, BERGAMINO M. Pharmacogenomics in solid tumors: a comprehensive review of genetic variability and its clinical implications. *Cancers (Basel)*. 2025;17(6):913.
- SHAVER AL, NIKITA N, SHARMA S, KEITH SW, ZARRABI KK, KELLY WK, et al. The safety of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an individual-participant data meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2025;17(17):2747.
- SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, LAVERSANNE M, SOERJOMATARAM I, JEMAL A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249.
- VAN NULAND M, GROENLAND SL, BERGMAN AM, STEEGHS N, ROSING H, VENEKAMP N, et al. Exposure-response analyses of abiraterone and its metabolites in real-world patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2020;23(2):244-251.
- ZHANG Y, WANG Z, WANG Y, JIN W, ZHANG Z, JIN L, et al. CYP3A4 and CYP3A5: the crucial roles in clinical drug metabolism and the implications of genetic polymorphisms. *PeerJ*. 2024;12:e18636.

TÉCNICA LAMP PARA LA DETECCIÓN DE *AMPHIMERUS* SP.: UN ESTUDIO EN ZONAS URBANAS DE ECUADOR

LAMP for the detection of Amphimerus sp.: a study in urban areas of Ecuador

Nuria JIMÉNEZ CARABALLO¹ 

Estephany TAPIA-VELOZ² 

Mónica GOZALBO MONFORT³ 

Pedro FERNÁNDEZ-SOTO^{1*} 

¹ Laboratorio de Inmunología Parasitaria y Molecular. Grupo e-INTRO (Enfermedades Infecciosas y Tropicales). IBSAL-CIETUS. Área de Parasitología. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. 37007 Salamanca. España

² Área de Parasitología. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Parasitología. Universitat de València. Valencia. España

³ Departamento de Medicina y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal. Universitat de València. Valencia. España

* Correo-e: pfsoto@usal.es

RESUMEN: La amphimeriosis es una enfermedad zoonótica emergente en Ecuador causada por el trematodo hepático *Amphimerus* sp. Históricamente, esta infección se ha considerado endémica de la provincia de Esmeraldas. La baja sensibilidad de las técnicas de diagnóstico convencional, como la microscopía, dificulta la identificación de nuevos focos de infección en otras regiones. El objetivo de este estudio fue evaluar la presencia del parásito en zonas urbanas de la región central de Ecuador mediante la técnica molecular LAMPhimerus, un método de amplificación isotérmica de ácidos nucleicos rápido y altamente específico. Para ello, se analizaron 25 muestras de heces de población infantil procedentes de los cantones de Bucay y Penipe. Los resultados revelaron la presencia de ADN de *Amphimerus* sp. en 6 de las muestras analizadas: 5 procedentes de Bucay y 1 de Penipe. Este hallazgo

constituye la primera evidencia molecular del parásito en zonas urbanas del centro de Ecuador, lo que demuestra que su distribución geográfica puede ser más amplia de lo descrito previamente. Es necesario ampliar la vigilancia epidemiológica para determinar la prevalencia real de la enfermedad y establecer estrategias de control en las nuevas áreas identificadas.

Palabras clave: *Amphimerus* sp.; amphimeriosis; LAMP; Bucay; Penipe; diagnóstico molecular.

ABSTRACT: Amphimeriosis is an emerging zoonotic disease in Ecuador caused by the liver fluke *Amphimerus* sp. Historically, this infection has been considered endemic to the province of Esmeraldas. The low sensitivity of conventional diagnostic techniques, such as microscopy, makes it difficult to identify new foci of infection in other regions. The aim of this study was to assess the presence of the parasite in urban areas of central Ecuador using the LAMP *Amphimerus* molecular technique, a rapid and highly specific isothermal nucleic acid amplification method. To this end, 25 faecal samples from children in the cantons of Bucay and Penipe were analysed. The results revealed the presence of *Amphimerus* sp. DNA in 6 of the samples analysed: 5 from Bucay and 1 from Penipe. This finding constitutes the first molecular evidence of the parasite in urban areas of central Ecuador, demonstrating that its geographical distribution may be wider than previously described. It is necessary to expand epidemiological surveillance to determine the actual prevalence of the disease and establish control strategies in the newly identified areas.

Keywords: *Amphimerus* sp.; amphimeriosis; LAMP; Bucay; Penipe; molecular diagnostic.

1. INTRODUCCIÓN

La amphimeriosis es una enfermedad parasitaria zoonótica de origen alimentario causada por trematodos del género *Amphimerus*. La primera evidencia del parásito *Amphimerus* sp. se registra en Ecuador a mediados del siglo XX, describiéndose como un trematodo que afectaba a reptiles, aves y mamíferos (Calvopiña et al., 2011; Calvopiña et al., 2015). Las primeras infecciones en humanos se evidenciaron en zonas selváticas de la provincia de Esmeraldas (noroeste de Ecuador), en las poblaciones de los Chachis y los Montubios. En 2011, esta provincia se declaró endémica para la amphimeriosis (Calvopiña et al., 2011). Actualmente, se

sospecha de su presencia en otras zonas geográficas del centro de Ecuador, pero la escasez de estudios específicos y la limitada aplicación de técnicas diagnósticas sensibles dificultan la confirmación de nuevos focos de infección.

La infección se produce al consumir pescado crudo o poco cocinado que contenga metacercarias infectantes (Calvopiña et al., 2015). En el ciclo de vida de *Amphimerus* sp. interviene un primer hospedador intermediario (caracol), un segundo hospedador intermediario (varias especies de peces ciprínidos) y un hospedador definitivo (perros, gatos y el hombre). El ser humano actúa como un hospedador definitivo accidental del parásito, desarrollando la amphimeriosis.

La amphimeriosis afecta al hígado y a las vías biliares (Cevallos Trujillo, 2018). La mayoría de los pacientes cursan con infección asintomática, y cuando hay manifestaciones, estas suelen ser leves, incluyendo dolor abdominal, flatulencias o astenia (Cevallos Trujillo, 2018). En casos graves de infección (con elevada carga parasitaria), esta puede derivar en colangitis supurativa, coleditiasis y colangiocarcinoma (Calvopiña et al., 2015) (Cevallos et al., 2018). Se estima que alrededor de 24 millones de personas en el mundo están afectadas por trematodos de la familia *Opisthorchiidae* (Romero-Álvarez et al., 2020).

El tratamiento recomendado para la amphimeriosis es praziquantel (75mg/kg; 1/8h, 3 días) por vía oral, tanto para humanos como para animales. No se conoce aún con certeza si la dosis y la duración del tratamiento son las más adecuadas (Calvopiña et al., 2011).

El diagnóstico de la amphimeriosis humana y animal se realiza mediante la detección microscópica de huevos en heces (Cevallos et al., 2018), incluyendo el frotis directo, la sedimentación simple, el método de Kato-Katz o la concentración por formol-éter (Romero-Álvarez et al., 2020). La microscopía tiene escasa sensibilidad y morfológicamente los huevos pueden ser confundidos con los de otros parásitos trematodos hepáticos e intestinales. Para mejorar la sensibilidad, en el Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (CIETUS) se desarrolló un ensayo inmunoenzimático (ELISA) que detecta anticuerpos IgG anti-*Amphimerus*. El método resultó sensible, pero de escasa especificidad, mostrando reacción cruzada con otros trematodos hepáticos y algunos nematodos (Cevallos et al., 2017). Para mejorar la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la amphimeriosis, se desarrolló una prueba molecular para la detección de ADN de *Amphimerus* sp. basada en la tecnología LAMP (*Loop-mediated isothermal amplification*) o amplificación isotérmica de ácidos nucleicos mediada por bucle, denominada LAMphimerus (Cevallos Trujillo, 2018). La prueba resultó específica y con un límite de detección de 1 pg de ADN genómico del parásito.

La técnica LAMP se basa en la amplificación isotérmica de ADN o ARN por desplazamiento de cadena, en presencia de una *Bst* polimerasa (García Bernalt Diego

et al., 2021). Utiliza entre 4 y 6 *primers* que se unen a 6 u 8 regiones distintas del ADN, lo que garantiza una amplificación de elevada sensibilidad y especificidad (García Bernalt Diego et al., 2021). Una de las principales ventajas de la técnica LAMP es la visualización colorimétrica de los resultados al añadir al producto de reacción un colorante intercalante (por ejemplo, SYBR Green) (Wong et al., 2018). El mecanismo de LAMP se detalla en la Figura 1.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El conocimiento de la presencia de *Amphimerus* sp. en regiones de Ecuador es aún limitado, especialmente en las regiones de la Sierra Central, hasta la fecha consideradas no endémicas. El grupo de investigación de Inmunología Parasitaria y Molecular del CIETUS desarrolló una técnica LAMP (LAMPhimerus) (Cevallos et al., 2017) como una alternativa de diagnóstico molecular rápido y sencillo para la detección de *Amphimerus* sp. En este contexto, sería de interés aplicar la técnica LAMPhimerus para la detección del parásito en otras zonas geográficas, consideradas no endémicas, y así facilitar potencialmente una vigilancia epidemiológica más precisa.

Objetivo general. Evaluar la presencia de *Amphimerus* sp. en muestras clínicas procedentes de distintos cantones de la región central de Ecuador mediante la técnica molecular LAMPhimerus.

Objetivos específicos

1. Obtener y procesar muestras de heces de poblaciones de zonas urbanas de Ecuador.
2. Aplicar la técnica LAMPhimerus en muestras seleccionadas para la detección de ADN del parásito *Amphimerus* sp.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. *Muestras y zona de estudio*

Se recolectaron 372 muestras de heces de población infantil (3-11 años) en zonas urbanas de los cantones Penipe y Pallatanga (provincia de Chimborazo) y Bucay (provincia de Guayas). Las muestras fueron recogidas por el Grupo de Parasitología de la Universidad de Valencia (UV) en julio y agosto de 2020, como parte de un estudio sobre nutrición infantil y enfermedades parasitarias en poblaciones urbanas de Ecuador (Tapia-Veloz et al., 2023).

Las tres localidades se sitúan en la zona central de la Sierra ecuatoriana: Bucay y Pallatanga, al pie de la cordillera occidental de los Andes, y Penipe, sobre la

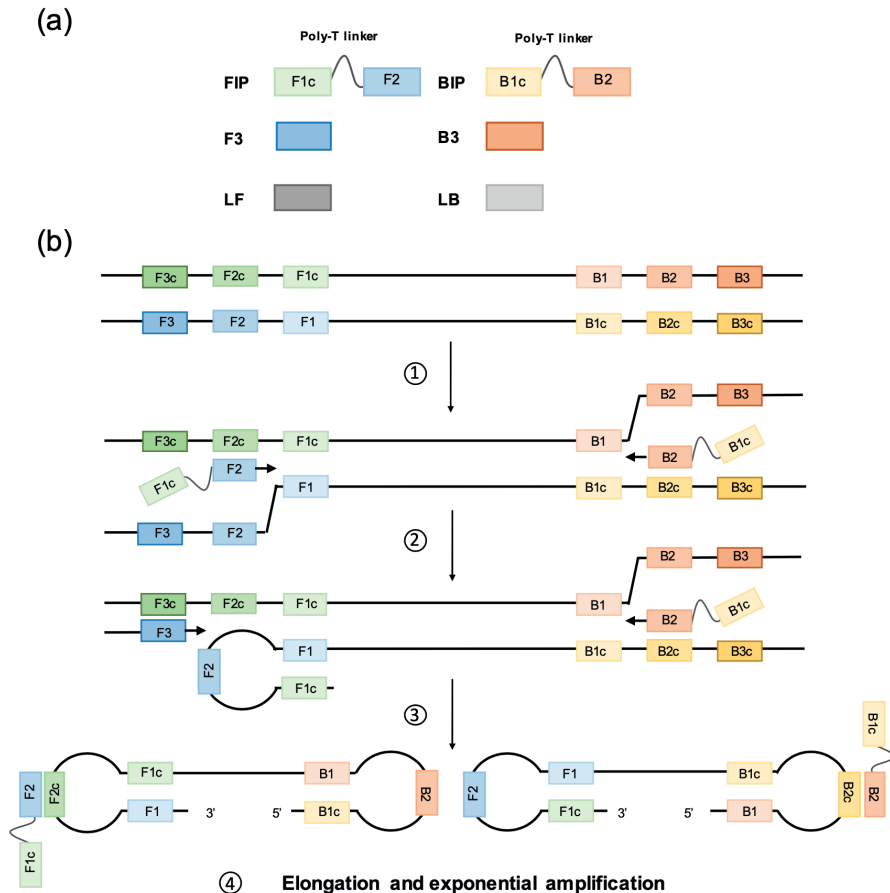


Figura 1. Mecanismo de la técnica LAMP. [a] *Primers* internos: FIP (*forward inner primer*) y BIP (*backward inner primer*). *Primers* externos: F3 (*forward outer primer*) y B3 (*backward outer primer*). *Loop primers* (opcionales): LF (*loop-forward*) y LB (*loop-backward*); reducen el tiempo de amplificación. [b1] En la fase inicial, FIP hibrida con la hebra 5'-3' del ADN y se sintetiza una cadena complementaria. [b2] F3 desplaza a la hebra sintetizada a partir de FIP, liberando un ADN monocatenario que servirá de molde para los *backward primers*. BIP hibrida con la cadena recién sintetizada y se crea una nueva hebra de ADN, que es desplazada posteriormente por B3. [b3] Se forman estructuras tallo-bucle que actuarán como inicio en una segunda fase de amplificación exponencial. [b4] En la segunda fase de elongación y amplificación exponencial se inicia la síntesis de ADN autocebado a través de los cebadores internos. (Esquema tomado de García-Bernalt Diego et al., 2021)

cordillera oriental. La procedencia de las 372 muestras recolectadas fue: 115 de Bucay, 161 de Pallatanga y 96 de Penipe.

