

E-ISSN 2340-9894 · EDITA: FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

Ars Pharmaceutica

Vol. 57(1) · Enero-Marzo 2016

E-ISSN 2340-9894

Ars Pharmaceutica es una revista científica de carácter multidisciplinar, en el ámbito de las Ciencias Farmacéuticas en su sentido más amplio, con especial énfasis en la Tecnología y Química Farmacéutica, Farmacología, y Atención Farmacéutica. Ha sido pionera en España en estas disciplinas, editada por la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada desde 1960 de manera ininterrumpida. Durante este tiempo se ha ido adaptando a la evolución de la mayoría de las revistas científicas, en la que se ha pasado de su publicación en papel a convertirla en una revista electrónica de libre acceso. Esto ha supuesto una mayor accesibilidad de investigadores de todos los países a la publicación, lo que se ha podido comprobar por el número de visitas recibidas en la web, y un interés por publicar sus trabajos en ella. El hecho de aceptar trabajos en español o inglés indistintamente, también ha contribuido a aumentar el número de originales recibidos en la última década.

Actualmente se encuentra indexada en las siguientes bases de datos/directorios/repositorios:

Dialnet, e- revistas, ERIH PLUS, Google Académico, ISOC (CSIC); International Pharmaceutical Abstract (IPA); Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECs), Latindex, SJR. SciELO, SCImago Journal & Country Rank, Scopus, ...y es nuestra intención aumentar su presencia en otras bases.

Se han establecido de forma clara las distintas categorías de trabajos que se pueden publicar. Para agilizar el envío de originales a través de la web se ha desarrollado un sistema electrónico de envío. Se han habilitado recursos humanos y económicos, que nos permiten ofrecer la revista en formato electrónico y de forma gratuita a todos los científicos y profesionales interesados.

Los informes dados por SCImago Journal & Country Rank en el año 2013, sitúan a nuestra revista dentro del campo de las ciencias farmacéuticas en la posición 90/211, con un índice H de 12 y un SJR de 0,119. En el ámbito de las revistas españolas es la cuarta.

En este año 2015, Ars Pharmaceutica ha entrado a formar parte de las Scientific Electronic Library online (SciELO) poniéndola a disposición de los organismos de investigación públicos y privados, sociedades científicas y profesionales. Por ello desde aquí; invitamos a todos los autores a enviar sus aportaciones a las distintas secciones de la revista.

Director

F. Martínez-Martínez. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.

Directora Ejecutiva

M. J. Faus. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.

Editora

M. D. Ruiz-López. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.

Consejo de Redacción

Artacho R (Nutrición y Bromatología, Univ. de Granada, España).
Benrimoj C (Pharmacy Practice. Universidad Tecnología Sydney. Australia).
Calleja MA. (Farmacia Hospitalaria. Hospital Virgen de las Nieves. Granada, España).
Culebras J (Real Academia de Medicina y Cirugía Valladolid. Univ. de León, España).
de Haro T (Análisis Clínico. Hosp. Clínico San Cecilio. Granada, España).
Fernández-Llimós F. (Farmacia Social. Univ. de Lisboa, Portugal).
Gastelurrutia MA. (Farmacia Comunitaria. San Sebastian, España).
Mariño E. (Unidad Farmacia Clínica. Univ. de Barcelona, España).
Moreno L. (Farmacología. Univ. CEU Cardenal Herrera. Valencia, España).
Perez de la Cruz A (Nutrición Clínica. Hosp. Virgen de las Nieves. Granada, España).
Quiñes J (Fisiología, Univ. de Granada. Granada, España).
Quintero B (Fisicoquímica. Univ. de Granada. Granada, España).
Rabasco A. (F y Tecnología Farmacéutica. Univ. de Sevilla, España).
Ruiz Martínez A (F y Tecnología Farmacéutica. Univ. de Granada. Granada, España).
Sabater D (Pharmacy Practice. Univ. Tecnología Sydney. Australia).
Valero Sanz J (Salud Pública e Historia de la Ciencia. Univ. Miguel Hernández. Elche, España).
Veiga de Cabo J (Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Inst. de Salud Carlos III. Madrid, España).

Toda la información sobre la revista en

More info about the journal available on

<http://farmacia.ugr.es/ars>

Contacto de la Redacción

Editorial Office Contact Info

Ars Pharmaceutica.
Facultad de Farmacia.
Universidad de Granada.
Campus de Cartuja s/n.
18071 -Granada. España
email: ars@ugr.es

Edita

Scientific Editor

Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada.

Publica

Publisher

Editorial Universidad de Granada
Antiguo Colegio Máximo.
Campus Universitario de Cartuja.
18071 - Granada
España | Spain

Editada bajo licencia CC Reconocimiento-NoComercial 3.0 Unported.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/legalcode>

Artículos de revisión / Review Articles

-
- 5-10 M^a JOSÉ DÍAZ GUTIÉRREZ
Cuidados del cordón umbilical en el recién nacido: revisión de la evidencia científica.
Umbilical Cord Care Procedures in the Newborn: A Systematic Review.
- 11-22 EDUARDO FORJÁN LOZANO · MANUEL M. GARCÍA ORDIALES · ÁNGEL PIÑERO MAZA · MARTA FORJÁN DELGADO · ROCÍO CARRASCO ZALVIDE
Aspectos a considerar en una actualización de la normativa nacional en materia de legionelosis.
Considerations on Updating the Spanish Legislation on Legionellosis.
- 23-26 LAURA SANZ CEBALLOS · SALVADOR MANUEL GÓMEZ LÓPEZ · PATRICIA MARÍA PUGA GUIL
Control en la gestión de las Unidades de Radiofarmacia Hospitalarias: Revisión de las variables a considerar en el uso de Cuadros de Mando Integrales.
Management control in Radiopharmacy Hospital Units: Review of the variables to consider using Balanced Scorecards In.

Artículos originales / Original Articles

-
- 27-35 M^a DEL PILAR GARCÍA-CORVILLO
Nanopartículas poliméricas de administración intranasal para la liberación de activos en el sistema nervioso central.
Polymeric Nanoparticles for Drug Delivery to the Central Nervous System Via Nasal Route.
- 37-41 REYES ARTACHO MARTÍN-LAGOS · JOAQUÍN MUROS MOLINA · ANA ISABEL RODRÍGUEZ-REJÓN · EDUARDO GUERRA HERNÁNDEZ · AMALIA GONZÁLEZ JIMÉNEZ · BELÉN GARCÍA-VILLANOVA · MARINA VILLALÓN MIR · HERMINIA LÓPEZ GARCÍA DE LA SERRANA · MARIA DOLORES RUIZ-LÓPEZ
Evaluación de Nutrire®: una herramienta on-line para realizar estudios de evaluación del estado nutricional.
Evaluation of Nutrire®: An On-Line Tool for Carrying Out Evaluation Studies to Assess Nutritional Status.

Cuidados del cordón umbilical en el recién nacido: revisión de la evidencia científica

Umbilical Cord Care Procedures in the Newborn: A Systematic Review

M^a José Díaz Gutiérrez

Farmacéutica comunitaria en Getxo (Vizcaya)

Artículo de revisión Review Article

Correspondencia Correspondence

M^a José Díaz Gutiérrez
Baías 7, 1^o izda. Llodio (Alava)
marijo72@euskalnet.n

Conflicto de interés Competing interest

La autora declara que no existe conflicto de interés.

Received: 22.11.2015
Accepted: 26.12.2015

RESUMEN

Objetivos: En este trabajo se realiza una revisión de la evidencia científica sobre las pautas de cuidado de la herida umbilical del recién nacido recomendadas en la actualidad con el objetivo de determinar cuál es el mejor cuidado posible.

Metodología: En mayo de 2015 se realizó una revisión, siguiendo los criterios PRISMA, de la literatura científica que se completó con una revisión manual. La herramienta utilizada para la evaluación de los trabajos seleccionados fueron las «Fichas de Lectura Crítica» de OSTEBA del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Gobierno Vasco.

Resultados: Incluimos en la revisión 9 artículos, de los cuales 5 son revisiones previas y 4 ensayos clínicos aleatorizados y controlados. La mayoría de los trabajos comparan la utilización de un antiséptico para la cura del ombligo (generalmente clorhexidina) frente al cuidado seco de la herida.

Conclusiones: De acuerdo a la evidencia científica resumida en esta revisión sobre las recomendaciones para la cura del ombligo del recién nacido el método a recomendar será diferente según el país en el que nos encontremos ya sea desarrollado o en vías de desarrollo.

Palabras Clave: Recién nacido; cordón umbilical; antiséptico.

ABSTRACT

Objectives: This paper presents a review of the scientific evidence about the recommended care for newborn umbilical wound in order to establish the best care possible.

Methodology: The search was conducted in May 2015, following the PRISMA criteria of scientific literature searches and completed with a manual review. We used the tool «Critical Reading Sheets» of OSTEBA Service for Health Technology Assessment of the Basque Government for the scientific evaluation of the selected works.

Results: We included 9 articles in this review: 5 of them were previous revisions and 4 randomized controlled clinical trials. Most of them compared the use of an antiseptic (mainly chlorhexidine) versus dry care.

Conclusions: Accordingly to the scientific evidence summarized in this manuscript about the care of newborn's umbilical cord, the method to recommend will differ depending on whether we are in a developed country or in a developing one.

Keywords: Infant/newborn; umbilical cord; anti-infective agent

INTRODUCCION

La onfalitis o infección de la herida o cicatriz umbilical, es una complicación postnatal que ocurre en una proporción menor al 1% en países desarrollados y entre el 2-3% en países en vías de desarrollo¹. Suele presentarse con eritema umbilical, edema, secreción maloliente y supone una complicación grave ya que debido a la alta permeabilidad que presentan los vasos sanguíneos de la zona umbilical, es frecuente que se convierta en una sepsis. Además, resulta sencilla la contaminación microbiana de la zona debido a la presencia de orina y/o heces en el pañal del bebé. Normalmente suele estar provocada por un solo microorganismo y responde bastante bien al tratamiento antibiótico¹.

El mejor abordaje para prevenir la onfalitis se basa en el correcto cuidado de la herida los días posteriores al nacimiento. Esta práctica resulta relativamente sencilla y tienen gran relevancia en la prevención de la infección umbilical. Por ello, es importante explicar con detalle a la familia del recién nacido (RN), cómo debe de cuidar la zona durante este tiempo. En la actualidad existen varios procedimientos para realizar dicha higiene de la herida, como son la aplicación de antisépticos tópicos, el uso de antibióticos tópicos o el cuidado seco de la herida, pero no parece que exista consenso sobre cuál de ellos utilizar². La clorhexidina es uno de los antisépticos que ha sido más ampliamente utilizado con este fin y ha demostrado reducir significativamente el riesgo de que la herida umbilical se infecte³. Otro antiséptico que se ha utilizado bastante para este procedimiento es el alcohol de 70°. Otro método de cura bastante respaldado en la actualidad es el de la «cura seca», consistente en bañar al bebé y mantener limpio y seco el cordón umbilical y mantener el pañal plegado hacia abajo bajo el muñón umbilical para no irritar.

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión de los datos disponibles a fecha actual para resumir las pautas de cuidado de la herida umbilical del recién nacido recomendadas a fin de extraer resultados concluyentes que nos ayuden a decidir cuál es el mejor cuidado posible.

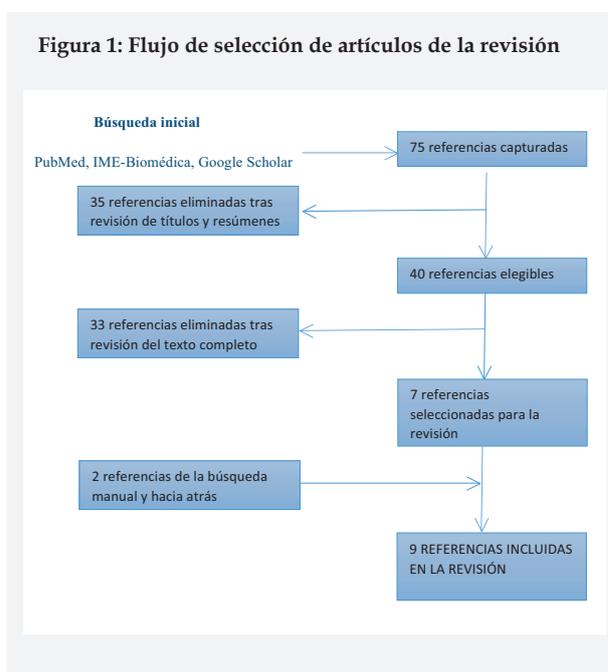
METODOLOGÍA

El presente trabajo consiste en una revisión de la literatura científica en relación a los cuidados postnatales del ombligo del recién nacido y se realizó siguiendo los criterios PRISMA para la elaboración de este tipo de revisiones⁴. La búsqueda bibliográfica fue realizada en mayo 2015, a fin de recopilar los trabajos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos publicados en los últimos 10 años
- En castellano, inglés o francés

- Realizados en humanos
- Que estudiaran prospectivamente métodos de cuidados del ombligo en el RN o comparación entre distintos métodos.

La búsqueda fue realizada a través de PubMed, IME-Biomédica y Google Scholar utilizando los siguientes descriptores: «umbilicus», «infant/newborn» y «anti-infective agents» como términos MESH en PubMed y «recién nacido», «cordón umbilical», «cuidados» y «antiinfecciosos» en IME-Biomédica y Google Scholar. El flujo de selección de artículos se presenta en la figura 1. Además, la búsqueda se completó con una revisión manual y de referencias cruzadas de los artículos seleccionados.



Para la selección de trabajos a incluir en la revisión, las referencias recuperadas fueron evaluadas independientemente por 2 evaluadores, y en caso de discrepancia con algún artículo se reunían para aclarar aspectos y decidir la inclusión o no del artículo en la revisión. Para la extracción de la información de cada trabajo, los evaluadores utilizaron la herramienta online «Fichas de Lectura Crítica» de OSTEBA⁵ del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Gobierno Vasco.

RESULTADOS

La búsqueda inicial en las bases de datos proporcionó un total de 75 referencias de las cuales eliminamos 35 tras la lectura inicial del título y resumen de los trabajos. De las 40 restantes, procedimos a la lectura del texto completo para evaluar su adecuación a los objetivos de esta revisión. De estos 40 trabajos seleccionamos 7 para formar parte de la

revisión, a los que añadimos 2 más hallados en la búsqueda manual y hacia atrás realizada a continuación. Finalmente la presente revisión resume la evidencia científica de 9 trabajos de investigación publicados previamente. De ellos 5 eran revisiones previas y 4 ensayos clínicos aleatorizados y controlados.

En la tabla 1 presentamos un resumen de las características de cada uno de los artículos incluidos en la revisión. De los 4 ensayos aleatorizados incluidos en esta revisión hay dos que fueron llevados a cabo en la India y 2 en Europa (España y Alemania).

Los dos estudios realizados en la India pertenecen al mismo grupo de investigación, y pueden considerarse como resultado de la misma investigación. En esta línea de investigación los autores comparan la efectividad de la cura seca del cordón umbilical frente a la aplicación de clorhexidina como antiséptico tópico en una muestra de 140 recién nacidos en una unidad de cuidados intensivos neonatales. Como resultado de su trabajo, encuentran que la aplicación de clorhexidina reduce el riesgo de infecciones y de complicación por sepsis en estos neonatos en países en un país en vías de desarrollo y en el contexto de los cuidados intensivos.

En el trabajo realizado por Kapellen y cols.⁸ en Alemania se evalúa la aplicación de un polvo de clorhexidina (1%) frente a la cura seca en un grupo de 669 neonatos sanos, durante su estancia en el hospital y hasta 3 días después del alta hospitalaria. El estado de la cicatriz umbilical fue evaluado a diario. Evaluaron tanto el tiempo que transcurrió en ambos grupos hasta la caída del muñón como la aparición de complicaciones relacionadas con la cicatriz umbilical. Los autores reportan una reducción en la aparición de efectos adversos en el grupo de bebés tratados con clorhexidina frente al grupo de cura seca. Además la satisfacción y tranquilidad general de los padres es mayor en el grupo que fue tratado con el antiséptico.

Por su parte Martín-Temprano y cols.⁹ realizaron un ensayo aleatorizado con grupo control en una muestra de 76 recién nacidos en un centro de salud de España. A los bebés asignados al grupo de intervención se les realizó una cura con solución de clorhexidina al 1% junto con alcohol de 70° mientras que el grupo control recibió únicamente cuidados con alcohol de 70°. Los niños fueron aleatorizados en proporción 1:1 a cada grupo. En este caso el estudio comenzaba a realizarse una vez que se había caído el muñón umbilical del bebé. Comprobaron que la asociación de clorhexidina 1% con alcohol 70° en los cuidados del cordón umbilical reduce las complicaciones en la cicatrización del mismo frente al uso exclusivo de clorhexidina.

La revisión realizada por Peinado y cols.¹⁰, incluye 16 estudios en los que se compara la intervención de cura seca frente a otro tipo de intervenciones. En concreto la autora agrupa las intervenciones revisadas en 3 grupos: 1) cura seca frente a alcohol de 70°, 2) cura seca frente a clorhexidina 4% y 3) cura seca frente a povidona yodada y frente a la aplicación de la propia leche materna en la cicatriz umbilical. Dicha revisión concluye que en países desarrollados la cura seca es un método válido para el cuidado del cordón umbilical del recién nacido que además reduce el tiempo necesario para la caída del cordón. Por el contrario en países en desarrollo resulta más eficaz la utilización de antisépticos como la clorhexidina.

Resultados similares a estos son los planteados por Imdad y cols.¹¹ en su revisión recientemente publicada. La revisión incluye 12 estudios con un total de 69338 recién nacidos evaluados. Se resumen los hallazgos comparando el uso de antisépticos en el cuidado del cordón frente a antibióticos tópicos o frente a cura seca, tanto en países en desarrollo como en países desarrollados. Dicho trabajo concluye que la aplicación de clorhexidina resulta de utilidad para reducir el riesgo de infecciones en países en desarrollo. A pesar de que este tipo de cura parece prolongar el tiempo de caída del cordón, este hecho no entraña mayor riesgo de infecciones ni de mayor tasa de mortalidad.

Por su parte Sanchez-Luna y cols.¹² realizan una revisión de 21 trabajos sobre el tema con un total de casi 9000 neonatos evaluados. Los autores recomiendan el uso de antisépticos como la clorhexidina en aquellas situaciones en las que la higiene se vea comprometida. En cualquier caso, debe de realizarse un cuidadoso lavado previo de las manos del cuidador antes de manipular la herida umbilical. En países desarrollados la antisepsia no parece ofrecer ventajas frente a la cura seca, pero si que proporciona mayor tranquilidad a los padres. El antiséptico de elección sería la clorhexidina al 4% cuyo uso aumentaría ligeramente el tiempo de caída del cordón pero de un modo no significativo.

Recientemente ha sido publicada una revisión Cochrane por Shina y cols.¹³ que encuentra que se produce una clara reducción del riesgo de desarrollar onfalitis gracias al uso de clorhexidina, pero no queda claro si la clorhexidina reduce o no el riesgo general de mortalidad infantil.

La revisión de Zupan y cols.¹⁴ se centra únicamente en países en desarrollo y llega a la conclusión de que la aplicación de antisépticos no ofrece claras ventajas respecto a la cura seca y que además retrasa el tiempo medio de caída del cordón umbilical.