3.2. *Procesamiento de las muestras para la obtención de ADN*

El ADN de las 372 muestras de heces se obtuvo en la UV, utilizando el kit comercial QIAamp DNA Stool Mini (Qiagen, Hilden, Alemania) siguiendo las instrucciones del fabricante (Tapia-Veloz et al., 2023). Se enviaron al CIETUS 175 alícuotas de 20-30µL de ADN obtenido, numeradas y agrupadas por lotes de las distintas localidades. Se almacenaron a -20°C hasta su uso. Para este trabajo, se seleccionaron 25 muestras: 20 de Bucay y 5 de Penipe.

3.3. *Preparación del ADN utilizado como control positivo*

Como control positivo en las reacciones LAMP se utilizó ADN de *Amphimerus* sp., almacenado a -20°C en el CIETUS. Para obtener mayor cantidad, se reamplificó con el kit Illustra GenomiPhi V2 DNA Amplification Kit (GE Healthcare) y se midió su concentración con un espectrofotómetro Nanodrop ND-100. Además, se adquirió una secuencia de ADN sintética comercial de *Amphimerus* sp. (GenScript, SC2930-H), que se amplificó mediante PCR para generar mayor cantidad de ADN, y poder utilizarlo como control positivo en los distintos ensayos de LAMP. A partir del amplicón se prepararon diluciones seriadas (100, 20, 10, 5 y 1 ng/mL) que fueron almacenadas a -20°C para su uso posterior.

3.4. *Análisis molecular de las muestras mediante 'LAMPhimerus'*

Las 25 muestras seleccionadas se analizaron mediante la técnica LAMPhimerus, utilizando las condiciones de reacción y cebadores previamente diseñados en el CIETUS, descritas en Cevallos et al., 2017. LAMPhimerus amplifica una secuencia de 459 pares de bases correspondientes a una secuencia parcial de ADN genómico de la región ITS2 de *Amphimerus* sp. (Cevallos et al., 2017). Las mezclas de reacción (*master mix*), incluyendo los reactivos utilizados, se muestran en la Tabla 1. Las 25 muestras seleccionadas se analizaron en dos lotes de 10 muestras (Bucay), y un lote de 5 muestras (Penipe). Los lotes de análisis incluyeron controles positivos (ADN de *Amphimerus* sp.) y controles negativos (agua ultrapura en lugar de ADN). Todas las reacciones se realizaron a 65°C en un termobloque durante 50-60 min más una incubación a 80°C durante 10 min para inactivar la *Bst* polimerasa y finalizar la reacción.

Tabla 1. Mezclas de reacción para LAMPhimerus. Cada tubo contiene 13µL de mezcla de reacción y 2µL de ADN (control positivo o muestra) o agua ultrapura (control negativo). El manejo de volúmenes pequeños requiere un ligero exceso de volumen en la preparación.

Reactivo	ml en 1 tubo	ml en 8 tubos	ml en 15 tubos
H ₂ O	6,82	54,56	102,3
dNTPs	2,1	16,8	31,5
IB10x	1,5	12	22,5
MgSO ₄	0,9	7,2	13,5
F3	0,3	2,4	4,5
B3	0,3	2,4	4,5
FIP	0,24	1,92	3,6
BIP	0,24	1,92	3,6
<i>Bst</i> 2.0 Warm Start	0,6	4,8	9
TOTAL	13,0	91,0	182,0

3.5. Detección de los productos de amplificación

El revelado de los resultados del LAMPhimerus colorimétrico se realizó añadiendo 2µL/tubo del colorante intercalante SYBR® Green I (1:10; 10,000X; Invitrogen). Las muestras negativas (sin ADN amplificado) mantuvieron el color naranja del colorante; las muestras positivas (con amplificación de ADN) viraron a color verde por incorporación del SYBR® Green I.

4. RESULTADOS

4.1. Preparación del ADN utilizado como control positivo. Análisis molecular de las muestras mediante LAMPhimerus

El resultado de las reacciones LAMP realizadas para valorar la utilidad del ADN sintético obtenido comercialmente se puede observar en la Figura 2a. Los productos de las reacciones se sometieron a una electroforesis en gel de agarosa al 1.5%. La visualización del resultado bajo luz ultravioleta mostró que la intensidad de las bandas de amplificación en los controles positivos era la misma independientemente de la concentración utilizada (Figura 2b). Por ello, se determinó 1ng/mL como concentración idónea para su uso como control positivo.

Los resultados obtenidos en el análisis de las muestras mediante LAMPhimerus se muestran en la Figura 2c. De las 25 muestras analizadas, 6 resultaron positivas y 19, negativas. De las 6 muestras positivas, 5 provenían de Bucay y 1 de Penipe.

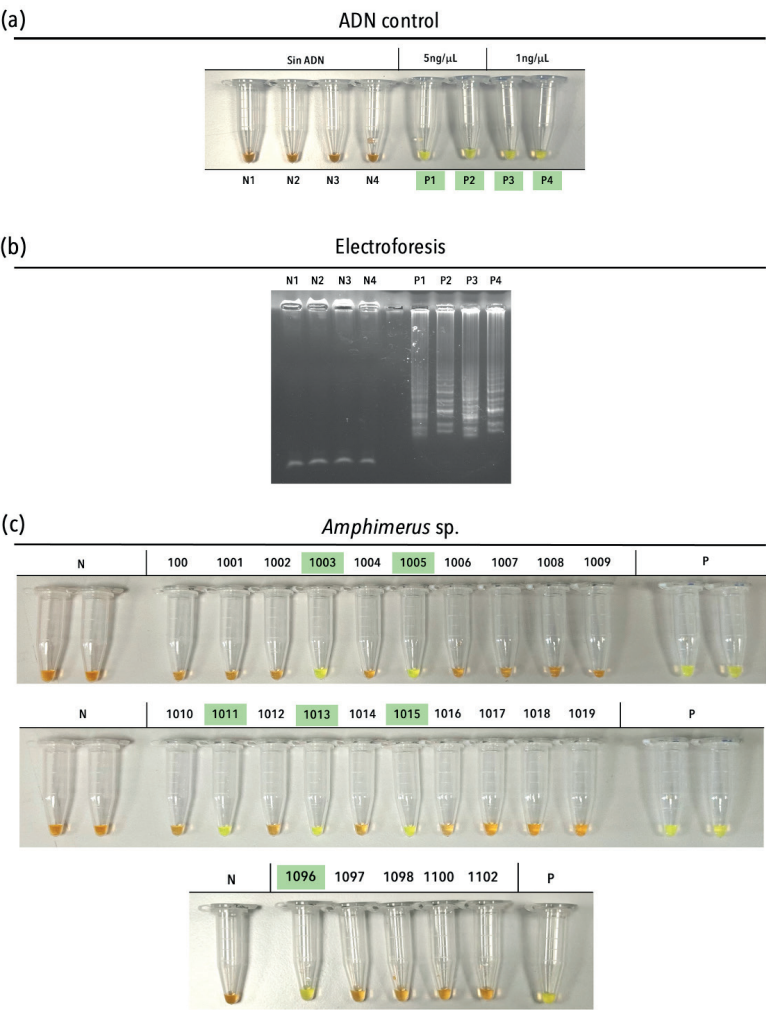


Figura 2. Resultado del análisis mediante LAMphimerus colorimétrico. [a] Amplificación de ADN sintético de *Amphimerus* sp. N1-N4 (controles negativos; no ADN); P1-P4 (controles positivos; P1-P2 con 5ng/mL de ADN; P3-P4 con 1ng/mL de ADN) y [b] electroforesis en gel de agarosa. [c] Análisis de las muestras procedentes de Ecuador; 100-1019, muestras de Bucay; 1096, 1097, 1098, 1100, 1002, muestras de Penipe. N (controles negativos); P (controles positivos; 1ng/mL de ADN). El color verde indica resultado positivo; el color naranja; resultado negativo.

5. DISCUSIÓN

Este trabajo se enfocó en la aplicación de la técnica LAMP para la detección de ADN del parásito *Amphimerus* sp. en muestras de heces recolectadas en un estudio previo sobre nutrición infantil y enfermedades parasitarias en poblaciones urbanas de Ecuador (Tapia-Veloz et al., 2023). Este método de detección molecular se aplicó a 25 muestras procedentes de dos localidades del centro de Ecuador: Penipe y Bucay. Los resultados obtenidos mostraron la detección de ADN de *Amphimerus* sp. en 6 muestras de las analizadas. Los estudios publicados anteriormente sobre *Amphimerus* sp. en Ecuador describen una elevada prevalencia de la infección humana en la provincia selvática de Esmeraldas, con valores de infección entre el 23% (Rodríguez-Hidalgo et al., 2024) y el 36% (Romero-Álvarez et al., 2020) (Calvopiña et al., 2018). Considerando estos valores de prevalencia, era previsible que el parásito pudiera encontrarse también en otras áreas geográficas del país que aún no se habían investigado. La detección de casos positivos en Penipe y Bucay constituye la primera evidencia de la presencia de *Amphimerus* sp. en zonas urbanas del centro de Ecuador, lo que amplía su distribución geográfica conocida y refuerza la necesidad de extender la vigilancia epidemiológica a otras regiones del país.

LAMPhimerus es un método molecular sencillo que presenta elevada especificidad y sensibilidad, superando las limitaciones de la microscopía convencional, con sensibilidad reducida y cuyos resultados pueden verse comprometidos por la similitud morfológica de los huevos de *Amphimerus* sp. con otros trematodos y nematodos intestinales, dificultando enormemente el diagnóstico en zonas endémicas. En este trabajo, los controles positivos y negativos mostraron un comportamiento adecuado, lo que confirma la robustez técnica del procedimiento empleado y la fiabilidad de los resultados del análisis de las muestras.

El estudio se limita a unas pocas muestras recogidas en población infantil (3-11 años), por lo que se desconoce la presencia de *Amphimerus* sp. en otros grupos de edad (adolescentes o adultos) y no permite extrapolar valores de prevalencia real en las zonas estudiadas. No obstante, el análisis de las muestras ha permitido la primera detección molecular del parásito *Amphimerus* sp. en los cantones de Penipe y Bucay. Es conveniente pues ampliar el número de muestras a analizar e incluir muestras de diferentes grupos etarios y contextos socioculturales, con el fin de obtener estimaciones representativas de la prevalencia real de *Amphimerus* sp. en la región central de Ecuador. También resultaría de interés combinar la técnica LAMPhimerus con métodos coproparasitológicos convencionales, con el objetivo de realizar comparaciones del rendimiento diagnóstico. Por otro lado, la investigación de hospedadores intermediarios en las zonas estudiadas contribuiría a esclarecer si existe un ciclo de transmisión local establecido, favoreciendo el diseño de estrategias de control.

6. CONCLUSIÓN

Se ha detectado por primera vez ADN de *Amphimerus* sp. en muestras de heces de niños en los cantones de Bucay y Penipe (Ecuador), sugiriendo que la distribución geográfica de *Amphimerus* sp. podría ser más amplia de lo descrito previamente. No es posible establecer conclusiones epidemiológicas definitivas debido al limitado tamaño muestral analizado, pero los resultados aportan evidencias sobre la posible circulación del parásito en distintas zonas urbanas del país, y pone de manifiesto la necesidad de ampliar la vigilancia en regiones no estudiadas anteriormente.