Tabla 1: Resumen de la evidencia de los artículos incluidos en la revisión

Tipo de estudio	Referencia	País	Periodo de seguimiento	Participantes	Procedimientos evaluados	Resultados
Ensayo controlado aleatorizado	Gathwala G. y cols 2013 ⁶	India	2010-2011	140	Clorhexidina vs cura seca en unidad de cuidados intensivos neonatal	La cura con clorhexidina puede prevenir sepsis en la unidad de cuidados intensivos en neonatos En el grupo tratado con clorhexidina el tiempo de desprendimiento del cordón es menor (2-3 días)
Ensayo controlado aleatorizado	Sharma D. y cols, 2014 ⁷	India	2010-2011	140	Clorhexidina vs cura seca	La aplicación de clorhexidina en el entorno analizado es mejor que la cura seca en la prevención de riesgos asociados a las infecciones del cordón umbilical
Ensayo controlado aleatorizado	Kapellen T. y cols, 2009 ⁸	Alemania	2003-2005	669	Clorhexidina vs cura seca	La cura con clorhexidina reduce los riesgos de efectos adversos frente a la cura seca La satisfacción sentida por los progenitores es mayor en el grupo tratado con antiséptico.
Ensayo controlado aleatorizado	Martin Temprano M. y cols, 2010 ⁹	España	2010	76	Aplicación de alcohol de 70 junto a clorhexidina	La asociación de clorhexidina y alcohol de 70 en la cura del cordón reduce las complicaciones de la cicatrización del mismo evitando la necesidad de otras acciones como su cauterización
Revisión	Peinado R. 2014 ¹⁰	n.e.	2000-2014	n.e.	Cura seca vs alcohol 70° Cura seca vs clorhexidina 4% Cura seca vs povidona vs leche materna	Países desarrollados: En éstos la cura seca es admisible Países en vías de desarrollo: Es más eficaz la aplicación de agentes como la clorhexidina en la cura del cordón. La cura seca permite un menor tiempo de caída del muñón.
Revisión	Imdad A. y cols, 2015 ¹¹	Países en desarrollo y países en vías de desarrollo	1982-2012	69338	Antisépticos vs cura seca. Antisépticos vs antibiótico tópico. Antisépticos en una o varias aplicaciones	La aplicación de clorhexidina reduce el riesgo de infecciones y complicaciones en el neonato en países en vía de desarrollo. Aun cuando el tiempo de caída del cordón puede verse aumentado, esto no entraña riesgos de infecciones o mayor mortalidad.
Revisión	Sánchez-Luna M., y cols 2009 ¹²	n.e.	n.e.	8959 en 21 estudios revisados	Antisépticos Antibióticos Cura seca	Higiene adecuada de manos en la manipulación del cordón. Antisepsia no aporta ventaja sanitaria pero sí tranquilidad a los padres. Siendo despreciable el mayor tiempo de caída del cordón El antiséptico de elección sería la clorhexidina al 4%. En aquellos lugares donde la higiene es un factor de riesgo.
Revisión	Sinha A. y cols, 2015 ¹³	n.e.	2015	Revisión de 12 estudios	Clorhexidina vs cura seca y lavados vaginales con Clorhexidina	Incertidumbre respecto a la influencia del uso de clorhexidina en la mortalidad neonatal Clara reducción de riesgo de onfalitis gracias al uso de clorhexidina No aparente influencia sobre el riesgo de infección neonatal tras el lavado vaginal con clorhexidina
Revisión	Zupan J. y cols, 2013 ¹⁴	n.e.	2013	21 estudios en países en desarrollo	Cura seca vs aplicación antisépticos	No saca conclusiones claras sobre la mejor forma de tratar el cordón en los recién nacidos en situaciones de higiene adecuada (países desarrollados). La cura seca permite menor tiempo de caída del cordón.

n.e.: no especificado

DISCUSION

En la presente revisión hemos encontrado evidencia consistente en relación a las recomendaciones a realizar para curar el ombligo de un recién nacido. Las principales diferencias en cuanto al método a utilizar se basan en la zona geográfica en la que nos encontremos.

En el caso de los países en desarrollo, según los estudios revisados, parece más seguro aplicar un antiséptico al bebé, preferiblemente clorhexidina. Hay que destacar que en los RN incluidos en el estudio realizado en India, se trataba de RN ingresados en la unidad de vigilancia intensiva por lo que presumiblemente se encontrarían en cierta medida inmunocomprometidos lo que explicaría en cierta medida la ventaja de administrar un antiséptico. Además en dicho estudio se excluyeron a los neonatos que iban a ser dados de alta en las siguientes 24 horas, lo que significa que excluyen a aquellos bebés que se encontraban mejor de salud en general. Limitaciones del estudio a parte, sí que parece evidente que la aplicación de clorhexidina reduce los riesgos asociados a la onfalitis en la cura de la herida umbilical en países en desarrollo. Por otra parte, es cierto que el uso de antisépticos retrasa el tiempo de caída del cordón hasta casi 2 días más, lo cual no parece ser relevante. Además, la demora en la caída del cordón también se ha comprobado que puede verse afectada por la forma de bañar al bebé¹⁵.

Por el contrario en países desarrollados las condiciones higiénicas favorables hacen que sea menor la probabilidad de que se infecte la herida umbilical, por lo que una correcta cura seca de la misma es el método más adecuado, ya que además no prolongamos el tiempo necesario para que se caiga el muñón. A pesar de que el uso de antisépticos no aporta ventajas sanitarias sí que aporta tranquilidad a los padres.

CONCLUSIONES

A la vista de los resultados de los estudios revisados cabe concluir que:

- En países en vía de desarrollo la aplicación de soluciones de clorhexidina al 4% aporta un beneficio extra en la cura del cordón umbilical ya que reduce el riesgo de infecciones y complicaciones en el neonato a pesar de observar un aumento del tiempo de caída del muñón, circunstancia que no hace aumentar otros riesgos.
- Las soluciones de clorhexidina se presentan como la primera opción entre los antisépticos a seleccionar por los beneficios aportados entre otros en cuanto a tiempos de caída de muñón.
- En los países desarrollados donde las condiciones higiénicas son adecuadas, la cura seca es perfectamente válida y en este caso el tiempo de caída del muñón parece verse reducida hasta tres días.

- En cualquier caso a los progenitores, el hecho de utilizar un antiséptico les proporciona una mayor satisfacción psicológica.

REFERENCIAS

1. Fraser N, Davies BW, Cusack J. Neonatal omphalitis: a review of its serious complications. *Acta Paediatr Oslo Nor* 2006;199:519-22.
2. Ponnusamy V, Venkatesh V, Clarke P. Skin antisepsis in the neonate: what should we use? *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27: 244-50
3. Imdad A, Mullany LC, Baqui AH, Arifeen SE, Tielsch JM, Khatry SK, Shah R, Cousens S, Black RE, Bhutta ZA. The effect of umbilical cord cleansing with chlorhexidine on omphalitis and neonatal mortality in community settings in developing countries: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2013; 13 Suppl 3: S15
4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D. G. & PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62: 1006-12
5. OSTEBA, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Departamento de Salud, Gobierno Vasco, España. Fichas de Lectura Crítica. Plataforma Web 2.0. Disponible en: <http://www.lecturacritica.com/es/>
6. Gathwala G, Sharma D, Bhakhri B, Kiran. Effect of topical application of chlorhexidine for umbilical cord care in comparison with conventional dry cord care on the risk of neonatal sepsis: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr*. 2013; 59: 209-13
7. Sharma D, Gathwala G. Impact of chlorhexidine cleansing of the umbilical cord on cord separation time and neonatal mortality in comparison to dry cord care - a nursery-based randomized controlled trial. *J Matern.-Fetal Neonatal Med*. 2014; 27: 1262-65
8. Kapellen TM, Gebauer C.M, Brosteanu O, Labitzke B, Vogtmann C, Kiess W. Higher rate of cord-related adverse events in neonates with dry umbilical cord care compared to chlorhexidine powder. Results of a randomized controlled study to compare efficacy and safety of chlorhexidine powder versus dry care in umbilical cord care of the newborn. *Neonatology*. 2009;96: 13-18
9. Temprano MM, García C F. Mejora en el cuidado del cordón umbilical del recién nacido. *Revista Enfermería CyL*. 2011;2: 15-18
10. Peinado-Jaén R. Cuidados del Cordón Umbilical: Revisión de la evidencia. (2014). Disponible en: <http://tauja.ujaen.es/handle/10953.1/1349>
11. Imdad A¹, Bautista RM, Senen KA, Uy ME, Mantaring JB 3rd, Bhutta ZA. Umbilical cord antiseptics for preventing sepsis

- and death among newborns. *Cochrane Database Syst.* 2013; Rev.5, CD008635
12. Sánchez Luna M, Pallás Alonso CR, Botet Mussons F, Echániz Urcelay I, Castro Conde JR, Narbona E. Recomendaciones para el cuidado y atención del recién nacido sano en el parto y en las primeras horas después del nacimiento. *An. Pediatría.* 2009;71:349–361
 13. Sinha ., Sazawal S, Pradhan A, Ramji S, Opiyo N. Chlorhexidine skin or cord care for prevention of mortality and infections in neonates. *Cochrane Database Syst.* 2015; Rev 3, CD007835
 14. Zupan J, Garner P, Omari AAA. Topical umbilical cord care at birth (Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (2013). Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001057.pub2/pdf>
 15. Ayyildiz T, Kulakci H, Niyazi Ayoglu F, Kalinci N, Veren F. The effects of two bathing methods on the time of separation of umbilical cord in term babies in Turkey. *Iran. Red Crescent Med. J.* 2015;17

Aspectos a considerar en una actualización de la normativa nacional en materia de legionelosis

Considerations on Updating the Spanish Legislation on Legionellosis

Eduardo Forján Lozano¹ · Manuel M. García Ordiales¹ · Ángel Piñero Maza¹ · Marta Forján Delgado Rocío Carrasco Zalvide¹

¹. Unidad de Protección de la Salud. Distrito Sanitario Huelva-Costa. Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales. Junta de Andalucía.

Artículo de revisión Review Article

Correspondencia Correspondence

Eduardo Forján Lozano.
Centro de Salud «El Torrejón».
Av. de las Flores, s/n 21005 – Huelva.
Teléfono: 600 166 793.
E-mail: eduardo.forjan.sspa@juntadeandalucia.es.

Financiación Fundings

Sin financiación

Agradecimientos Acknowledgments

Los autores desean agradecer a la Unidad de Protección de la Salud del Distrito Sanitario Huelva-Costa las facilidades mostradas para la realización de este trabajo.