7. BIBLIOGRAFÍA

- CALVOPIÑA M, CEVALLOS W, ATHERTON R, SAUNDERS M, SMALL A, KUMAZAWA H, et al. High Prevalence of the Liver Fluke *Amphimerus* sp. in Domestic Cats and Dogs in an Area for Human Amphimeriasis in Ecuador. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(2):1-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003526>
- CALVOPIÑA M, CEVALLOS W, KUMAZAWA H, EISENBERG J. High Prevalence of Human Liver Infection by *Amphimerus* spp. Flukes, Ecuador. Emerg Infect Dis. 2011;17(12):2331-2334. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1712.110373>
- CALVOPIÑA M, ROMERO-ÁLVAREZ D, DIAZ F, CEVALLOS W, SUGIYAMA H. A comparison of Kato-Katz technique to three other methods for diagnosis of *Amphimerus* spp. liver fluke infection and the prevalence of infection in Chachi Amerindians of Ecuador. PLoS One. 2018;13(10):1-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0203811>
- CEVALLOS TRUJILLO WF. Epidemiología y diagnóstico de la amphimeriosis en Ecuador. Tesis Doctoral [Salamanca, España]: Universidad de Salamanca; 2018.
- CEVALLOS W, CALVOPIÑA M, NIPÁZ V, VICENTE-SANTIAGO B, LÓPEZ-ALBÁN J, FERNÁNDEZ-SOTO P, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of *Amphimerus* spp. liver fluke infection in Humans. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2017;112(5):364-369. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760160426>
- CEVALLOS W, FERNÁNDEZ-SOTO P, CALVOPIÑA M, BUENDÍA-SÁNCHEZ M, LÓPEZ-ABÁN J, VICENTE B, et al. Diagnosis of amphimeriasis by LAMPhimerus assay in human stool samples long-term storage onto filter paper. PLoS One. 2018;13(2):1-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0192637>
- CEVALLOS W, FERNÁNDEZ-SOTO P, CALVOPIÑA M, FONTECHA-CUENCA C, SUGIYAMA H, SATO M, et al. LAMPhimerus: A novel LAMP assay for detecting *Amphimerus* sp. DNA in human stool samples. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(6):1-16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0005672>
- GARCÍA-BERNALT DIEGO J, FERNÁNDEZ-SOTO P, MURO A. LAMP in Neglected Tropical Diseases: A Focus on Parasites. Diagnostics. 2021;11(3):1-23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11030521>

- RODRÍGUEZ-HIDALGO R, CEVALLOS W, CELI-ERAZO M, VARGAS-ROMAN V, OVIEDO-RACINES L, BUITRÓN J, et al. Amphimeriasis in Ecuador - Prevalence, Knowledge, and Socio-Cultural Practices Among Indigenous Chachi and Montubios Populations: A Mixed-Methods Cross-Sectional Study. *Trop Med Infect Dis.* 2024;9(10):1-19. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed9100248>
- ROMERO-ÁLVAREZ D, VALVERDE-MUÑOZ G, CALVOPIÑA M, ROJAS M, CEVALLOS W, KUMAZAWA H, et al. Liver fluke infections by *Amphimerus* sp. (Digenea: *Opisthorchiidae*) in definitive and fish intermediate hosts in Manabí province, Ecuador. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(6):1-18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0008286>
- TAPIA-VELOZ E, GOZALBO M, GUILLÉN M, DASHTI A, BAILO B, KÖSTER PC, et al. Prevalence and associated risk factors of intestinal parasites among schoolchildren in Ecuador, with emphasis on the molecular diversity of *Giardia duodenalis*, *Blastocystis* sp. and *Enterocytozoon bienersi*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2023;17(5): 1-21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0011339>
- WONG Y-P, OTHMAN S, LAU Y-L, RADU S, CHEE H-Y. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): a versatile technique for detection of micro-organisms. *J Appl Microbiol.* 2018;124(3):626-643. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jam.13647>

OPTIMIZACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE UN SISTEMA MULTIPARTICULAR DE METRONIDAZOL

Optimization and Characterization of a Multiparticulate Drug Delivery System for Metronidazole

Mercedes LUCAS COLOMBO 

María José DE JESÚS VALLE 

Cristina MADERUELO MARTÍN 

Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Facultad de Farmacia, Campus Miguel de Unamuno, 37007 Salamanca, España

* Correo-e: cmaderuelo@usal.es; mariajosedj@usal.es

RESUMEN: El metronidazol es un agente antimicrobiano de amplio espectro, eficaz frente a bacterias anaerobias y protozoos, aunque su rápida metabolización hepática limita su eficacia terapéutica. El trabajo actual se centró en el desarrollo y optimización de microesferas de liberación sostenida y dirigida al colon. Se elaboraron cuatro formulaciones mediante gelificación iónica empleando alginato sódico combinado con goma xantana o *chitosan*, variando el tipo de polímero y cantidad de fármaco. Se evaluaron las características fisicoquímicas, comportamiento de hinchamiento/erosión y perfiles de liberación.

Las formulaciones con goma xantana presentaron mayor encapsulación de fármaco y, una menor cantidad de fármaco inicial combinado con goma xantana permitió una mayor liberación de fármaco.

En conclusión, las formulaciones con goma xantana resultaron más prometedoras que las de *chitosan*, requiriéndose estudios adicionales para optimizar la cinética de liberación y carga del sistema.

Palabras clave: sistema multiparticular; microesferas; metronidazol; *chitosan*; goma xantana.

ABSTRACT: Metronidazole is a broad-spectrum antimicrobial agent effective against anaerobic bacteria and protozoa, although its rapid hepatic metabolism limits its therapeutic efficacy. The present work focused on the development and optimization of microspheres for sustained release targeted to the colon.

Four formulations were prepared by ionic gelation using sodium alginate combined with xanthan gum or *chitosan*, varying the type of polymer and the amount of drug. Physicochemical characteristics, swelling/erosion behavior, and release profiles were evaluated. Formulations with xanthan gum displayed higher drug encapsulation, and a lower drug load combined with xanthan gum allowed greater drug release.

In conclusion, xanthan gum formulations proved more promising than *chitosan* ones, requiring further studies to optimize release kinetics and drug loading.

Keywords: multiparticle system; microspheres; metronidazole; chitosan; xanthan gum.

1. INTRODUCCIÓN

El metronidazol, derivado del 5-nitroimidazol, bactericida de amplio espectro frente a anaerobios estrictos y protozoos, es eficaz en patologías del tracto gastrointestinal (TGI) (Onderdonk AB et al., 1978; Ralph ED et al., 1974. Sutherland L et al., 1991).

A pesar de su elevada biodisponibilidad oral (100%) y absorción gastrointestinal (~99%), su rápida metabolización hepática y corta vida media de eliminación (8-9 h) limitan su eficacia terapéutica, al requerir administraciones frecuentes (Bergan & Arnold, 1980).

Ante estas limitaciones, el diseño de sistemas multiparticulares de liberación controlada en el tracto gastrointestinal representa una alternativa prometedora, al permitir proteger el fármaco, reducir su metabolización y liberar de forma sostenida en regiones específicas del TGI, mejorando su eficacia y minimizando efectos adversos (Ghosh y Basak, 2025; Kállai-Szabó et al., 2024; Musa et al., 2025; Sandu et al., 2024).

Sin embargo, factores fisiológicos del TGI, como el pH, la motilidad, la mucosa y la actividad enzimática deben considerarse. Por ello, polisacáridos naturales, como goma xantana, *chitosan* y alginato sódico se emplean como matrices poliméricas para la encapsulación de metronidazol en forma de microesferas, por su biocompatibilidad, biodegradabilidad y capacidad gelificante (Das et al., 2024; Rakshit et al., 2024).

Investigaciones previas han demostrado que la gelificación iónica, técnica de encapsulación basada en la interacción iónica de estos polímeros, permite obtener microesferas con propiedades adecuadas para la liberación colónica de metronidazol (Manna et al., 2024), mostrando una liberación retardada y protección del principio activo durante el tránsito gastrointestinal (Cohen & Poverenov, 2022; Muthumari et al., 2023).

En el presente estudio se desarrollaron cuatro formulaciones basadas en combinaciones de metronidazol con goma xantana o *chitosan* como formadores de matriz y alginato sódico como polímero principal, con el objetivo de evaluar el efecto de dichas combinaciones y la cantidad de fármaco empleado sobre la liberación controlada y dirigida hacia el colon.

2. OBJETIVO

El objetivo general del trabajo es optimizar un sistema multiparticular, en concreto microesferas, que contenga metronidazol como fármaco modelo, y goma xantana, *chitosan* y alginato sódico, como polímeros, para conseguir una liberación controlada en el colon.

Para ello, se investigarán las condiciones óptimas para la obtención de microesferas, teniendo en cuenta variables como el polisacárido y la cantidad de fármaco empleada además de caracterizar los lotes obtenidos, evaluar la capacidad de encapsulación y la eficiencia de carga del fármaco en el sistema.

3. MATERIALES Y METODOLOGÍA

3.1. *Materiales*

Se utilizaron como materias primas metronidazol (Fagron Ibérica S.A.U) fármaco modelo; goma xantana (Xantural® 75 Jungbunzlauer), alginato sódico (690 cPsGuinama) y *chitosan* de alta viscosidad (2000-3500 cPs, Glentham® Life Sciences GmbH), como polímeros.

Se usó glutaraldehído (Solución al 50%, Sigma Aldrich) como agente reticulante y, cloruro de calcio (Acofarma), como agente gelificante. Se empleó ácido láctico como acidificante (Sigma Aldrich). El agua purificada actuó como disolvente.

3.2. *Formulación*

Se elaboraron cuatro lotes siguiendo un diseño factorial 2^2 para evaluar el tipo de polímero (goma xantana vs. *chitosan*) y la concentración de metronidazol (0,40 % vs. 1,00 % p/p). Los lotes 1 y 2 contenían goma xantana y los lotes 3 y 4 emplearon *chitosan*. El método empleado fue la gelificación iónica. Todos los lotes

contenían alginato sódico al 2 % como matriz estructural, 0,5 ml de solución de glutaraldehído al 50 % como agente reticulante, y agua purificada como vehículo. En los lotes con *chitosan* se empleó ácido láctico y ajuste de pH con NaOH 1M. La solución de cloruro cálcico al 6 % se utilizó exclusivamente en el proceso de gelificación externa, sin formar parte de la masa final.

Se disolvió goma xantana (0,7%) o *chitosan* (0,07%) en agua desionizada (acidificada con láctico al 2% por 24h y ajustada a pH 5 para el *chitosan*). El metronidazol se dispersó en esta solución a temperatura ambiente, utilizando un agitador Heidolph y se incorporó a una mezcla de alginato al 2,0%. Tras añadir glutaraldehído y agitar 15 minutos, la mezcla se goteó con una bomba Panlab 63-Ly jeringa de 24G (6 cm altura, flujo 3 mL/h) sobre CaCl₂ al 6%. Las microesferas, recogidas cada 5 minutos, se lavaron y filtraron. Posteriormente, se sometieron a un segundo entrecruzamiento en agua y glutaraldehído por 30 minutos. Finalmente, se secaron a 30 °C (en estufa Nahita 632) sobre un tamiz de 315 µm: los lotes de xantana entre 1-2 horas y los de *chitosan* durante 2 horas.

3.3. Caracterización de las micropartículas

3.3.1. Morfología

La morfología y superficie fueron determinadas mediante visualización en microscopio óptico (Swift Optical) haciendo uso del software Swift Easy View.

3.3.2. Tamaño

Tras el proceso de secado en estufa (Nahita 632) a 30 °C se caracterizó el tamaño de las microesferas secas con una cascada de tamices (Erweka VT) compuestos por la base, un tamiz de 1 mm y uno de 1,25 mm.

3.3.3. Carga y eficacia de encapsulación

La cuantificación se realizó mediante UHPLC. Para ello, 50 mg de microesferas secas trituradas de cada lote se disolvieron en tampón fosfato 7,4. El contenido de fármaco en las microesferas se determinó de forma indirecta, cuantificándolo en el agua de lavado, medio gelificante y solución de glutaraldehído final.

La carga (L) y eficacia de encapsulación (EE) se calcularon mediante las siguientes ecuaciones:

$$EE (\%) = \left(\frac{mg \text{ reales en esferas}}{mg \text{ teórico fármaco}} \right) \times 100$$

$$L (\%) = \left(\frac{mg \text{ reales en esferas}}{(g \text{ extruídos } \times g \text{ fármaco})} \right) \times 100$$

3.3.4. Pérdida de peso durante el secado (WL) y humedad residual (MC)

La pérdida de peso durante el secado se realizó mediante un análisis gravimétrico. Se pesaron las microesferas de cada lote en una balanza analítica Mettler Toledo XS105 antes y después del secado. La pérdida de peso se calculó mediante la siguiente ecuación.

$$WL (\%) = \frac{W_w - W_D}{W_w} \times 100$$

Donde W_w es el peso de las microesferas tras el lavado y W_D es el peso tras el secado.

La humedad residual se determinó secando las microesferas de cada lote en estufa (Nahita 632) a una temperatura de 60°C, hasta peso constante y se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$MC (\%) = \frac{W_D - W}{W_D} \times 100$$

Donde W_D es el peso de las microesferas secas a 30 °C y W es el peso en condiciones de secado completo.

3.3.5. Ensayo de cesión

Se pesaron 300 mg de microesferas por lote y se incorporaron en 100 mL de tampón fosfato (pH 7,2). Se mantuvieron en agitación constante en un agitador orbital (Labnet 222DS) a 37°C y 100 rpm. Se tomaron alícuotas por duplicado en tubos de ensayo a los 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 y 480 minutos para su posterior análisis.

3.3.6. Hinchamiento y erosión ($SwEr$)

Se pesaron 30 mg de microesferas por lote y se incorporaron en 10 mL de tampón fosfato (pH 7,2). Las microesferas se incorporaron en tubos de ensayo con el medio, y se realizaron extracciones a intervalos de 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420 y 480 minutos. Tras cada extracción, las microesferas fueron retiradas del medio, filtradas para eliminar el exceso de agua superficial y finalmente pesadas. El grado de hinchamiento y erosión, se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$SwEr = \left(\frac{W_t - W_0}{W_0} \right) \times 100$$

Dónde W_t , representa el peso de las microesferas en un tiempo determinado y W_0 , corresponde al peso inicial de las microesferas secas.

Un valor positivo del SwEr, indica una absorción de agua y un aumento de peso por hinchamiento. Por el contrario, un valor negativo del SwEr refleja fenómenos de erosión. Se representó gráficamente el porcentaje de SwEr frente al tiempo para describir el perfil de hinchamiento y erosión de las microesferas. Cada lote se analizó por duplicado.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se elaboraron cuatro lotes según la metodología anterior para estudiar el efecto del tipo de polímero y la cantidad de fármaco empleada. Los resultados de la evaluación se presentan a continuación.