Conflicto de interés Competing interest

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Received: 28.12.2015
Accepted: 23.01.2016

RESUMEN

Objetivo. En España, el vigente Real Decreto 865/2003 establece una serie de medidas destinadas a la prevención de la legionelosis que inciden especialmente en el mantenimiento de las instalaciones de riesgo relacionadas con la proliferación y transmisión de *Legionella*. Este trabajo pretende revisar determinados aspectos estructurales, de mantenimiento, operacionales y documentales que, desde el punto de vista del Control Oficial, podrían ser incluidos en una futura nueva norma que pudiera ser más efectiva, si cabe, en la prevención y control de la legionelosis en las instalaciones de riesgo.

Materiales y Métodos. Se ha utilizado la normativa nacional vigente en materia de la legionelosis, documentación técnica de apoyo, otras normativas de aplicación en países de la Unión Europea, así como servicios en línea de información científica (ISI Web of Knowledge) y bases de datos de bibliografía médica (MEDLINE PubMed).

Resultados y Discusión. Tras más de una década en vigor, es necesario que ciertos aspectos técnicos de las instalaciones de riesgo en la transmisión de la legionelosis sean revisados y adecuados al conocimiento actual y a la experiencia adquirida. Entre ellos se encuentran la clasificación de riesgo de las instalaciones, aspectos técnicos y operacionales de los sistemas de agua fría de consumo humano y caliente sanitaria, de los equipos de enfriamiento evaporativos, de los sistemas de agua climatizada y de los procedimientos de toma de muestras. Por último, se discute sobre la inclusión de técnicas analíticas basadas en la Biología Molecular (qPCR) como método oficial en la determinación de *Legionella*.

Conclusiones. Una posible nueva normativa sobre prevención y control de la legionelosis debe contemplar una clasificación de las instalaciones en función del riesgo, que recoja las de reciente aparición que han sido asociadas a brotes. También deberá contar con anexos sobre las medidas preventivas para cada una de ellas, que desarrollen protocolos de toma de muestras específicos y modelos para la evaluación de riesgos adecuados que tengan en cuenta establecimientos especialmente sensibles, debería estudiarse la inclusión de las técnicas analíticas moleculares como métodos oficiales o complementarios a los oficiales. Esta actualización permitirá una actuación más rápida y eficaz ante la identificación de casos y la asociación de los mismos a las instalaciones de riesgo implicadas.

Palabras clave: *Legionella pneumophila*; legionelosis; instalaciones de riesgo; torres de refrigeración.

ABSTRACT

Objective. In Spain, Royal Decree 865/2003 establishes actions aimed at the prevention of legionellosis on the maintenance of systems related to the proliferation and transmission of the disease. This work aims to review certain structural, operational, of maintenance and documentary aspects which, from the point of view of Official Control, could be included in a future new legal regulation that might be more effective in preventing the emergence and proliferation of *Legionella* in the risk systems.

Materials y Methods. To carry out this work Spanish legislation on *Legionella*, technical support documentation, other regulations from countries of EU and online services of scientific information (ISI Web of Knowledge) and databases of medical literature (MEDLINE PubMed) were used.

Results and Discussion. After more a decade, it is necessary that certain technical aspects of risk systems in the transmission of legionellosis are reviewed and adapted to current knowledge and experience. These include the risk classification of the systems, technical and operational aspects of cold drinking

and hot water systems, evaporative cooling equipment, spa pools and sampling procedures. Finally, the inclusion of molecular analytical techniques based qPCR as official methods in determining *Legionella* is discussed.

Conclusions. A new legal regulation on the prevention and control of legionellosis should include a classification risk-based of the systems that collect emerging that have been associated with outbreaks. It must have annexes on preventive action to each of them, specific sampling procedures and models to assess appropriate risk that take into account sensitive establishments. Last it should be considered including molecular analytical techniques such as official or complementary methods. This update will allow a faster and more effective performance at identifying cases and associating them to risk systems.

Key words: *Legionella pneumophila*; risk systems; legionellosis; cooling towers.

INTRODUCCIÓN. LA LEGIONELOSIS.

Legionella pneumophila fue identificada por primera vez en un brote producido en participantes de la Convención de la Legión Americana celebrada en Philadelphia en 1976¹. Posteriormente, de forma retrospectiva, se ha publicado que ha sido la causa de casos de legionellosis desde el año 1947². El género *Legionella* se constituye por bacilos Gram (-) aerobios, incluidos hasta ahora en 59 especies³ que comprenden al menos 70 serogrupos, todos ellos considerados patógenos humanos potenciales⁴. El más importante es *Legionella pneumophila* serogrupo 1, responsable del 90 % de los casos de legionellosis neumónica y no neumónica (fiebre de Pontiac) descritos en humanos^{5,6}. La forma más grave de la enfermedad se presenta como una neumonía severa, con una tasa de letalidad entre el 5-10 %, que puede llegar al 80 % en pacientes inmunodeprimidos sin tratamiento⁷. El periodo de incubación oscila entre 2 y 10 días, aunque puede llegar a los 16 días. Entre los síntomas más frecuentes se encuentran fiebre, tos, dolores musculares y de cabeza, letargia, malestar general, hemoptisis, etc. En casos graves puede producirse fallo respiratorio y/o multiorgánico y, en último término, la muerte⁷. Puede considerarse que la legionellosis es una enfermedad oportunista, dado que raramente se presenta en personas sanas. Entre los factores de riesgo que predisponen a sufrir legionellosis se encuentran la edad avanzada (el 75-80 % de los casos tienen más de 50 años), el género masculino (constituye el 60-70 % de los casos), el tabaquismo, trasplantes, la presencia de trastornos crónicos de pulmón o riñón, de diabetes y de ciertas enfermedades asociadas a estados inmunodeficientes^{7,8,9}. Aunque no es frecuente, se han descrito casos en niños en los que el origen de la infección estuvo en el agua¹⁰. La forma más benigna de la enfermedad o forma no neumónica se conoce con el nombre de fiebre de Pontiac, proceso agudo de corto periodo de incubación (48 horas) con síntomas

similares a los de una gripe. Aunque no existe un consenso entre los investigadores sobre por qué la exposición a *Legionella pneumophila* da lugar a legionellosis o a fiebre de Pontiac⁵, algunos autores han publicado que la fiebre de Pontiac podría estar provocada por la exposición a una mezcla de bacterias vivas, endotoxinas y bacterias muertas, incapaces de causar neumonía¹¹.

L. pneumophila es una bacteria ambiental de distribución mundial. Las aguas superficiales de lagos, ríos, embalses, estanques y otros reservorios constituyen sus nichos naturales. Desde ellos puede colonizar los sistemas de abastecimiento de agua fría de consumo humano (AFCH), caliente sanitaria (ACS), u otros sistemas que requieran de agua para su funcionamiento, como torres de refrigeración (TR), condensadores evaporativos (CE) o fuentes ornamentales, entre otros. Estas instalaciones pueden favorecer su crecimiento y proliferación, sobre todo si el agua se encuentra a temperaturas entre 20-50 °C (óptima 37 °C) y presentan un estado de mantenimiento deficiente⁷. También se ha aislado en suelos y abonos agrícolas¹². En el nicho acuático la bacteria dispone de varias estrategias de supervivencia, entre las que se encuentra su multiplicación en protozoos (como *Acanthamoeba*, *Hatmannella* y *Tetrahymena*^{13,14}) y en biofilms, formados naturalmente en las redes de distribución de agua^{15,16}. Ambas estrategias le permiten protegerse de agresiones externas, como aumentos de temperatura o altas concentraciones de biocidas, lo que hace difícil erradicar *Legionella* en instalaciones que necesitan agua para su funcionamiento^{17,18}.

Para que *Legionella* produzca infección en el hombre es necesario que el microorganismo cuente con una vía de entrada a la instalación (sistema de AFCH), que se multiplique en el mismo hasta conseguir concentraciones infectivas, que se disperse en el aire formando aerosoles mediante un dispositivo o mecanismo de dispersión, que la cepa sea virulenta para el hombre y que, por último, individuos susceptibles se expongan a los aerosoles que contienen *Legionella* viable¹⁹. La legionellosis no se trasmite de persona a persona²⁰. La infección en humanos se produce por la inhalación de gotículas aerosolizadas, inferiores a 5 µm, que son las que pueden llegar a alcanzar pulmones y conductos respiratorios²¹, o por la aspiración del agua contaminada con células de *Legionella*, principal mecanismo de transmisión en el ámbito hospitalario²². Las dosis infectivas de *Legionella* no han podido ser aún establecidas, aunque la invasión y replicación de *Legionella* en protozoos es fundamental en la transmisión de la enfermedad, dado que aumenta su supervivencia en el ambiente y su virulencia^{13,14,23}.

La legionellosis puede adquirirse en los ámbitos comunitario y hospitalario, y en ambos puede presentarse en forma

de brotes o como casos aislados. En nuestro país es una enfermedad de declaración obligatoria desde el año 1997²⁴. Al igual que ocurre en otros países, la mayoría de los casos detectados son comunitarios, frecuentemente no asociados a fuente conocida²⁵, y agrupados durante las estaciones cálidas^{14,25}. Los equipos de enfriamiento evaporativo

son las instalaciones a las que se han asociado los brotes más importantes, seguidos de los sistemas de agua consumo humano de hoteles, hospitales y balnearios²⁶. La Tabla 1 muestra una relación de los brotes de legionelosis más importantes ocurridos en España en el periodo 2000-2014.

Tabla 1. Principales brotes de legionelosis acaecidos en España (2000-2014).

Lugar (año)	Tipo	Nº Casos	Instalaciones asociadas	Asociación clínica con casos ^a
Murcia (2001) ²⁷	Comunitario	460	TR, ACS	Si
Mataró (2002) ²⁸	Comunitario	151	TR	Si
Barcelona (2004) ²⁹	Nosocomial	33	TR	Si
Vic y Gurb (2005) ³⁰	Comunitario	55	TR	Si
Castellón (2006) ³¹	Comunitario	5	TR	No
Pamplona (2006) ³²	Comunitario	146	TR	Si
Alcoy (2009) ³³	Comunitario	11	Camión cisterna Fresadora	Si
Calpe (2012) ³⁴	Comunitario Asociado viajes	25	No identificada (probable SPA)	No
Móstoles (2012) ³⁵	Comunitario	46	Depuradora de fuente, champañera	Si

^aLa cepa detectada en todos los brotes fue *L. pneumophila serogrupo 1*. TR: Torre/s de Refrigeración. ACS: Agua Caliente Sanitaria.