4.1. Morfología

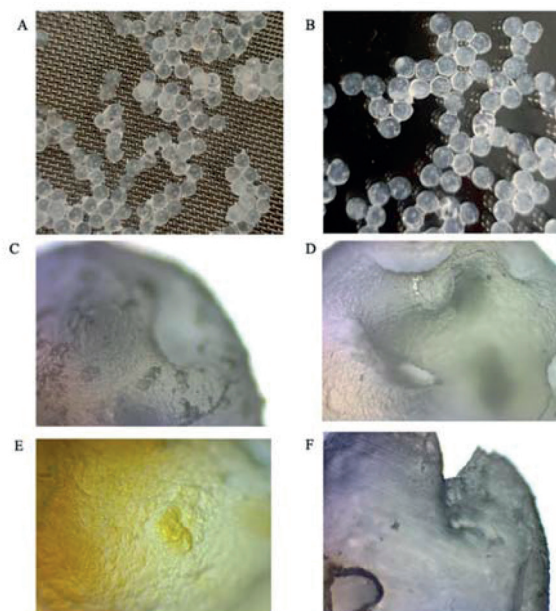


Figura 1. Imágenes obtenidas por microscopia de las superficies y cortes transversales de las microesferas de cada lote. Microesferas hidratadas tras el proceso de filtración (A y B); Superficie de las microesferas de la formulación 1 (C); Corte transversal de las microesferas de la formulación 2 (D); Superficie de las microesferas de la formulación 3 (E); Corte transversal de las microesferas de la formulación 4 (F).

Las imágenes obtenidas por microscopía se muestran en la Figura 1. Se aprecia una morfología predominantemente esférica y uniforme en tamaño de las microesferas. Se observa una superficie de rugosidad variable con presencia de algunas irregularidades. Además, se identifican áreas con pigmentación amarilla relacionadas con la precipitación del agente reticulante, glutaraldehído. La textura irregular observada probablemente sea debido a la naturaleza de los polisacáridos o bien al proceso de secado.

4.2. Tamaño

Los lotes 1 y 2 presentan micropartículas secas con el mismo rango de tamaño de partícula, comprendido entre 1 y 1,25 mm. Las microesferas de los lotes 3 y 4 mostraron un diámetro ligeramente menor (0,710 – 1 mm).

4.3. Carga y eficacia de encapsulación, pérdida de peso durante el secado (WL) y humedad residual (MC)

Los datos reflejados en la tabla 1, evidencian un aumento de la carga de encapsulación al incrementar la cantidad de fármaco tanto en los lotes de goma xantana como en los de *chitosan*.

El uso de *chitosan*, como polímero base (lotes 3 y 4), da lugar a valores notablemente más bajos tanto en la carga (L) como en la eficacia de encapsulación (EE), independientemente de la cantidad de fármaco.

Tabla 1. Valores de la pérdida de agua (WL), contenido de humedad (MC), eficacia de encapsulación (EE) y carga (L) de las microesferas, en función de las diferentes variables.

Lote	Variables estudiadas	L (%)	EE (%)	WL (%)	MC (%)
1	0,4 g fármaco; Goma xantana	3,91	24,02	124,23	10,15
2	1,0 g fármaco; Goma xantana	32,22	82,85	182,57	8,57
3	0,4 g fármaco; <i>Chitosan</i>	3,23	16,31	86,69	59,57
4	1,0 g fármaco; <i>Chitosan</i>	7,52	15,27	80,39	53,53

En cuanto a la pérdida de peso (WL), los lotes formulados con goma xantana presentan valores más elevados de pérdida de peso que los formulados con *chitosan*, posiblemente porque la matriz formada por goma xantana tiende a retener menos la humedad residual. Se observa una clara diferencia en los valores de MC según el polímero utilizado, siendo considerablemente mayor en los lotes de *chitosan*.

Esta diferencia puede atribuirse a la alta capacidad hidrofílica del *chitosan* y a la presencia de grupos aminos protonables en su molécula, capaces de formar enlaces con moléculas de agua y una estructura más porosa, generando una matriz con mayor capacidad de adsorción hídrica. Por el contrario, la goma xantana de naturaleza aniónica y estructura más rígida, presenta menor afinidad por el agua (Layek B, 2024; Luo Y, Wang Q, 2013)

4.4. Ensayo de cesión

La Figura 2 refleja el perfil de liberación de metronidazol desde las microesferas a lo largo del tiempo. Estos resultados permiten observar las diferencias en el perfil de liberación y el comportamiento de cada lote formulado.

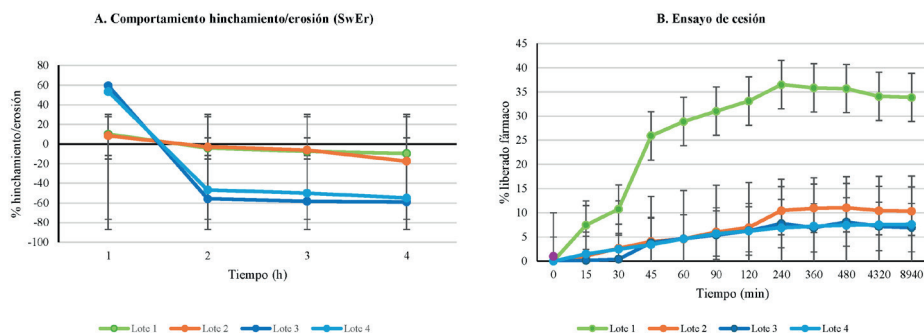


Figura 2. Comportamiento de hinchamiento/erosión (A) y perfil de liberación de metronidazol (B) desde las microesferas en condiciones gastrointestinales simuladas.

Los perfiles de liberación muestran porcentajes de fármaco liberado muy bajos en la mayoría de los lotes con valores máximos que no superan el 10% incluso después de varios días. Esto podría deberse a que se trata de matrices poliméricas densas o con fuertes interacciones entre el fármaco y el polímero que impiden la cesión. No obstante, el lote 1 (400 mg de fármaco y goma xantana) presenta un perfil de cesión diferente a los demás.

4.5. Hinchamiento y erosión (SwEr)

En la Figura 2, se muestra el comportamiento de hinchamiento y erosión (SwEr) de los diferentes lotes formulados. Se observa que, todos los lotes experimentan una evolución hacia valores negativos de SwEr con el tiempo.

Los lotes formulados con *chitosan* mostraron un hinchamiento inicial muy elevado seguido de una erosión muy marcada tras la primera hora del ensayo que es algo mayor en el lote 3. Este comportamiento sugiere una marcada inestabilidad estructural del *chitosan* en el medio del ensayo. Por el contrario, los lotes formulados con goma xantana presentan un hinchamiento inicial moderado seguido de una erosión también moderada que se estabiliza en el tiempo. Estos resultados son indicativos de una mayor estabilidad estructural de goma xantana en medios acuosos.

A la vista de los resultados podemos concluir que la erosión excesiva de los lotes de *chitosan* no garantiza mayor liberación del fármaco. El hinchamiento y erosión moderadas propias de la goma xantana parecen más favorables para la liberación de metronidazol, pero solo hasta cierto punto, ya que tan solo el lote 1 consigue liberar una fracción importante, y no es completa.

5. CONCLUSIONES

Se desarrollaron microesferas cargadas de metronidazol, basadas en la combinación de goma xantana o *chitosan* con alginato sódico para la liberación controlada del fármaco a lo largo del sistema digestivo.

El lote 2, con una proporción mayor de fármaco y goma xantana como polímero base, destacó como la formulación capaz de alcanzar una encapsulación superior al 80% del fármaco. Sin embargo, el porcentaje de metronidazol liberado fue semejante en los lotes 2, 3 y 4, siendo el lote 1 (400 mg de fármaco y goma xantana) el que consiguió liberar una cantidad mayor de fármaco al medio.

Por todo ello, los lotes de goma xantana son más favorables a continuar con el desarrollo de las formulaciones, siendo necesario optimizarlos con el objetivo de mantener la capacidad de carga del lote 2 modulando adecuadamente la cinética de liberación.

6. BIBLIOGRAFÍA

- BERGAN T, ARNOLD E. Pharmacokinetics of metronidazole in healthy adult volunteers after tablets and suppositories. *Chemotherapy*. 1980;26(4):231-241.
- COHEN E, POVERENOV E. Hydrophilic chitosan derivatives: synthesis and applications. *Chemistry*. 2022;28(67).
- DAS S, SAMANTA A, DAS S, NAYAK AK. Sustained release of acyclovir from alginate-gellan gum and alginate-xanthan gum microbeads. *JCIS Open*. 2024;13:100106.
- GHOSH S, BASAK A. Gellan gum-based microbeads for colon-targeted drug delivery: a promising polysaccharide for controlled and site-specific release. *Int J Biol Macromol*. 2025;310(Pt 2):143276.

- KÁLLAI-SZABÓ N, FARKAS D, LENGYEL M, BASA B, FLECK C, ANTAL I, et al. Microparticles and multi-unit systems for advanced drug delivery. *Eur J Pharm Sci.* 2024;194:106704.
- LAYEK B. A comprehensive review of xanthan gum-based oral drug delivery systems. *Int J Mol Sci.* 2024;25(18):10143.
- LUO Y, WANG Q. Recent development of chitosan-based polyelectrolyte complexes with natural polysaccharides for drug delivery. *Int J Biol Macromol.* 2014;64:353-367.
- MANNA S, KARMAKAR S, SEN O, SINHA P, JANA S, JANA S, et al. Recent updates on guar gum derivatives in colon-specific drug delivery. *Carbohydr Polym.* 2024;334:122009.
- MUSA N, LAYAS NAM, MOHAMAD ZIN NZ. Polysaccharide carriers as oral colon-specific drug delivery systems for colon cancer treatment. *Nano Trends.* 2025;10:100102.
- MUTHUMARI B, KUMAR BV, KAVITHA M, KUMAR JKJP, ARUMUGAM N, BASU MJ, et al. Optimization of sodium alginate-galactoxyloglucan blended hydrogel beads through ionotropic gelation method. *Int J Biol Macromol.* 2023;242(Pt 1):124630.
- ONDERDONK AB, HERMOS JA, DZINK JL, BARTLETT JG. Protective effect of metronidazole in experimental ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1978;74(3):521-526.
- RAKSHIT P, GIRI TK, MUKHERJEE K. Research progresses on carboxymethyl xanthan gum: review of synthesis, physicochemical properties, rheological characterization and applications in drug delivery. *Int J Biol Macromol.* 2024;266(Pt 1):131122.
- RALPH ED, CLARKE JT, LIBKE RD, LUTHY RP, KIRBY WM. Pharmacokinetics of metronidazole as determined by bioassay. *Antimicrob Agents Chemother.* 1974;6(6):691-696.
- SANDU MKR, MAJUMDAR S, CHATTERJEE S, MAZUMDER R. Optimization and characterization of xanthan gum-based multiparticulate formulation for colon targeting. *Intell Pharm.* 2024;2(3):339-345.
- SUTHERLAND L, SINGLETON J, SESSIONS J, HANAUER S, KRAWITT E, RANKIN G, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut.* 1991;32(9):1071-1075.

CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y DETECCIÓN DE PATÓGENOS EN GARRAPATAS HUMANAS EN LA PROVINCIA DE SALAMANCA

Epidemiological Characterization and Pathogen Detection in Human-Biting Ticks in the Province of Salamanca

Inés PRIETO 

M.^a Belén VICENTE 

M.^a Carmen VIEIRA 

Laboratorio de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Facultad de Farmacia,
Universidad de Salamanca

Campus Miguel de Unamuno, 37007 Salamanca, España

* Correo-e: belvi25@usal.es, carmelilla@usal.es

RESUMEN: En la provincia de Salamanca, las enfermedades transmitidas por garrapatas constituyen una preocupación creciente en salud pública por el aumento de casos y el potencial zoonótico de los patógenos implicados. Este trabajo tiene como objetivo caracterizar la epidemiología de las garrapatas que parasitan a humanos y animales, y detectar agentes infecciosos mediante técnicas moleculares.

Se analizaron muestras recogidas entre mayo de 2024 y febrero de 2025, incluyendo 488 garrapatas extraídas de personas. Fueron identificadas morfológicamente y se aplicaron PCR convencionales para detectar *Rickettsia* spp., *Borrelia* spp. y *Anaplasma* spp.

En humanos se identificaron ocho especies pertenecientes a cinco géneros, destacando *Hyalomma marginatum* (34,6 %), *Rhipicephalus bursa* (25,4 %) e *Ixodes ricinus* (24,2 %). La mayoría eran hembras adultas parcialmente alimentadas (95,9%). Las picaduras se localizaron principalmente en piernas, ingles y cuero cabelludo, con mayor frecuencia en varones adultos expuestos en entornos rurales durante los meses cálidos.

Se detectó ADN de *Rickettsia* spp. en el 12 % de las garrapatas humanas, identificándose *R. monacensis*, *R. massiliae* y *R. aeschlimannii*. En animales, la positividad fue del 17 %, detectándose también *R. raoultii*. No se detectaron *Borrelia* spp. ni *Anaplasma* spp. Los resultados evidencian diversidad de especies, circulación de rickettsias y necesidad de vigilancia.

Palabras clave: garrapatas; *Rickettsia*; zoonosis; epidemiología; Salamanca.

ABSTRACT: In the province of Salamanca, tick-borne diseases are a growing public health concern due to the increase in cases and the zoonotic potential of the pathogens involved. This work aims to characterize the epidemiology of ticks that parasitize humans and animals, and to detect infectious agents using molecular techniques.

Samples collected between May 2024 and February 2025 were analysed, including 488 ticks taken from people. They were identified morphologically and conventional PCR was applied to detect *Rickettsia* spp., *Borrelia* spp. and *Anaplasma* spp.

In humans, eight species belonging to five genera were identified, including *Hyalomma marginatum* (34.6%), *Rhipicephalus bursa* (25.4%) and *Ixodes ricinus* (24.2%). Most were partially fed adult females (95.9%). The bites were mainly located on the legs, groin and scalp, most frequently in adult males exposed in rural settings during the warm months.