En Europa, las cifras de incidencia notificadas varían de un país a otro, dependiendo de las características de los sistemas de vigilancia nacionales implantados. España se encuentra entre los países de la Unión Europea con una incidencia más alta, lo que podría indicar una buena práctica de identificación, diagnóstico y notificación de casos en nuestro país³⁶. A nivel mundial, en los últimos años se ha observado un leve aumento en la incidencia de casos de legionelosis³⁷. No obstante, se acepta que el número de casos detectados está subestimado, debido a que la neumonía causada por *Legionella* es a menudo clínicamente indistinguible de otras neumonías causadas por otros gérmenes¹⁴.

La normativa vigente en nuestro país sobre legionelosis (Real Decreto 865/2003) ha conseguido su objetivo, que no era otro que el de salvaguardar la salud de la población, protegiendo y mejorando la calidad de vida de las personas³⁸. No obstante, después de 12 años creemos que algunos aspectos técnicos incluidos en ella deben ser revisados y adecuados al conocimiento actual y a la experiencia adquirida. Este trabajo pretende revisar determinados aspectos estructurales, de mantenimiento, operacionales y documentales que, desde el punto de vista del Control Ofi-

cial, podrían ser incluidos en una futura nueva norma que pudiera ser más efectiva, si cabe, en la prevención y control de la legionelosis en las instalaciones de riesgo.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Para la realización de este trabajo se ha utilizado toda la normativa nacional vigente y documentación técnica de referencia en materia de la legionelosis. También se han revisado normas y Guías de Mantenimiento de Instalaciones de Riesgo de aplicación en diversos países de la Unión Europea. Por último, para el estudio de los trabajos publicados se han utilizado servicios en línea de información científica, como la ISI Web of Knowledge, bases de datos de bibliografía médica, como la National Library of Medicine (Washington DC; MEDLINE PubMed), y otras informaciones disponibles *on line*.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Normativa de aplicación en la prevención de la legionelosis.

Los programas de Salud Pública de los sistemas sanitarios deben incluir la prevención de los riesgos asociados a ins-

talaciones implicadas en la transmisión de la legionelosis³⁹. La mayoría de los brotes de legionelosis asociados a estas instalaciones se pueden prevenir, y ello se sustenta en lo mucho que conocemos para su control, en los procedimientos de evaluación de riesgo de estas instalaciones y en la normativa existente que permite la intervención de las autoridades de Salud Pública, en caso necesario, para proteger la salud de la comunidad²⁶. Actualmente, en un gran número de países, entre ellos España, son de aplicación normas y Guías que tratan de prevenir el crecimiento y proliferación de *Legionella* en instalaciones de riesgo, aunque aún existen algunos países europeos que carecen de directrices específicas acerca del mantenimiento de estas instalaciones⁴⁰. Estas Guías desarrollan distintas formas de evaluar el riesgo, aunque coinciden en que unas buenas prácticas de mantenimiento son fundamentales para prevenir el crecimiento de la bacteria, en que su erradicación no es posible y que el objetivo ha de centrarse en reducir al mínimo la colonización del agua.

La primera legislación específica de ámbito nacional sobre prevención y control de la legionelosis publicada en nuestro país fue el Real Decreto (RD) 909/2001⁴¹. Esta norma fue revisada y reemplazada por el RD 865/2003³⁸, actualmente vigente, que establece una serie de medidas destinadas a la prevención de la legionelosis que inciden especialmente en el mantenimiento de las instalaciones de riesgo relacionadas con la proliferación y transmisión de la enfermedad. El Reglamento de Instalaciones Térmicas de los Edificios (RITE), aprobado por el RD 1027/2007⁴², también regula en su articulado algunos aspectos relacionados con la legionelosis y los sistemas de ACS y TR. Además existe documentación complementaria, como la Norma UNE 100030:2005 IN⁴³ y la Guía Técnica para la Prevención y Control de la Legionelosis en instalaciones (GT)⁴⁴, elaborada por el Ministerio de Sanidad y Consumo en base a lo dispuesto en la disposición final segunda del RD 865/2003. Esta Guía vino a aclarar numerosos aspectos técnicos no contemplados en la citada norma.

En España existe además legislación complementaria en algunas Comunidades Autónomas, como Madrid, Cataluña, Aragón, Andalucía, Extremadura, Galicia o la Comunidad Valenciana. En Andalucía, desde el año 2002, está vigente un Decreto que regula algunos aspectos relacionados con instalaciones de menor riesgo⁴⁵. En nuestra Comunidad corresponde a la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales de la Junta de Andalucía, la inspección, evaluación y coordinación de las actuaciones que procedan en las instalaciones de riesgo y ante la aparición de casos de legionelosis. Los Distritos de Atención Primaria del Servicio Andaluz de Salud son los encargados de desarrollar el Programa anual de Prevención de la Legionelosis y son los agentes de

Salud Pública del CSFISSJA (Cuerpo A4) los encargados de comprobar el cumplimiento de la normativa en materia de *Legionella* en las instalaciones de riesgo.

Clasificación de las instalaciones de riesgo.

El RD 865/2003 clasifica en tres categorías diferentes las posibles fuentes de infección en función de la probabilidad de proliferación y dispersión de *Legionella* (Tabla 2). Según se tipifiquen de mayor o menor riesgo, la norma recoge las características de los programas de mantenimiento de estas instalaciones, más exhaustivos y completos en el caso de las primeras. Para establecer este sistema de clasificación se ha tenido en cuenta fundamentalmente la proliferación y diseminación de la bacteria en una serie de condiciones. Sin embargo, todas pueden actuar como reservorios y en algunas de ellas es necesario tener también en cuenta aspectos como el grado de dispersión o aerosolización y la posible población afectada. Así, un sistema de ACS con acumulación y circuito de retorno (CR) se tipifica de mayor riesgo y ello se explica porque el CR aumenta el riesgo de proliferación de *Legionella*. Sin embargo, el mismo tipo de instalación sin CR se considera de menor riesgo y por ello se le exigen menores requerimientos en su Programa de Mantenimiento, cuando podría prestar servicio a un establecimiento en el que reside población susceptible a la enfermedad. En los últimos años ha aumentado el número de brotes asociados a ámbitos cerrados como las residencias de ancianos, por lo que el mantenimiento de estas instalaciones requiere de una especial atención dada las características de sus residentes²⁶. Otro ejemplo se encuentra en ciertas fuentes ornamentales que presentan un alto grado de pulverización, que están localizadas en núcleos de urbanos alta densidad poblacional y cuya agua soporta altas temperaturas durante gran parte del año. Según nuestra normativa, una fuente ornamental es una instalación de menor riesgo, cuando podría considerarse de alto riesgo si se tienen en cuenta factores como la posible población afectada, el grado de pulverización del agua o la localización. En estos casos podría ser conveniente realizar una evaluación de riesgos inicial pormenorizada de cada instalación y, en función del resultado, determinar si el establecimiento es de mayor o menor riesgo⁴⁶.

Es fundamental, por tanto, contar con una evaluación de riesgos fidedigna de las instalaciones y establecimientos. La GT aporta unas tablas que permiten realizar la evaluación de las instalaciones de riesgo, aunque para que se obtengan resultados que conlleven medidas correctoras la instalación ha de estar en condiciones muy deficientes. Además, los modelos aportados no contemplan aspectos como el número de instalaciones existentes en el establecimiento, las poblaciones expuestas, la existencia de incidencias (brotes) o el grado de confianza o implicación, referido a la im-

plantación del programa de mantenimiento, por parte de los responsables. De ello se traduce que la evaluación debe incluir el tipo de establecimiento en el que se encuentran las instalaciones de riesgo.

Tabla 2. Instalaciones de riesgo en la proliferación y dispersión de *Legionella*³⁸.

Instalaciones con menor probabilidad de proliferación y dispersión de <i>Legionella</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Torres de refrigeración y condensadores evaporativos. • Sistemas de agua caliente sanitaria con acumulador y circuito de retorno. • Sistemas de agua climatizada con agitación constante y recirculación a través de chorros de alta velocidad o la inyección de aire: spas, jacuzzis, piscinas, vasos o bañeras terapéuticas, bañeras de hidromasaje, tratamientos con chorro a presión, otras. • Centrales humidificadoras industriales.
Instalaciones con mayor probabilidad de proliferación y dispersión de <i>Legionella</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Sistemas de instalación interior de agua fría de consumo humano (tuberías, depósitos, aljibes), cisternas o depósitos móviles y agua caliente sanitaria sin circuito de retorno. • Equipos de enfriamiento evaporativo que pulvericen agua, no incluidos en el apartado 2.1º. • Humectadores. • Fuentes ornamentales. • Sistemas de riego por aspersión en el medio urbano. • Sistemas de agua contra incendios. • Elementos de refrigeración por aerosolización, al aire libre. • Otros aparatos que acumulen agua y puedan producir aerosoles.
Instalaciones de riesgo en terapia respiratoria
<ul style="list-style-type: none"> • Equipos de terapia respiratoria. • Respiradores. • Nebulizadores. • Otros equipos médicos en contacto con las vías respiratorias.

Equipos de enfriamiento evaporativo: Torres de Refrigeración y Condensadores Evaporativos.

Estos dispositivos han dado lugar a un alto número de brotes de legionelosis de gran repercusión, debido fundamentalmente a la gran capacidad de dispersión del germen y al alto número de personas afectadas. El RD 865/2003 establece que TR y CE deberán disponer de sistemas de dosificación en continuo, que no deben confundirse con los sistemas de dosificación automáticos. La GT explica el significado del término «en continuo» como aquel que consiga la concentración efectiva del biocida, pero también recoge que todos los productos químicos empleados en el tratamiento deben aplicarse en puntos en los que se asegure la mezcla adecuada con el agua circulante, de la forma más automatizada posible, y que la dosificación puede hacerse mediante bomba dosificadora temporizada, proporcional al caudal de agua de entrada al sistema o comandada por una sonda de medición de la concentración residual de biocida⁴⁷. Países como Australia⁴⁸, Gran Bretaña⁴⁹ o Irlanda⁴⁶ han recogido en su legislación y guías que estos equipos han de contar con dosificación automática. En nuestro país, normativas de Comunidades como la de Navarra⁵⁰ o la de Aragón⁵¹ también recogen este aspecto.