DNA from *Rickettsia* spp. was detected in 12% of human ticks, identifying *R. monacensis*, *R. massiliae* and *R. aeschlimannii*. In animals, positivity was 17%, and *R. raoultii* was also detected. No *Borrelia* spp. or *Anaplasma* spp. were detected. The results show species diversity, rickettsia circulation and the need for surveillance.

Keywords: ticks; *Rickettsia*; zoonosis; epidemiology; Salamanca.

1. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas las garrapatas han pasado de ser parásitos marginales a convertirse en un problema emergente de salud pública (Estrada-Peña et al., 2013). Son ectoparásitos hematófagos obligados capaces de transmitir bacterias, virus y protozoos, y constituyen uno de los principales vectores de patógenos en Europa (Le Dortz et al., 2024).

En España, la expansión de las garrapatas se relaciona con factores ambientales y sociales: cambio climático, abandono agrícola, reforestación, urbanización

y mayor interacción entre humanos y fauna silvestre (Ministerio de Sanidad, 2017). El aumento de temperaturas prolonga su actividad estacional y permite que especies antes restringidas a climas cálidos se establezcan en nuevas áreas (Proyecto GARES, 2023).

En Castilla y León, y particularmente en Salamanca, se han registrado especies de importancia médica como *Ixodes ricinus*, *Hyalomma marginatum* y *Rhipicephalus bursa*. Estas especies transmiten enfermedades como la enfermedad de Lyme, rickettsiosis y fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (Vieira Lista et al., 2021; 2024).

El presente trabajo tiene como objetivo caracterizar las garrapatas retiradas de personas en la provincia de Salamanca entre septiembre de 2024 y febrero de 2025, describiendo su diversidad, distribución temporal, anatómica y geográfica, y detectar la presencia de *Rickettsia*, *Borrelia* y *Anaplasma* para estimar el riesgo epidemiológico asociado.

2. HIPÓTESIS

En Salamanca, la mayoría de las picaduras humanas estarán causadas por adultos de *Hyalomma marginatum*, *Ixodes ricinus* y *Rhipicephalus bursa*. Se espera una mayor prevalencia de *Rickettsia* spp., mientras que *Borrelia* y *Anaplasma* tendrán baja representación. Esta hipótesis se apoya en estudios previos realizados en Castilla y León y en el noroeste peninsular, donde se ha descrito la presencia de *Rickettsia* spp. en garrapatas retiradas de humanos, así como en la distribución amplia de estos patógenos en diferentes vectores ixódidos (Vieira Lista et al., 2020; Le Dortz et al., 2024; Vieira Lista et al., 2024). Se prevé mayor afectación en adultos jóvenes varones, con picaduras predominantes en extremidades inferiores y zonas de pliegues, y concentración de casos en áreas rurales.

3. OBJETIVOS

Objetivo general

Caracterizar epidemiológica y molecularmente las garrapatas retiradas de humanos en Salamanca.

Objetivos específicos

1. Identificar morfológicamente las garrapatas determinando especie, sexo, estadio y grado de alimentación.
2. Detectar *Rickettsia* spp., *Borrelia* spp. y *Anaplasma* spp. mediante PCR y secuenciación.

3. Analizar la localización anatómica de las picaduras.
4. Estudiar la distribución temporal y geográfica de las garrapatas.
5. Evaluar asociaciones epidemiológicas entre características de las garrapatas, factores demográficos y presencia de patógenos.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Muestras

Se recolectaron garrapatas retiradas de personas en centros de salud y hospitales de Salamanca entre septiembre 2024 y febrero 2025.

Identificación

La identificación se realizó con lupa binocular y claves taxonómicas (Nava, 2023). Se clasificaron por especie, sexo, estadio y grado de alimentación.

Extracción de ADN

Se utilizó el kit NucleoSpin® Tissue (Macherey-Nagel), con digestión enzimática con proteinasa K (56 °C, 12-24 h), purificación en columnas de sílice y elución final en 100 µL.

PCR y secuenciación

La detección molecular de *Rickettsia*, *Borrelia* y *Anaplasma* se realizó por PCR convencional. Los productos se visualizaron en gel de agarosa al 1,5 % y los positivos se secuenciaron mediante secuenciación Sanger.

Análisis

Se elaboraron tablas de frecuencia, comparaciones por especie y estadio, y mapas de distribución anatómica y geográfica.

5. RESULTADOS

Se recolectaron 488 garrapatas pertenecientes a 8 especies y 5 géneros. Predominaron *H. marginatum* (40,1 %), *R. bursa* (28,7 %) e *I. ricinus* (15,6 %). El 95,9 % fueron adultos y el 4,1 % ninfas; no se recogieron larvas.

Las picaduras se localizaron con mayor frecuencia en ingles, axilas, cuero cabelludo, piernas y pies.

Tabla 1. Distribución de especies recolectadas en Salamanca (2024-2025).

ESPECIE	HEMBRA	MACHO	NINFA	TOTAL
<i>Dermacentor marginatus</i>	5	10	0	15
<i>Dermacentor reticulatus</i>	1	0	0	1
<i>Haemaphysalis punctata</i>	4	2	0	6
<i>Hyalomma lusitanicum</i>	16	12	0	28
<i>Hyalomma marginatum</i>	58	138	0	196
<i>Ixodes ricinus</i>	52	10	14	76
<i>Rhipicephalus bursa</i>	82	54	4	140
<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	7	17	2	26

De las 488 muestras, 59 (12,1 %) resultaron positivas para *Rickettsia* spp.:

- *R. monacensis* (20 casos).
- *R. massiliae* (17 casos).
- *R. aeschlimannii* (16 casos).
- 6 sin identificar a nivel de especie.

No se detectó ADN de *Borrelia* spp. ni de *Anaplasma* spp.

Las personas afectadas fueron principalmente varones adultos (74,8 %), con predominio en entornos rurales.

6. DISCUSIÓN

La composición de especies coincide con la fauna ixódida descrita en la región (Vieira Lista et al., 2020; Proyecto GARES, 2023). El predominio de adultos y la baja proporción de ninfas concuerda con lo reportado en estudios españoles, dado que los estadios larvarios pasan más desapercibidos por su tamaño (Estrada-Peña et al., 2013).

La positividad en *Rickettsia* spp. confirma su circulación activa en Salamanca. La asociación de *R. monacensis* a *Ixodes*, *R. massiliae* a *Rhipicephalus* y *R. aeschlimannii* a *Hyalomma* refleja patrones descritos en la península ibérica (Le Dortz et al., 2024).

La ausencia de *Borrelia* spp. y *Anaplasma* spp. puede deberse a baja prevalencia local, variación estacional o limitaciones de muestreo. Sin embargo, no descarta

su circulación regional, por lo que se recomienda ampliar la vigilancia (Vieira Lista et al., 2024).

El predominio de picaduras en varones adultos coincide con una mayor exposición laboral y recreativa en entornos rurales. La preferencia anatómica (Figura 1) por pliegues y extremidades se explica por la ecología de búsqueda activa de hospedadores y la exposición durante actividades al aire libre (Nava, 2023).

Los mapas de riesgo (Figura 2) generados permiten focalizar medidas preventivas y refuerzan la necesidad de campañas educativas en zonas rurales, así como la importancia de vigilar especies vectores del virus de Crimea-Congo asociadas a *Hyalomma* (Vieira Lista et al., 2021).

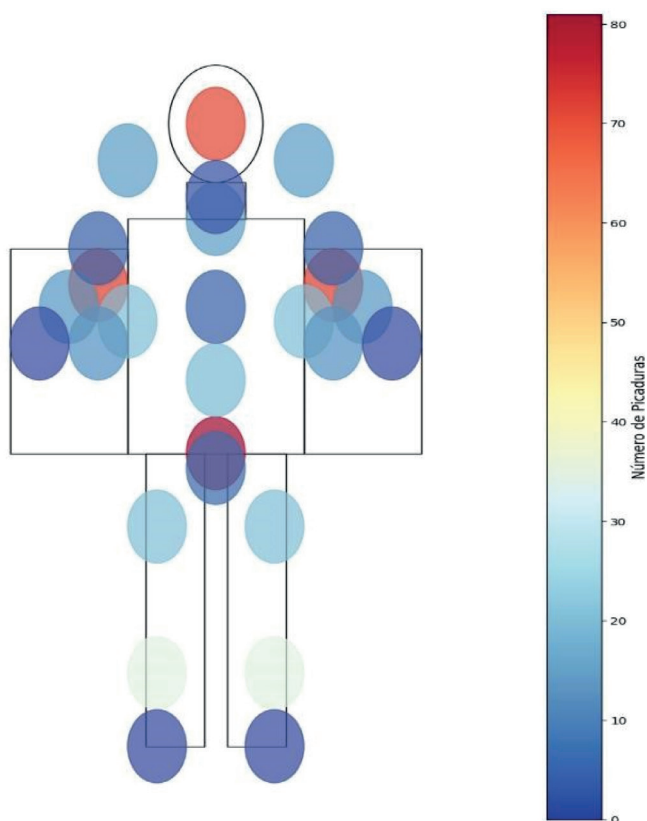


Figura 1. *Heatmap* anatómico. Representación de densidad cromática que va desde colores fríos hasta cálidos, correlacionándose con un aumento en el número de picaduras.

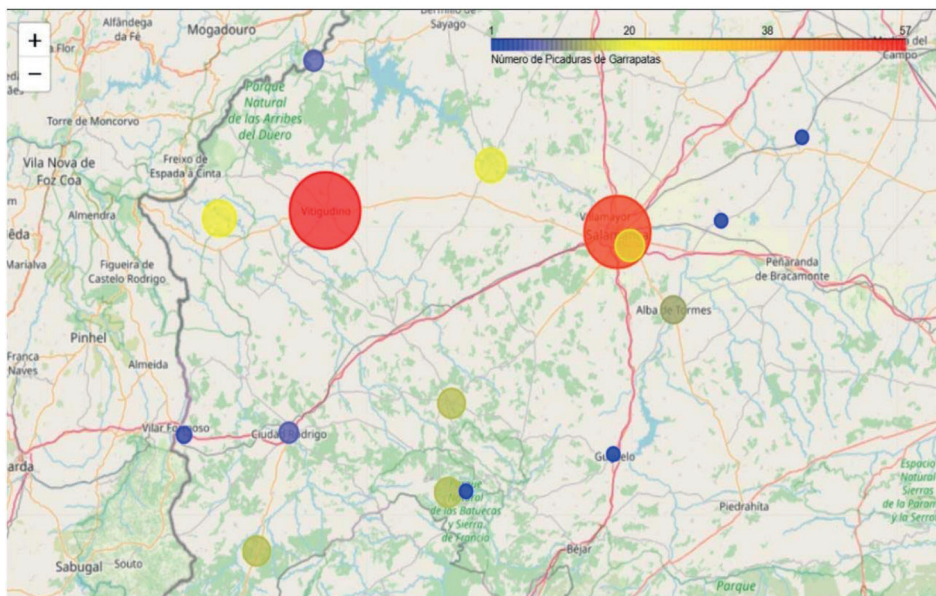


Figura 2. *Heatmap*. Distribución geoespacial de las picaduras de garrapatas en la provincia de Salamanca.

7. CONCLUSIONES

1. Se recolectaron 488 garrapatas de 8 especies, predominando *Hyalomma marginatum*, *Rhipicephalus bursa* e *Ixodes ricinus*.
2. La mayoría de los ejemplares fueron adultos, siendo escasas las ninfas y ausentes las larvas.
3. El 12,1 % de las muestras fueron positivas para *Rickettsia* spp. (*R. monacensis*, *R. massiliae*, *R. aeschlimannii*).
4. No se detectó ADN de *Borrelia* spp. ni *Anaplasma* spp.
5. Las picaduras se localizaron en pliegues y extremidades, con predominio en varones adultos de áreas rurales.
6. Estos resultados permiten identificar zonas de riesgo y aportan información clave para la vigilancia epidemiológica y la prevención.