Respecto a las tareas de revisión, el RD 865/2003 establece una revisión anual para el separador de gotas, cuando la GT indica una revisión semestral. Sería necesario recoger en la normativa esta periodicidad con objeto de evitar confusiones. En la práctica, estas revisiones suelen realizarse semestralmente puesto que los responsables de mantenimiento las hacen coincidir con las revisiones semestrales del relleno en las TR o de las tuberías y condensador en los CE.

Por último, podría plantearse la necesidad de que TR y CE cuenten con sistemas de filtración en el agua de aporte⁵², tal y como se exige en los sistemas de AFCH. Para controlar los sólidos en suspensión es importante poner en marcha mecanismos que eviten la entrada de los mismos en el sistema⁴⁷. La Guía Técnica sobre TR y Condensadores como factor de riesgo de difusión de *Legionella* (RITE) recoge que conviene que estos dispositivos dispongan de un sistema eficaz de filtrado de agua, con circulación en derivación con la balsa de agua, que elimine materias en suspensión de forma continua⁵³. El mismo planteamiento podría aplicarse a las fuentes ornamentales.

Sistemas de Agua Fría de Consumo Humano.

La instalación de AFCH es muy importante en la prevención de *Legionella*, no en vano es la puerta de entrada del microorganismo. Eliminar la bacteria una vez que ha colonizado estos sistemas es difícil y en la mayoría de las ocasiones solo podemos aspirar a controlar su proliferación^{17,18}. Los tratamientos de choque consiguen una importante reducción de *Legionella* en estos sistemas pero no la eliminan completamente. Una de las medidas preventivas para evitar la entrada de la bacteria en estos sistemas es la colocación de un sistema de filtración que, según el RD 865/2003, ha de cumplir la norma UNE-EN 13443-1 (tamaño de poro 80-150 μm , preferiblemente autolimpiante con lavado a contracorriente sin interrupción del paso de agua)³⁸. No obstante, se ha propuesto disminuir estos micrajes por los dispuestos en el vigente Código Técnico de la Edificación, que los sitúa entre los 50-80 μm ⁵⁴. El uso de filtros en puntos terminales es muy eficaz, aunque su uso está limitado por su alto coste en habitaciones de pacientes hospitalarios de alto riesgo¹⁸.

Otros aspectos, como el control de pH en el agua, la realización de análisis para determinar *Legionella sp.* o las acciones correctoras a ejecutar en función de los resultados obtenidos de temperatura, pH, Cloro Libre Residual (CLR) y *Legionella sp.*, se desarrollan en la GT⁵⁵. La instalación de dos depósitos en paralelo cuando se requiera de acumulación de agua fría, para asegurar el servicio durante las actuaciones de limpieza, se recoge en la norma UNE-EN 100030⁴³.

Sistemas de Agua Caliente Sanitaria.

Los sistemas de ACS con acumulación y CR son, junto con los sistemas de enfriamiento evaporativo, instalaciones en las que *Legionella* puede crecer y proliferar rápidamente, especialmente si presentan un mal estado de mantenimiento. Por ello se proponen algunas medidas que puedan disminuir aún más el riesgo en estas instalaciones. En este sentido, el RITE recoge que los establecimientos de alto riesgo se han de diseñar para mantener el agua permanentemente a 70 °C, proponiéndose incluso el sistema de doble intercambiador para que el agua de aporte y la de retorno pasen también por una desinfección térmica a esta temperatura⁵⁶.

El RD 865/2003 establece que la instalación interior de agua de consumo humano deberá facilitar la accesibilidad a los equipos para su inspección, limpieza, desinfección y toma de muestras. La norma también recoge que trimestralmente se deberá revisar el estado de conservación y limpieza de los depósitos acumuladores y que en los mismos debe comprobarse mediante inspección visual que no presentan suciedad general, corrosión o incrustaciones. La GT se pronuncia en el mismo sentido, indicando que esta actividad

se realizará con el fin de detectar la presencia de sedimentos, incrustaciones, productos de la corrosión, lodos y cualquier otra circunstancia que altere o pueda alterar el buen funcionamiento de la instalación. Según lo anterior, sería imposible comprobar el estado de conservación y limpieza de los depósitos acumuladores si estos no se abren. Por ello, la GT va un poco más allá y establece la obligatoriedad de que, en función del volumen almacenado, los acumuladores de ACS de sistemas con CR cuenten con boca de mano (< 750 l) o boca de hombre (> 750 l). Frecuentemente, durante las visitas de inspección, los técnicos encargados del mantenimiento de estos dispositivos mantienen que es contraproducente la apertura trimestral de los acumuladores, ya que ello puede dañar juntas y tornillería de los equipos. Se propone que estas revisiones se hicieran anualmente, coincidiendo con las actividades anuales programadas de limpieza y desinfección, y en aquellos casos en los que se requiera tras un resultado anómalo de las purgas semanales. El estado del agua purgada determinaría en este caso la realización de una revisión de todo el acumulador. Países, como Irlanda⁵⁷ o Gran Bretaña⁵⁸ han adoptado esta periodicidad.

Sistemas de Agua Climatizada.

El Anexo 5 del RD 865/2003 se ocupa de los sistemas de agua climatizada con agitación constante y recirculación a través de chorros de alta velocidad o de inyección de aire. En el mismo se establece que en las piscinas con recirculación de uso colectivo el agua debe ser renovada continuamente a razón de 3 m³/h para cada 20 usuarios durante las horas de uso, lo cual resulta bastante complicado de comprobar. Por ello, la GT indica que la renovación se realice en función del volumen de la piscina o jacuzzi, de forma que si es superior a 10 m³ se deberá renovar el 5 % de este volumen diariamente⁵⁹, valor recogido en la mayoría de las normativas autonómicas de piscinas. Para establecer los tiempos de recirculación y la determinación de otros parámetros físico-químicos y microbiológicos en el agua de estas instalaciones, la GT recoge que se deberán tener en consideración los análisis indicados en las normativas de piscinas⁵⁹.

Si es necesario aclarar que hay aspectos en la GT que no coinciden con lo expuesto en la norma. El RD 865/2003 establece que los niveles de cloro y bromo libre residual de bañeras y piscinas de hidromasaje de uso colectivo han de situarse entre 0.8-2 ppm y 2-4 ppm, respectivamente³⁸. La Guía recomienda unos valores más altos, entre 2-5 ppm para el CLR y entre 3-6 ppm para el bromo. Algo similar ocurre con las desinfecciones de mantenimiento en continuo. La norma establece una desinfección diaria con cloro o bromo hasta alcanzar 5 ppm en el sistema, recirculando

un mínimo de 4 horas por todo el circuito. Al respecto, la GT recoge que, dado que la desinfección de mantenimiento en continuo para este tipo de sistemas ya alcanza generalmente estos valores, no se considera necesaria la realización rutinaria de desinfecciones de choque. Igual ocurre con el límite establecido para la turbidez por el RD 865/2003 (0.5 NTU), aumentado a 2 en la GT⁵⁹.

Otras instalaciones de riesgo.

En los últimos años se han publicado casos de legionelosis asociados a ambientes o instalaciones que parecían tener bajo riesgo, o bien se ha demostrado la presencia de *Legionella* en los mismos. Se han referido casos asociados a prácticas de nacimiento en medio acuático⁶⁰, humidificadores domésticos⁶¹, máquinas de hielo⁶², unidades dentales⁶³, generadores de niebla usados en supermercados⁶⁴, camiones cisterna de riego de vías públicas³³, lavaderos de coche y túneles de autolavado⁶⁵ y establecimientos de restauración que contaban con diversos equipos de enfriamiento³⁵. En los últimos años han proliferado equipos de enfriamiento evaporativo con sistemas de pulverización/nebulización de agua mediante boquillas, utilizados para crear microclimas durante los meses cálidos en ambientes externos de establecimientos de restauración⁶⁶. Así mismo, también se ha aislado *Legionella* de duchas y lavapiés ubicados en playas⁶⁷ y en aguas y filtros de piscinas⁶⁸. En este sentido, la nueva normativa nacional de piscinas⁶⁹ recoge la determinación obligatoria de *Legionella* en vasos con aerosolización y climatizados, cumpliendo así la recomendación de la OMS⁷⁰. La mayoría de estos sistemas no se recogen de forma expresa en la normativa, no disponen de capítulos específicos en la GT y no suelen estar integrados en los programas de intervención del control oficial en las distintas comunidades autónomas.

Toma de muestras. Protocolos de muestreo.

La toma de muestras es un procedimiento clave en el control de *Legionella* en las instalaciones de riesgo, ya que permite descartar o confirmar fuentes potenciales de exposición y, ante la aparición de casos de legionelosis, realizar tratamientos con objeto de evitar nuevos casos. También determina el éxito de los ensayos, de forma que una mala praxis en el muestreo puede llevar a que los casos no puedan correlacionarse con las cepas de *Legionella* que colonizan los sistemas contaminados⁷¹.