8. BIBLIOGRAFÍA

- ESTRADA-PEÑA A, GRAY JS, KAHL O, LANE RS, NIJHOF AM. Research on the ecology of ticks and tick-borne pathogens — methodological principles and caveats. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:43. doi:10.3389/fcimb.2013.00043.
- FERNÁNDEZ SOTO P. Garrapatas que parasitan a las personas en Castilla y León, determinación por serología de su parasitismo y detección molecular de los patógenos que albergan [tesis doctoral]. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2003. Disponible en: <https://produccioncientifica.usal.es/documentos/5e4e71ff2999524ea94bc16>
- HOOGSTRAAL H. Argasid and Nuttalliellid Ticks as Parasites and Vectors. *Adv Parasitol*. 1985;24:135-238.
- INSTITUTO DE RECURSOS NATURALES Y AGROBIOLOGÍA DE SALAMANCA. Memoria 2004-2005. Salamanca: Consejo Superior de Investigaciones Científicas; 2005.
- LE DORTZ LL, ROUXEL C, POLACK B, BOULOUIS HJ, LAGRÉE AC, DESHUIILLERS PL, et al. Tick-borne diseases in Europe: Current prevention, control tools and the promise of aptamers. *Vet Parasitol*. 2024;328:110190. doi: 10.1016/j.vetpar.2024.110190.
- MINISTERIO DE AGRICULTURA, PESCA Y ALIMENTACIÓN. Prevención de picaduras de garrapatas [Internet]. Madrid: El Ministerio; 2017. Disponible en: https://www.mapa.gob.es/dam/mapa/contenido/ganaderia/temas/sanidad-animal-e-higiene-ganadera/sanidad-animal/enfermedades/enfermedades-que-son-comunes-a-varias-especies/fiebre-h-crimea-congo/prevencionpicadurasgarrapatas_06web.pdf
- MINISTERIO DE SANIDAD. *Guía de actuación ante una picadura de garrapata* [Internet]. Madrid: El Ministerio; 2017. Disponible en: sanidad.gob.es [Consulta: 26 de mayo de 2026]
- MINISTERIO DE SANIDAD. Garrapatas: vectores de patógenos [Internet]. Madrid: El Ministerio; 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/sanidadAmbiental/riesgosAmbientales/vectores/divulgacion/docs/Infografia_Especies_Garrapatas.pdf
- NAVA S. Orden Acari: garrapatas. En: *Entomología médica y veterinaria: biología y sistemática de artrópodos de interés médico y veterinario en Argentina*. La Plata: Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EDULP); 2023. p. 166-172. Disponible en: unlp.edu.ar
- ONSURBE CASTELLANOS P. Enfermedades transmitidas por garrapatas en España [Trabajo Fin de Grado en Internet]. Sant Joan d'Alacant: Universidad Miguel Hernández; 2023. Disponible en: <https://dspace.umh.es/bitstream/11000/29820/1/TFG%20PEDRO%20ONSURBE%20CASTELLANOS-%20FEBRERO%202023.pdf>
- PÉREZ BOZAL S. Estudio de la distribución de las garrapatas que parasitan a los perros en España y sus patógenos asociados [Trabajo Fin de Grado en Internet]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2022. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/125637/files/TAZ-TFG-2022-1335.pdf>
- MINISTERIO DE SANIDAD. Resumen de los resultados del proyecto de Vigilancia de Especies de Garrapatas que pueden actuar como vectores de enfermedades de importancia para la salud humana en España (Proyecto GARES) [Internet]. Madrid: El Ministerio;

2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/preparacionRespuesta/docs/Resumen_resultados_2023.pdf
- HERNÁNDEZ L, VIERA C, MURO A. Detección de *Rickettsia* spp. en garrapatas fijadas en personas en Castilla y León. *FarmaJournal*. 2020;5(1):37. doi: 10.14201/fj20205137.
- MONSALVE ARTEAGA L, MUÑOZ BELLIDO JL, NEGREDO AI, BELHASSEN GARCÍA M, DE ORY MANCHÓN F, GARCÍA CRIADO J, et al. New circulation of genotype V of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in humans from Spain. En: 31st European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID) [Internet]. Basilea: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2021. Disponible en: <https://produccioncientifica.usal.es/documentos/649aa5d6cc8ad211a9592784>
- VIEIRA LISTA MC, VICENTE SANTIAGO MB, SOTO-LÓPEZ JD, GARCÍA-MARTÍN JM, ÁLAMO-SANZ R, BELHASSEN-GARCÍA M, et al. Identification of *Rickettsia* spp. in Ticks Removed from Tick-Bitten Humans in Northwestern Spain. *Insects*. 2024;15(8):571. doi: 10.3390/insects15080571

EVALUACIÓN DE UN MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL DE ÁCIDO VALPROICO: APLICACIÓN A CASOS CLÍNICOS

Evaluation of a Population Pharmacokinetic Model of Valproic Acid: Application to Clinical Cases

Ana VAN WEVERWIJK GARCÍA 

Paulo TEIXEIRA DA SILVA 

María José GARCÍA SÁNCHEZ* 

Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca. Campus Miguel de Unamuno, C. Lic. Méndez Nieto s/n, 37007 Salamanca

* Correo-e: mjgarcia@usal.es

RESUMEN: El ácido valproico es un fármaco utilizado en el tratamiento de la epilepsia y otros trastornos neurológicos cuya elevada variabilidad farmacocinética y estrecho margen terapéutico justifican su monitorización terapéutica. El objetivo fue implementar un modelo farmacocinético poblacional de ácido valproico en el software en desarrollo WinPKS y evaluar su capacidad predictiva en pacientes epilépticos adultos monitorizados en la práctica clínica. El estudio incluyó 65 pacientes en tratamiento en monoterapia o biterapia con carbamazepina o fenitoína. Se estimaron parámetros farmacocinéticos mediante una estimación “a priori”, basada en el modelo poblacional, y una estimación bayesiana, que combina dicha información con las concentraciones plasmáticas de fármaco en cada paciente. La capacidad predictiva se valoró comparando concentraciones observadas y predichas mediante la estimación de distintos tipos de error. Los resultados muestran una mejora en la predicción de concentraciones con algoritmos bayesianos frente al método “a priori”, con menor error relativo y mejor correlación entre concentraciones observadas y predichas. Se confirma

el efecto inductor de carbamazepina y fenitoína sobre la eliminación del ácido valproico. Además, se desarrolló una aplicación web (VpaOptim) que simula perfiles concentración-tiempo del fármaco a partir del modelo farmacocinético poblacional, útil para la individualización posológica del ácido valproico en el ámbito clínico.

Palabras clave: Ácido valproico; farmacocinética poblacional; monitorización terapéutica de fármacos; individualización posológica; epilepsia.

ABSTRACT: Valproic acid is a drug used in the treatment of epilepsy and other neurological disorders; its high pharmacokinetic variability and narrow therapeutic range justify its therapeutic drug monitoring. The aim was to implement a population pharmacokinetic model of valproic acid in the WinPKS software (under development) and evaluate its predictive performance in adult epileptic patients included in therapeutic drug monitoring programs. The study included 65 patients receiving monotherapy or dual-therapy with carbamazepine or phenytoin. Two approaches were used to estimate the pharmacokinetic parameters: an 'a priori' estimation based on the population model, and a Bayesian estimation that combined this information with each patient's plasma drug concentrations. The predictive performance was assessed by comparing observed and predicted drug concentrations and estimating different types of error. The results show an improvement in drug concentration prediction with Bayesian algorithms compared to the 'a priori' method, with lower relative error and better correlation between observed and predicted concentrations. The inducer effect of carbamazepine and phenytoin on the clearance of valproic acid is confirmed. A web application (VpaOptim) has been developed that simulates drug concentration-time profiles based on this population pharmacokinetic model; it can be used for individualization of valproic acid dosing in clinical practice.

Keywords: Valproic acid; population pharmacokinetics; therapeutic drug monitoring; dose individualization; epilepsy.

1. INTRODUCCIÓN

El ácido valproico (VPA) es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de la epilepsia y ciertos trastornos psiquiátricos, como el trastorno bipolar (Teixeira-da-Silva P et al., 2022). Su principal mecanismo de acción consiste en

aumentar los niveles del neurotransmisor inhibidor ácido gamma-aminobutírico (GABA) al bloquear la enzima GABA transaminasa, contribuyendo a su efecto anticonvulsivante (Rahman MM et al., 2013). Además, modula la actividad de canales iónicos y de la histona desacetilasa, lo que potencia sus efectos anticonvulsivantes, neuroprotectores y estabilizadores del estado de ánimo (Göttlicher M et al., 2001).

Tras su administración oral, el VPA se absorbe rápidamente, con una biodisponibilidad cercana al 90-100 % (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2025). Su metabolismo se lleva a cabo principalmente a través de glucuronidación (≈ 50 %), beta-oxidación mitocondrial (≈ 40 %) y oxidación mediada por el citocromo P450 (≈ 10 %) (Teixeira-da-Silva P et al., 2022; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2025). La vida media de eliminación varía entre 12 y 16 horas en adultos y entre 8,6 y 12,3 horas en población pediátrica (Teixeira-da-Silva P et al., 2022; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2025).

Aunque el VPA es un tratamiento eficaz, su uso prolongado o la utilización de dosis elevadas puede causar efectos adversos graves, como hepatotoxicidad y alteraciones metabólicas (Ma X et al., 2021). Factores como la edad, el peso corporal, la polifarmacia y, en particular, la biterapia con carbamazepina o fenitoína, que induce enzimas del citocromo P450 y reduce las concentraciones plasmáticas de VPA, influyen en su farmacocinética (PK), por lo que resulta necesario realizar una monitorización terapéutica del fármaco (TDM) para optimizar su dosificación y minimizar riesgos (Teixeira-da-Silva P et al., 2022; Patsalos PN et al., 2008).

En este contexto, la TDM constituye una herramienta esencial para apoyar la toma de decisiones clínicas y favorecer la individualización posológica, contribuyendo a una atención farmacoterapéutica más segura y adaptada a las características de cada paciente, con el objetivo de mejorar su calidad de vida.

2. OBJETIVOS

- Implementación de un modelo farmacocinético poblacional (PopPK) de ácido valproico (VPA) desarrollado por un grupo de investigación del Departamento de Ciencias Farmacéuticas en el software en desarrollo WinPKS.
- Caracterización de los parámetros farmacocinéticos de VPA en un grupo de pacientes adultos monitorizados en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca mediante la aplicación del modelo PopPK y algoritmos bayesianos (BAYES).

- Evaluación de los errores de predicción entre las concentraciones observadas y las predichas con los parámetros PK estimados “a priori” con el modelo PopPK y aplicando el método BAYES.
- Estimación de los parámetros PK aclaramiento plasmático (CL/F) y semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de VPA y de su variabilidad interindividual.
- Desarrollo de una aplicación (VpaOptim) para predecir “a priori” el comportamiento PK de VPA de acuerdo con las variables fisiológicas y de tratamiento incluidas en el modelo PopPK.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. *Pacientes*

El estudio se ha realizado en 65 pacientes adultos, previamente anonimizados, de origen caucásico, en tratamiento con VPA, en situación de monoterapia (26 pacientes) o biterapia con fenitoína (11 pacientes) o con carbamazepina (28 pacientes). Los pacientes estaban incluidos en el programa de TDM que realiza el Servicio de Farmacia del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca desde hace años. Las características demográficas y clínicas se recogen en la base de datos original del estudio.

3.2. *Modelo farmacocinético poblacional (PopPK)*

El modelo PK utilizado en este estudio ha sido desarrollado por el Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de Salamanca. Se trata de un modelo monocompartmental con cinética de absorción y eliminación de primer orden. Dependiendo de la formulación administrada, los valores de la constante de absorción (K_a) se fijaron a $2,64 \text{ h}^{-1}$ para la solución oral, $0,78 \text{ h}^{-1}$ para comprimidos gastrorresistentes y $0,38 \text{ h}^{-1}$ para comprimidos de liberación modificada.

El aclaramiento plasmático aparente (CL/F) y el volumen aparente de distribución (V/F) se describieron como funciones del peso corporal total (TBW), la edad (AGE) y la coadministración de fenitoína, fenobarbital o carbamazepina, mediante términos de covariables que recogen el efecto inductor de estos fármacos. El modelo asume una relación alométrica con el peso para CL/F y V/F, y una ligera influencia de la edad sobre el aclaramiento. Las ecuaciones completas del modelo PopPK para CL/F y V/F se definieron según lo descrito por Teixeira-da-Silva et al. (2022).

La variabilidad interindividual de los parámetros PK se caracterizó mediante un modelo exponencial con distribución lognormal, apropiado para variables fisiológicas que no pueden adoptar valores negativos.

3.3. *Software*

El modelo PopPK se implementó en el software WinPKS, en fase de desarrollo, que permite la estimación de los parámetros PK de VPA en pacientes individuales. Esta estimación puede basarse únicamente en el modelo poblacional (“a priori”) o incorporar las concentraciones plasmáticas del paciente mediante algoritmos bayesianos, combinando información poblacional e individual.

Para cada paciente, el programa genera un informe que incluye datos demográficos y clínicos, el régimen de dosificación, los parámetros PK estimados “a priori” y por métodos bayesianos, y las concentraciones observadas y predichas, junto con representaciones gráficas de la evolución de la concentración plasmática de VPA en distintas situaciones clínicas y de tratamiento.

Se desarrolló, además, en colaboración con personal de la Unidad de Farmacia Clínica del Hospital Barros Luco Trudeau (Santiago de Chile), una aplicación web destinada al diseño de regímenes de dosificación de VPA denominada “VpaOptim”, basada en el mismo modelo PopPK. Para ello se utilizó el programa R con salida en Shiny, con el apoyo de herramientas de inteligencia artificial (IA).

“VpaOptim” incluye un módulo de simulación estocástica que permite visualizar la curva media de concentración plasmática estimada para el paciente y el intervalo de predicción asociado, teniendo en cuenta la variabilidad interindividual y residual del modelo PopPK.

3.4. *Análisis estadístico*

El procesamiento de datos se realizó mediante Microsoft Excel 2025. Para evaluar la capacidad predictiva de los parámetros PK poblacionales y estimados por BAYES se calcularon errores de predicción (EP) a partir de la diferencia entre las concentraciones observadas (OBS) y las predichas (PRED) con métodos “a priori” y bayesianos. Se determinaron errores absolutos y relativos, así como la media y la desviación estándar de los EP y de los parámetros PK evaluados (CL/F y $t_{1/2}$).

Los análisis se llevaron a cabo tanto en el conjunto total de 65 pacientes como en subgrupos según el régimen terapéutico: monoterapia, biterapia con CBZ y biterapia con DFH. Para el análisis inferencial se utilizó el programa SPSS®, aplicando pruebas de normalidad de los errores relativos y el test de Wilcoxon para dos muestras relacionadas, con niveles de significación de 0,05 y 0,01.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras la implementación del modelo PopPK en el software WinPKS, se estimaron para cada paciente los parámetros farmacocinéticos de VPA mediante métodos “a priori” y bayesianos, así como las concentraciones plasmáticas predichas por

ambos enfoques y los EP respecto a las concentraciones observadas. El método bayesiano respecto al método “a priori” reduce significativamente los EP relativos de las concentraciones observadas, presentando un valor medio de 22,1 a 38,5 %, respectivamente.

La Figura 1 representa la correlación lineal entre las concentraciones OBS y PRED utilizando el método “a priori” y el BAYES. En ella se aprecia la mejor capacidad predictiva de las concentraciones de VPA cuando se emplean algoritmos bayesianos en comparación con el enfoque “a priori”. Así, la regresión lineal del método “a priori” presenta una correlación baja y una recta claramente alejada de la línea identidad, lo que evidencia una capacidad limitada para predecir las concentraciones de fármaco en el paciente, mientras que la regresión entre PRED BAYES y OBS muestra una correlación claramente superior y una recta próxima a la identidad, indicando una mejora sustancial en la precisión de las predicciones.

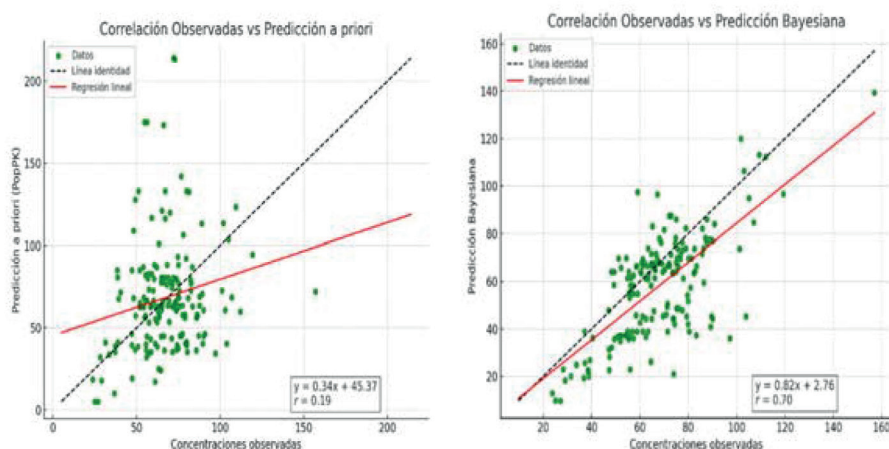


Figura 1. Correlación lineal entre las concentraciones plasmáticas observadas y predichas de ácido valproico con el método “a priori” y el bayesiano. Concentraciones expresadas en mg/L.

En concordancia con estos resultados, los errores de predicción relativos fueron también notablemente inferiores con el enfoque bayesiano. El método “a priori” presentó valores medios de EP relativos alrededor del 38-39 %, mientras que los algoritmos bayesianos los situaron en torno al 22-25 %, con una dispersión menor. Esta reducción, tanto en la magnitud como en la variabilidad de los errores, respalda la utilidad de integrar información individual de concentraciones plasmáticas en el modelo poblacional para afinar las estimaciones PK.

Los parámetros farmacocinéticos estimados “a priori” y por técnicas bayesianas mostraron diferencias claras entre los pacientes en monoterapia y los que recibían biterapia con carbamazepina (CBZ) o fenitoína (DFH). En la Figura 2 se representan, mediante diagramas de caja, los valores de CL/F y $t_{1/2}$ obtenidos con algoritmos bayesianos en cada grupo de tratamiento.

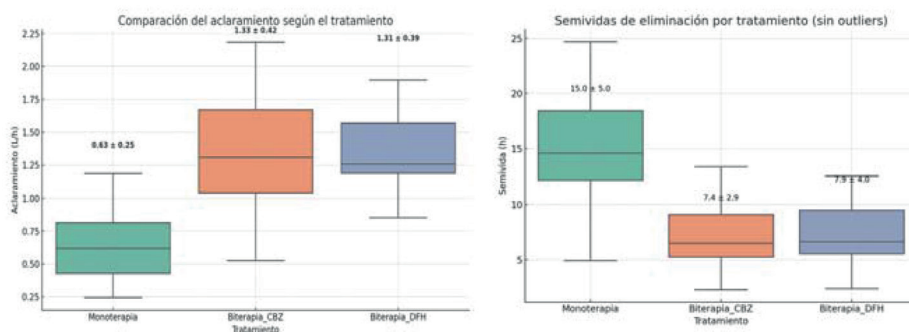


Figura 2. Valores medios del aclaramiento plasmático y semivida de eliminación de ácido valproico en pacientes tratados en monoterapia, y en biterapia con carbamazepina (CBZ) y fenitoína (DFH).

Los pacientes en monoterapia presentaron CL/F significativamente más bajos que los tratados en biterapia con CBZ o DFH, lo que confirma el efecto inductor de estos fármacos sobre el metabolismo de VPA descrito en la literatura. De forma coherente, la semivida de eliminación fue significativamente menor en los pacientes en biterapia que en los tratados en monoterapia.

Cuando se consideran todos los pacientes del estudio, CL/F y $t_{1/2}$ muestran una amplia dispersión, con coeficientes de variación superiores al 45-50 %, lo que pone de manifiesto una elevada variabilidad interindividual. Sin embargo, al estratificar la población estos coeficientes de variación descienden hasta valores en torno al 30-40 %, aunque persiste una variabilidad remanente clínicamente relevante. Esta variabilidad justifica la necesidad de la TDM para ajustar la dosificación de manera individualizada.

Finalmente, se desarrolló una aplicación que permite realizar simulaciones basadas en el modelo PopPK seleccionado en este estudio, estimando los parámetros PK “a priori” a partir de las covariables del modelo (peso, edad y tipo de tratamiento) y generando curvas concentración-tiempo para distintos regímenes de dosificación (Figura 3). “VpaOptim” permite visualizar tanto la curva media como el intervalo de predicción asociado a la variabilidad interindividual y residual,

lo que facilita la comparación de diferentes escenarios de dosificación y apoya la toma de decisiones clínicas orientadas a alcanzar niveles plasmáticos terapéuticos de VPA en distintos contextos de tratamiento.

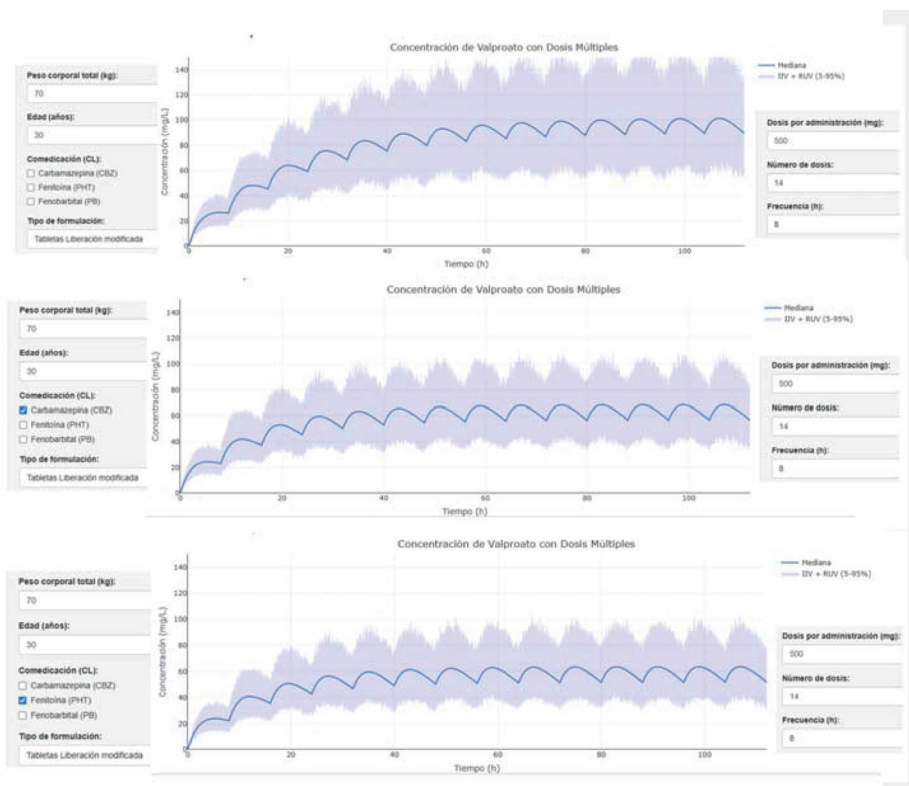


Figura 3. Curvas de concentración-tiempo generadas por “VpaOptim” en un paciente de 70 kg de peso y 30 años, en monoterapia, biterapia con carbamazepina y biterapia con fenitoína.

5. CONCLUSIONES

1. Se ha implementado un modelo farmacocinético poblacional (PopPK) para el ácido valproico (VPA) en el software en desarrollo WinPKS, que permite estimar los parámetros farmacocinéticos mediante un método “a priori” basado en información poblacional y algoritmos bayesianos que incorporan las concentraciones plasmáticas individuales del paciente.

El programa se ha utilizado en un grupo de pacientes monitorizados en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, con el objetivo de optimizar su pauta posológica.

2. Se han estimado los parámetros farmacocinéticos de VPA en todos los pacientes tratados con este fármaco, clasificados en régimen de monoterapia, biterapia con carbamazepina (CBZ) o biterapia con fenitoína (DFH). Los resultados confirman el efecto inductor de CBZ y DFH sobre la eliminación de VPA.
3. La predicción de concentraciones plasmáticas de VPA mediante algoritmos bayesianos reduce de forma significativa los errores de predicción entre concentraciones predichas y observadas, en comparación con el método “a priori”, lo que respalda su utilidad clínica en la individualización de tratamientos basados en TDM.
4. La elevada variabilidad interindividual de los parámetros estimados con métodos bayesianos, especialmente aclaramiento plasmático y semivida de eliminación, justifica la necesidad de monitorizar las concentraciones plasmáticas de VPA para adaptar la dosificación a las características farmacocinéticas de cada paciente.
5. Se ha desarrollado una aplicación, denominada “VpaOptim”, en R con interfaz Shiny e integración de herramientas de inteligencia artificial, en la que se ha implementado el modelo PopPK utilizado en este estudio. Esta aplicación permite, a partir de los parámetros farmacocinéticos estimados “a priori”, simular la evolución de las concentraciones plasmáticas medias de VPA, así como su variabilidad interindividual y residual, en distintos escenarios de dosificación.

6. BIBLIOGRAFÍA

- AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS) INTERNET. Madrid: AEMPS; 2000 actualizado octubre 2025; citado 28 ene 2025. Ficha técnica de Depakine 200 mg comprimidos gastroresistentes, 500 mg comprimidos gastroresistentes, 200 mg/mL solución oral. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/48827/fichatecnica_48827.html
- CRAWFORD P, CHADWICK D, MARTIN C, TJIA J. The interaction of phenytoin and sodium valproate. *Br J Clin Pharmacol*. 1983;15(5):661-5.
- GÖTTLICHER M, MINUCCI S, ZHU P, et al. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *EMBO J*. 2001;20(24):6969-78.
- GUGLER R, VON UNRUH GE. Pharmacokinetics of valproic acid after oral and intravenous administration. *Br J Clin Pharmacol*. 1978;5(6):481-6.

- MA X, YU C, WANG Y, et al. Untargeted metabolomics reveals metabolic perturbations and potential biomarkers associated with valproic acid-induced hepatotoxicity in children. *Front Pharmacol.* 2021;12:639895.
- PATSALOS PN, BERRY DJ, BOURGEOIS BFD, et al. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring. *Epilepsia.* 2008;49(7):1239-76.
- RAHMAN MM, NGUYEN T, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Front Pharmacol.* 2013;4:10.
- TEIXEIRA-DA-SILVA P, PÉREZ-BLANCO JS, SANTOS-BUELGA D, et al. Population pharmacokinetics of valproic acid in pediatric and adult Caucasian patients. *Pharmaceutics.* 2022;14(4):811.

Resúmenes de Conferencia

LA FARMACOVIGILANCIA: UN COMPROMISO COMPARTIDO ENTRE PROFESIONALES DE LA SALUD

Pharmacovigilance: a shared commitment among healthcare professionals

João José JOAQUIM 

Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Coimbra, Rua
5 de Outubro – Fala - São Martinho do Bispo - 3045-043 Coimbra, Portugal

* Correo-e: jjj@estesc.ipc.pt

Palabras clave: farmacovigilancia; reacciones adversas a medicamentos;
sistemas de notificación; seguridad del paciente.

RESUMEN

La farmacovigilancia es una herramienta fundamental para garantizar la seguridad de los medicamentos a lo largo de todo su ciclo de vida. Su objetivo principal es la identificación, evaluación y prevención de reacciones adversas a medicamentos, contribuyendo así a la toma de decisiones clínicas y regulatorias basadas en evidencia. A pesar de su relevancia, se estima que solo se notifica una fracción de las reacciones adversas a medicamentos, dando lugar al fenómeno conocido como “iceberg de la farmacovigilancia”.

Se destacaron casos históricos que impulsaron el desarrollo de los sistemas modernos de farmacovigilancia, como la tragedia de la talidomida, y se subrayó el papel crucial que desempeñan los profesionales de la salud como actores clave en la detección y notificación de reacciones adversas a medicamentos. Se discutieron ejemplos contemporáneos como la monitorización postcomercialización de las vacunas contra la COVID-19, que permitieron ajustes dinámicos en las recomendaciones de uso basándose en perfiles de seguridad reales.