El RD 865/2003 desarrolla en su Anexo 6 la toma de muestras en depósitos y redes de agua caliente y fría, y en equipos de enfriamiento evaporativo, aunque la GT desarrolla procedimientos de toma de muestras para todas las instalaciones. La toma de muestras debe ser representativa del sistema que queremos analizar, ha de diseñarse en función

de la finalidad del ensayo y han de ser realizadas por personal con formación adecuada para ello²⁰. El conocimiento de la instalación, la elección, localización y representatividad de los puntos de muestreo, el momento del muestreo en relación con las operaciones de control que se llevan a cabo, el procedimiento de recogida (calidad) y el adecuado transporte y almacenamiento de las muestras⁷², son factores fundamentales a la hora de realizar la toma de muestras, que deberá ir encaminada a los puntos más desfavorables. Todo esto hace necesario unificar los protocolos de toma de muestras para la determinación de *Legionella* en Guías consensuadas y, en este tema, el Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco ha revisado los procedimientos de muestreo establecidos por los diferentes organismos internacionales⁷³. Como ejemplo, en los sistemas de ACS y AFCH desarrolla dos procedimientos distintos en función de que se pretenda muestrear la red o el punto terminal. También recoge una tabla en la que se detalla el número de muestras a tomar en función del número de terminales en la red. Un sistema de distribución de aguas de un hospital o de un hotel puede contener cientos de puntos terminales y kilómetros de tuberías, conformando un enorme escenario donde las condiciones pueden ser absolutamente diferentes de un sitio a otro⁷⁴. En este sentido, la legislación francesa establece que en los sistemas de ACS no utilizados durante varias semanas hay que tomar muestras para determinar *Legionella* tras la purga de las redes y en las dos semanas anteriores a la apertura al público, de forma que los resultados de los análisis estén disponibles antes de la apertura del establecimiento⁷⁵. Este sería un aspecto muy interesante a solicitar en aquellos establecimientos turísticos de apertura estacional.

Respecto a la periodicidad trimestral de muestreo para *Legionella* establecida en equipos de enfriamiento evaporativo, es necesario remarcar que la mayoría de los brotes de legionelosis ocurre en los meses calurosos¹⁴, lo que justificaría por sí mismo obligar a TR y CE de funcionamiento estacional a realizar muestreos mensuales, coincidiendo con la realización de los ensayos físico-químicos establecidos. El aumento en la frecuencia de determinación de la bacteria sería también necesario en aquellas instalaciones asociadas a brotes, no bastando con el análisis a realizar tras 15 días de los tratamientos, y obligando a realizar un seguimiento periódico, mensual por ejemplo, durante un periodo de tiempo determinado.

Por último, como ocurre en otros países, se podría exigir la acreditación del ensayo para la determinación de *Legionella*⁷⁵, o incluso del proceso de toma de muestras⁷⁶, y contemplar otros métodos de ensayo, además de los basados en la microbiología tradicional. Este último aspecto se trata en el siguiente punto.

Ensayos de determinación de *Legionella*: Microbiología convencional vs PCR.

En los últimos años, el método utilizado para la determinación de *Legionella* ha sido uno de los principales temas de discusión para los investigadores. En nuestra normativa el cultivo mediante técnicas de microbiología convencional es el método de referencia para la detección de *Legionella* en muestras de agua^{38,77}. Para algunos autores este es el método de elección⁷⁸, sin embargo presenta algunos inconvenientes como: a) Largos tiempos de incubación, de hasta 10 días; b) No todas las especies crecen en el medio BCYE, de baja sensibilidad diagnóstica⁷⁹; c) Sobreestimación de *Legionella* en la muestra debido a la presencia de especies similares pertenecientes a otras familias, como *Chitinofagaceae*⁸⁰; d) Pérdida de viabilidad/cultivabilidad en la bacteria debido a pretratamientos de la muestra⁸¹ o tras realizar tratamientos de desinfección⁸²; e) Dificultad de detección de *Legionella* por su habilidad para parasitar amebas, protozoos y ciliados^{14,71}; f) Subestimación del total de células infectivas debido a la presencia de células viables no cultivables (CVNC)^{15,16,83}. En relación a este punto, las células de *Legionella* pueden llegar a este estado de CVNC cuando se exponen a ambientes escasos en nutrientes, estrés osmótico u oxidativo o a tratamientos de desinfección con biocidas o con temperaturas altas^{82,83}, lo que sugiere que se trataría de una estrategia adaptativa para aumentar su supervivencia ante condiciones ambientales desfavorables¹⁶. Estas células no crecen en los medios de cultivo o no son detectables, aunque mantienen intacta su membrana y material genético, son metabólicamente activas y mantienen su virulencia⁸⁴, lo que hace que un resultado negativo utilizando técnicas de microbiología convencional no asegura que *Legionella* no esté presente¹¹. En definitiva, el método oficial de determinación de *Legionella* en muestras de agua podría subestimar el número total de bacterias viables en una muestra⁸³ y dar lugar a resultados falsos negativos^{11,85}.

Por otro lado, para gestionar eficazmente los riesgos en Salud Pública, comenzaron a desarrollarse métodos moleculares más rápidos para identificar *Legionella* basados en la amplificación del ADN cromosómico mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Estos ensayos han utilizado como dianas el gen *mip* (potenciador de la infectividad a macrófagos) y los genes que codifican las subunidades 5S y 16S del ARNr. Estas técnicas revolucionarias permitieron la amplificación y detección del germen en una única reacción⁸⁶, aunque sin cuantificar su número. Posteriormente se desarrollaron técnicas de PCR cuantitativa (qPCR) que permitieron esta cuantificación, aunque quedaba aún por demostrar si el material genético detectado procedía de células viables o de células muertas⁸⁷. En los últimos 10 años se han propuesto métodos que ofrecen resultados cuanti-

tativos, obtenidos por qPCR, de *Legionella* en muestras de aguas que permiten cuantificar de forma específica los microorganismos viables. La estrategia más utilizada se basa en el empleo de sondas marcadas con fluoróforos (Etidio Monoazida, EMA; Propidio Monoazida, PMA) que se intercalan de forma selectiva en el ADN de células con daños en membranas. Una vez dentro de la célula no viable, el grupo azida se expone a luz visible para generar un radical nitreno altamente reactivo que se fija al ADN, impidiendo así la amplificación por PCR de las células muertas^{80,88,89}. La principal limitación del método radica en que el concepto de viabilidad se apoya en la integridad de la membrana, de hecho la amplia mayoría de las células con membranas permeables al PMA no son viables, pero no todas las células no viables tienen las membranas dañadas⁹⁰.

Una nueva normativa en materia de legionelosis debe tener en cuenta los progresos técnicos que se han realizado en el campo de la identificación de *Legionella* en muestras de agua. Los métodos moleculares basados en la qPCR ya se han convertido en una alternativa real^{91,92} y podría aceptarse esta técnica para la toma de decisiones urgentes ante brotes, especialmente como *screening* negativo. Cada método tiene sus ventajas e inconvenientes, pero es necesario abrir el abanico de pruebas a los métodos moleculares, ampliamente reconocidos por la comunidad científica y que pueden actuar como complemento ideal de las técnicas microbiológicas convencionales. Mientras tanto, en el año 2006, la Asociación Francesa de Normalización (AFNOR) estableció un método estandarizado para la utilización de la PCR en el análisis de agua que permitía la detección específica y cuantificación de *L. pneumophila*⁹¹. Otros países, como Irlanda, también han reconocido este método para la detección y cuantificación de especies de *Legionella*⁹³.

CONCLUSIONES.

El RD 865/2003 ha estado vigente desde el año 2003 y durante este tiempo ha demostrado ser válido en la prevención y control de la legionelosis. Se han producido avances en el conocimiento de las características epidemiológicas asociadas a brotes, en la identificación de nuevas fuentes de infección, en el mantenimiento de las instalaciones de riesgos y en su control. Aun así, siguen produciéndose brotes de legionelosis que provocan alarma social y preocupación en todos los profesionales que trabajan en su control. Ha transcurrido más de una década y es necesario adaptarse a los progresos técnicos aparecidos en este tiempo y tener en cuenta la experiencia adquirida por todos los actores intervinientes, actualizar diversos aspectos documentales, operacionales y de mantenimiento de las instalaciones de riesgo implicadas. Una posible nueva normativa debe contemplar una clasificación de las instalaciones (fuentes de

infección) en función del riesgo, que recoja las de reciente aparición que han sido asociadas a brotes. También deberá contar con anexos sobre las medidas preventivas para cada una de ellas, que desarrollen protocolos de toma de muestras específicos y modelos para la evaluación de riesgos adecuados que tengan en cuenta establecimientos especialmente sensibles, y deberá estudiarse la inclusión de las técnicas analíticas moleculares como métodos oficiales o complementarios a los oficiales. Es cierto que aún existen incertidumbres asociadas a los riesgos a sufrir legionelosis, pero esta actualización permitirá una actuación más rápida y eficaz ante la identificación de casos y la asociación de los mismos a las instalaciones de riesgo implicadas, todo con el objetivo último de proteger la salud de la población.