Asimismo, se analizaron las principales barreras para la notificación: falta de conocimiento, carga de trabajo, dudas sobre la causalidad, temor a consecuencias legales y ausencia de retroalimentación. A partir de ello, se propusieron estrategias prácticas para mejorar la participación activa de los profesionales sanitarios en los sistemas de farmacovigilancia, incluyendo la formación continua, la simplificación de los mecanismos de reporte y el fomento de una cultura de seguridad centrada en el paciente.

El Sistema Español de Farmacovigilancia ha gestionado entre 2019 y 2023 una media anual de aproximadamente 42 000 notificaciones, alcanzando en 2023 un total de 42 333 casos de sospechas de RAM, de los cuales el 28,1% fueron graves. En 2024 se registraron 37 944 casos, con un aumento al 32,4% de gravedad, destacando que el 68,3% de estas notificaciones provinieron de médicos, seguido del 15,6% de farmacéuticos y el 9,4% de enfermería. Asimismo, se observó una tasa de notificación de 38-50 casos por cada 100 000 habitantes y un aumento en las reacciones desconocidas (12,5%) y graves-desconocidas (6,2%) en 2024, lo que revela la capacidad del sistema para generar señales de seguridad emergentes.

La promoción de una farmacovigilancia proactiva y colaborativa no solo mejora la seguridad terapéutica, sino que fortalece la confianza pública en los medicamentos y en el sistema sanitario en su conjunto.

BIBLIOGRAFÍA

- AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS). *Informe Anual del SEFV-H 2024*. Madrid: AEMPS; 2025.
- AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS). *Informe Anual del SEFV-H 2023*. Madrid: AEMPS; 2024.
- CHEEMA E, HASSEB A, KHAN T M, SUTCLIFFE P, SINGER D R. Barriers to reporting of adverse drug reactions: a cross-sectional study among community pharmacists in United Kingdom. *Pharm Pract (Granada)*. 2017;15(3):931.
- EDWARDS IR, ARONSON JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255-1259.
- MATOS C, RODRIGUES L, JOAQUIM J. Attitudes and opinions of Portuguese community pharmacy professionals towards patient reporting of adverse drug reactions and the pharmacovigilance system. *Drugs Ther Perspect*. 2017;33:188-194.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Reporting and learning systems for medication errors: the role of pharmacovigilance centres* [Internet]. Geneva: WHO; 2022
- WHO UPPSALA MONITORING CENTRE. *The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products* [Internet]. Uppsala: WHO-UMC; 2002.

MANEJO DE MEDICAMENTOS CITOTÓXICOS Y CONTROL DE CALIDAD: DIRECTRICES, RIESGOS DE CONTAMINACIÓN Y FORMACIÓN PROFESIONAL

Cytotoxic drug handling and quality control: guidelines, contamination risks, and professional training

Fernando MOREIRA 

Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico do Porto, Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072 Porto, Portugal

* Correo-e: ffm@ess.ipp.pt

Palabras clave: Fármacos citotóxicos; técnica aséptica; exposición ocupacional.

RESUMEN

El manejo de medicamentos citotóxicos exige altos estándares de calidad y seguridad debido a su estrecho margen terapéutico y al riesgo potencial tanto para pacientes como para profesionales. En este contexto, se identifican tres pilares fundamentales: la técnica aséptica, el control de calidad de la composición química y la minimización de la exposición ocupacional.

La técnica aséptica es esencial para prevenir infecciones en pacientes inmunocomprometidos. Sin embargo, los controles microbiológicos de los preparados citotóxicos son limitados, dado que los volúmenes finales no cumplen con los requisitos de la Farmacopea Europea para pruebas de esterilidad (1). La posible contaminación microbiológica no debe subestimarse, considerando su impacto clínico demostrado en otros preparados parenterales.

En cuanto a la composición química, la precisión en la dosificación es crítica. Se acepta un margen de error del 5 %, pero estudios han mostrado desviaciones superiores en un número significativo de preparados. Las causas incluyen errores de medición, características técnicas de los dispositivos utilizados (como jeringas y espigas) y la elección inadecuada de disolventes o diluyentes (2). Se ha demostrado que diferentes dispositivos de aspiración pueden afectar la concentración final del principio activo, comprometiendo así la eficacia y seguridad del tratamiento (3,4).

La exposición ocupacional a citotóxicos representa otro desafío importante. El uso de bombas elastoméricas se ha asociado con fugas, fallos técnicos y residuos en zonas de conexión. Aunque en algunas partes externas no se detectaron restos de 5-FU, sí se encontraron en componentes críticos como el catéter. Esto subraya la necesidad de utilizar correctamente los Equipos de Protección Individual (EPI) y de aplicar prácticas que limiten el tiempo de manipulación (5,6).

Finalmente, la formación de los profesionales de farmacia debe basarse en estándares claros y evaluaciones objetivas. Se propone implementar programas de formación estandarizados, acompañados de métodos accesibles y económicos para la verificación de competencias, incluyendo la prevención de derrames y la correcta manipulación de los medicamentos (7,8).

Este enfoque integral refuerza la importancia de la seguridad en todo el proceso de preparación y administración de citotóxicos, garantizando no solo la eficacia terapéutica, sino también la protección del personal sanitario.

REFERENCIAS

- ISOPP STANDARDS FOR THE SAFE HANDLING OF CYTOTOXICS. *J Oncol Pharm Pract.* abril de 2022;28(3_suppl):S1-126.
- CARREZ L, BOUCHOUD L, FLEURY-SOUVERAIN S, COMBESCURE C, FALASCHI L, SADEGHIPOUR F, et al. Reliability of chemotherapy preparation processes: Evaluating independent double-checking and computer-assisted gravimetric control. *J Oncol Pharm Pract.* marzo de 2017;23(2):83-92.
- CARVALHO S, CARDOSO A, FERREIRA D, DIAS DA SILVA D, MOREIRA F. Influence of Puncture Devices on the Accuracy of Cyclophosphamide Dosing for Chemotherapy Administration. *Pharmaceuticals (Basel).* 12 de junio de 2025;18(6):879.
- MOSS A, KANG S, MORBITZER KA, NGUYEN L, SHWIN M, ST. CYR D, et al. Evaluation of chemotherapy preparation processes: Volumetric method reliability and gravimetric method utility within 5 US hospitals. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 15 de febrero de 2022;79(4):230-8.
- CARDOSO A, JESUS Â, BARREIROS L, CARVALHO D, SÁ MDA, CARVALHO S, et al. Safe-guarding Patients, Relatives, and Nurses: A Screening Approach for Detecting 5-FU Residues on Elastomeric Infusion Pumps Using HPLC-DAD. *Toxics.* 21 de mayo de 2025;13(5):416.

- CAMPOS D, SILVA I, REGO M, CORREIA P, MOREIRA F. Characterization of education, technical practices and attitudes of Portuguese pharmacy technicians towards manipulation of cytotoxic drugs. *J Oncol Pharm Pract.* julio de 2024;30(5):893-901.
- MOREIRA F, JESUS Â, PINHO C, SANTOS M, SERDOURA M, CRUZ A. Ensuring safety in cytotoxic drug preparation: A systematic review of guidelines addressing education for pharmacy professionals. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2025;65(3):102352.
- ALI N, CARMO H, ROBALO R, ROCHA L, FERNANDES C, MOREIRA F. A simple and inexpensive method to monitor and minimize exposure from manipulation of cytotoxic drugs. *J Oncol Pharm Pract.* marzo de 2024;30(2):257-62.

USO DE *MACHINE LEARNING* PARA IDENTIFICAR NUEVOS FÁRMACOS Y NUTRACÉUTICOS CON POTENCIAL CONTRA LAS EPILEPSIAS

Using machine learning to identify new drugs and nutraceuticals with potential against epilepsy

Alan TALEVI 

Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB), Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Blvd. 120 1489, B1904 La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

* Correo-e: atalevi@biol.unlp.edu.ar

Palabras clave: aprendizaje automático; epilepsia; inteligencia artificial; machine learning; nutracéuticos; tamizado virtual.

El proceso de descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos suele comenzar con la identificación de un núcleo químico activo (en inglés, *active scaffold*), es decir, un núcleo químico que posea la actividad farmacológica de interés. El hallazgo de tales núcleos químicos puede proceder de distintas maneras: por serendipia, mediante aportes de la etnofarmacología, mediante diseño *de novo* a partir de la estructura del blanco farmacológico de interés, o mediante cribado sistemático masivo de quimiotecas (ya sea través del cribado farmacológico de alto rendimiento, *high-throughput screening*, o recurriendo a su versión *in silico*: *virtual screening*). En este último caso, se utilizan modelos o algoritmos computacionales para cribar, con alta eficiencia, grandes quimiotecas o bases de datos químicas, y seleccionar qué compuestos podrían tener el perfil farmacológico deseado. Subsecuentemente, los llamados *hits in silico* (compuestos seleccionados por los modelos computacionales) se enviarán a validación experimental *in vitro*.

Ocasionalmente, el cribado *in silico* puede ser utilizado para guiar el reposicionamiento terapéutico (*drug repurposing*), es decir, la búsqueda de nuevos usos médicos de fármacos ya conocidos o, cuando se enfoca en componentes alimentarios, la búsqueda de nutraceuticos.

En la conferencia, se presentaron dos ejemplos de *virtual screening* aplicando aproximaciones híbridas de *machine learning* basadas en métodos supervisados y no supervisados, y en aproximaciones basadas en la estructura. En el primer ejemplo, se discutió la búsqueda de compuestos *multi-target* que modularan, simultáneamente, canales de sodio dependientes de voltaje (un blanco farmacológico clásico para medicamentos anticonvulsivos) y el receptor de potencial transitorio vaniloide, tipo 1 (un canal catiónico menos específico, propuesto más recientemente como blanco farmacológico para el tratamiento de las epilepsias). Se seleccionaron mediante *virtual screening* tres compuestos reposicionados, montelukast, cinarizina y novobiocina, que corroboraron la actividad predicha tanto *in vitro*, en modelos de *patch clamp*, como *in vivo*, en modelos de crisis epiléptica aguda y en el modelo GASH/Sal (Llanos et al. 2022; Llanos et al. 2023). En el segundo ejemplo, se describió el uso de *virtual screening* para identificar ácidos grasos y derivados de ácidos grasos con acción anticonvulsiva basada en bloqueo de canales de sodio y canales de calcio dependientes de voltaje (Barrionuevo et al. 2024). En ambos casos, los métodos computacionales empleados demostraron muy alta capacidad predictiva.

BIBLIOGRAFÍA

- BARRIONUEVO EM, PERALTA E, MANZUR DE NARDI A, MONAT J, FALLICO MJ, LLANOS MA et al. In silico screening identification of fatty acids and fatty acid derivatives with antiseizure activity: In vitro and in vivo validation. *Pharmaceutics*. 2024;16(8):996.
- LLANOS MA, ENRIQUE N, SBARAGLINI ML, GAROFALO FM, TALEVI A, GAVERNET L et al. Structure-based virtual screening identifies novobiocin, montelukast, and cinnarizine as trpv1 modulators with anticonvulsant activity in vivo. *J Chem Inf Model*. 2022;62(12):3008-3022.
- LLANOS MA, ENRIQUE N, ESTEBAN-LÓPEZ V, SCIOLI-MONTOTO S, SÁNCHEZ-BENITO D, RUIZ ME et al. A combined ligand- and structure-based virtual screening to identify novel NaV1.2 blockers: In vitro patch clamp validation and in vivo anticonvulsant activity. *J Chem Inf Model*. 2023;63(22):7083-7096.

NORMAS DE PRESENTACIÓN DE ORIGINALES

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 10 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

Sofía GARZÓN; María Paz VALVERDE, <i>Atención farmacéutica al paciente con cáncer de pulmón no microcítico en tratamiento con osimertinib</i>	7-15
Javier IGLESIAS COLINO; David GARCÍA GONZÁLEZ; Miriam FLORES FERNÁNDEZ; Pilar GONZÁLEZ PÉREZ, Miguel GARCÍA SANZ, Alejandro SANZ RUIZ, Juan José ORTIZ DE URBINA GONZÁLEZ, <i>Monitorización de concentraciones séricas de abiraterona</i>	17-27
Nuria JIMÉNEZ CARABALLO; Estephany TAPIA-VELOZ; Mónica GOZALBO MONFORT; Pedro FERNÁNDEZ-SOTO, <i>Técnica LAMP para la detección de Amphimerus sp.: un estudio en zonas urbanas de Ecuador</i>	29-39
Mercedes LUCAS COLOMBO; María José DE JESÚS VALLE; Cristina MADERUELO MARTÍN, <i>Optimización y caracterización de un sistema multiparticular de metronidazol</i>	41-50
Inés PRIETO; M. ^a Belén VICENTE; M. ^a Carmen VIEIRA, <i>Caracterización epidemiológica y detección de patógenos en garrapatas humanas en la provincia de Salamanca</i>	51-59
Ana VAN WEVERWIJK GARCÍA; Paulo TEIXEIRA DA SILVA; María José GARCÍA SÁNCHEZ, <i>Evaluación de un modelo farmacocinético poblacional de ácido valproico: aplicación a casos clínicos</i>	61-70

RESÚMENES DE CONFERENCIA

João José JOAQUIM, <i>La farmacovigilancia: un compromiso compartido entre profesionales de la salud</i>	73-74
Fernando MOREIRA, <i>Manejo de medicamentos citotóxicos y control de calidad: directrices, riesgos de contaminación y formación profesional</i>	75-77
Alan TALEVI, <i>Uso de machine learning para identificar nuevos fármacos y nutracéuticos con potencial contra las epilepsias</i>	79-80