BIBLIOGRAFÍA

- Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, Parkin WE, Beecham HJ, Sharrar RG *et al.*. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med.* 1977; 297:1189-1197.
- Terranova W, Cohen ML, Fraser DW. 1974 outbreak of Legionnaires' disease diagnosed in 1977. Clinical and epidemiological features. *Lancet* 1978;2:122-124.
- List of Prokaryotic names with standing in nomenclature [Internet]. Disponible en: <http://www.bacterionet/legionella.html>.
- Mercante JW, Winchell JM. Current and Emerging *Legionella* Diagnostics for Laboratory and Outbreak Investigations. *Clinical Microbiology Reviews* 2015;28:95-133.
- Diederer BMW. *Legionella spp.* and Legionnaires' disease. *J Infect.* 2008;56: 1-12.
- Den Boer JW, Bruin JP, Verhoef LPB, Van der Zwaluw K, Jansen R, Yzerman EPF. Genotypic comparison of clinical *Legionella* isolates and patient-related environmental isolates in The Netherlands, 2002-2006. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:459-466.
- World Health Organization. Legionellosis. Fact sheet No 285. 2014. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs285/en/>.
- McCormick D, Thorn S, Milne D, Evans C, Stevenson J, Llano M *et al.*. Public health response to an outbreak of Legionnaires disease in Edinburgh, United Kingdom. *Eurosurveillance* 2012;17:1-4.
- Phin N, Parry-Ford F, Harrison T, Stagg HR, Zhang N, Kumar K *et al.*. Epidemiology and clinical management of Legionnaires' disease. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:1011-1021.
- Greenberg D, Chiou CC, Famigilletti R, Lee TC, Yu VL. Problem pathogens: Pediatric legionellosis-implications for improved diagnosis. *Lancet* 2006;6:529-535.
- Whiley H, Keegan A, Fallowfield H, Ross K. Uncertainties associated with assessing the public health risk from *Legionella*. *Frontiers in microbiology* 2014;5:1-8.
- Lindsay DS, Brown AW, Brown DJ, Pravinkumar SJ, Anderson E, Edwards GF. *Legionella longbeachae* serogroup 1 infections linked to potting compost. *J Med Microbiol.* 2012;61:218-222.
- Cirillo JD, Cirillo SL, Yan L, Bermudez LE, Falkow S, Tompkins LS. Intracellular growth in *Acanthamoeba castellanii* affects monocyte entry mechanisms and enhances virulence of *Legionella pneumophila*. *Infect Immun.* 1999;67:4427-4434.
- Walser SM, Gerstner DG, Brenner B, Höller C, Liebl B, Herr CEW. Assessing the environmental health relevance of cooling towers-A systematic review of Legionellosis outbreaks. *Int J Hyg Environ Health* 2014;217:145-154.
- Chang B, Sugiyama K, Taguri T, Amemura-Maekawa J, Kura F, Watanabe H. Specific detection of viable *Legionella* cells by combined use of photoactivated dithionite and PCR/real-time PCR. *Appl Environ Microbiol.* 2009;75:147-153.
- Ducret A, Chabalier M, Dukan S. Characterization and resuscitation of 'non-culturable' cells of *Legionella pneumophila*. *BMC Microbiol.* 2014;14:3.
- Cristino S, Legnani PP, Leoni E. Plan for the control of *Legionella* infections in long-term care facilities: Role of environmental monitoring. *Int J Hyg Environ Health* 2012;215:279-285.
- Orsi GB, Vitali M, Marinelli L, Ciorba V, Tufi D, Del Cimmuto A *et al.*. *Legionella* control in the water system of antiquated hospital buildings by shock and continuous hyperchlorination: 5 years experience. *BMC Infectious Diseases* 2014;14:394.
- Subdirección General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral (Ministerio de Sanidad y Consumo). Guía Técnica para la Prevención y Control de la Legionelosis en Instalaciones. Capítulo 1. Ecología y Biología de *Legionella*. 2005.
- World Health Organization. Legionella and the Prevention of Legionellosis. Geneva, Switzerland. 2007; pp. 1-276. Disponible en: http://www.who.int/water_sanitation_health/emerging/legionella.pdf.
- Cox CS, Wathes CM. *Bioaerosols Handbook*. BocaRaton, FL. CRC Press; 1995.
- Sabriá M. Legionelosis Nosocomial. Un problema bastante generalizado. *Enfermedades Emergentes* 2000;2:203-205.
- Armstrong TW, Haas CN. A quantitative microbial risk assessment model for Legionnaires' disease: animal model selection and dose-response modeling. *Risk Anal.* 2007; 27:1581-1596.
- Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica. BOE núm 21, de 24/1/1996.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Legionnaires' disease surveillance in Europe, 2012, Stockholm. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/legionnaires-disease-surveillance-2012.pdf>.

26. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Brotes de legionelosis notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Años 1999 a 2011. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Legionelosis_brotes_1999-2011.pdf.
27. Gutiérrez Molina C, López Casares R, Gómez Campoy ME, Córdoba Martínez F, Sintas Lozano F, Sanz Navarro J. Brote de legionelosis en Murcia en julio de 2001. La óptica de sanidad ambiental. *Revista de Salud Ambiental* 2002;2:22-31.
28. Barrufet-Barqué MP, Sauca-Subias G, Force-Sanmartín L, Felip-Benach A, Martínez-Pérez E, Capdevila-Morell JA. Estudio de un brote de infección por *Legionella pneumophila*. *Medicina clínica* 2006;126:178-182.
29. García de Olalla P, Gracia J, Rius C, Caylá JA, Pañella H, Villabí JR *et al.*. Brote comunitario de neumonía por *Legionella pneumophila*: importancia del control de las torres de refrigeración en los centros sanitarios. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:16-22.
30. Sala Ferré MR, Arias C, Oliva JM, Pedrol A, García M, Pellicer T *et al.*. A community outbreak of Legionnaires' disease associated with a cooling tower in Vic and Gurb, Catalonia (Spain) in 2005. *Eur J Clin Microbiol*. 2009;28:153-159.
31. Bellido-Blasco JB, Pelaz-Antolín C, Delas-González MA, Sarrión-Martínez J, Moreno-Muñoz MR, Herrero-Carot C. Agregación de casos de neumonía por *Legionella* en trabajadores relacionados con la industria de la cerámica en Castellón en 2006. *Rev Esp Salud Pública* 2008;82:111-116.
32. Castilla J, Barricarte A, Aldaz J, García Cenoz M, Ferrer T, Pelaz C *et al.*. A large Legionnaires' disease outbreak in Pamplona, Spain: early detection, rapid control and no case fatality. *Epidemiol Infect*. 2008;136:823-832.
33. Coscollá M, Fenollar J, Escribano I, González-Candelas F. Legionellosis Outbreak Associated with Asphalt Paving Machine, Spain, 2009. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16:1381-1387.
34. European Centre for Disease Prevention and Control. Outbreak of Legionnaires' disease in a hotel in Calpe, Spa in 2012. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1205-TER-Updated-Risk-assessment-Legionnaires-Spain.pdf>.
35. Abad Sanz I, Velasco Rodríguez MJ, Marín Riaño M E, Pérez Alonso J, Muñoz Guadalajara MC, Jodra Trillo E. Brote de legionelosis en un restaurante de la Comunidad de Madrid. *Rev Esp Salud Publica* 2014;88:661-669.
36. Gómez-Barroso D, Nogareda F, Cano R, Pina MF, Del Barrio JL, Simon F. Patrón especial de la legionelosis en España, 2003-2007. *Gac Sanit*. 2011;25:290-295.
37. Center for Diseases Control and Prevention. Increasing incidence of legionellosis in the United States, 2000-2009. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6032a3.htm>.
38. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 865/2003, de 18 de julio, por el que se establecen los criterios higiénico-sanitarios para la prevención y control de la legionelosis. BOE núm. 171, de 18/7/2003.
39. Ricketts KD, Joseph C, Lee J, Wewalka G. Survey on legislation regarding wet cooling systems in European Countries. *Eurosurveillance*, 2008;13:1-5.
40. Rangel KM, Delcios G, Emery R, Symanski E. Assessing maintenance of evaporative cooling systems in legionellosis outbreaks. *J Occup Environ Hyg*. 2011;8:249-265.
41. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 909/2001, de 27 de julio, por el que se establecen los criterios higiénico-sanitarios para la prevención y control de la legionelosis. BOE núm. 180, de 28/7/2001.
42. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1027/2007, de 20 de julio, por el que se aprueba el Reglamento de Instalaciones Térmicas en los Edificios. BOE núm. 207, de 29/08/2007.
43. Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR). Norma UNE 100030:2005 IN. Guía para la prevención y control de la proliferación y diseminación de *Legionella* en instalaciones.
44. Subdirección General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral (Ministerio de Sanidad y Consumo). Guía Técnica para la Prevención y Control de la Legionelosis en Instalaciones. 2005. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/agenBiologicos/guia.htm>.
45. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía. Decreto 287/2002, de 26 de noviembre, por el que se establecen medidas para el control y la vigilancia higiénico-sanitarias de instalaciones de riesgo en la transmisión de la legionelosis y se crea el Registro Oficial de Establecimientos y Servicios Biocidas de Andalucía. BOJA núm. 144, de 07/12/2002.
46. Health Protection Surveillance Centre. Chapter 4: Risk assessment. En: National Guidelines for the control of legionellosis in Ireland, 2009. Report of Legionnaires' Disease Subcommittee of the Scientific Advisory Committee Health Protection Surveillance Centre. Dublín, HPSC; 2009. p.34-40. Disponible en: <https://www.hpsc.ie/A-Z/Respiratory/Legionellosis/Publications/File,3936,en.pdf>.
47. Subdirección General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral (Ministerio de Sanidad y Consumo). Guía Técnica para la Prevención y Control de la Legionelosis en Instalaciones. Capítulo 4. Torres de Refrigeración y Condensadores Evaporativos. 2005. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/agenBiologicos/pdfs/4_leg.pdf.
48. Standards Australia Limited/Standards New Zealand. Section 4: Design, Installation and commissioning of cooling water systems. En: Air - handling and water systems of build-

- dings – Microbial control. Part:1 Design, installation and commissioning. AS/NZS 3666.1:2011.p.18-21.
49. Health and Safety Executive. Requirements of a cooling water treatment programme. En: Legionnaires' disease: Technical guidance Part 1: The control of *Legionella* bacteria in evaporative cooling systems. 2013. p.16-25.
 50. Boletín Oficial de Navarra. Decreto Foral 54/2006, de 31 de Julio, por el que se establecen medidas para la prevención y control de la legionelosis. BON núm. 96, de 11/8/2006.
 51. Boletín Oficial de Aragón. Decreto 136/2005, de 5 de julio, por el que se establecen medidas especiales para la prevención y control de la legionelosis. BOA núm. 87, de 20/7/2005.
 52. Ministry of Health. Operation and maintenance of cooling towers. En: The Prevention of Legionellosis in New Zealand. Guidelines for the control of *Legionella* bacteria. Part 1: legionellosis, sources of Legionellae and control measures. New Zealand: 2012. p. 24-43. Disponible en: www.health.govt.nz.
 53. Asociación Técnica Española de Climatización y Refrigeración. Guía técnica de torres de refrigeración. Instituto para la Diversificación y Ahorro de la Energía (IDEA). Madrid: 2007. Disponible en: http://www.idae.es/uploads/documentos/documentos_10540_Torres_refrigeracion_GT4_07_05_eca613.pdf.
 54. Martí S. Propuestas técnicas desde Aqua España para el nuevo Real Decreto. Ponencia de la 23ª Jornada Técnica de la Sociedad Española de Sanidad Ambiental; 2014 oct 2-3: Madrid, España.
 55. Subdirección General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral (Ministerio de Sanidad y Consumo). Guía Técnica para la Prevención y Control de la Legionelosis en Instalaciones. 2005. Capítulo 2. Agua Fría de Consumo Humano. 2005. Disponible en: http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/agenBiologicos/pdfs/2_leg.pdf.
 56. Asociación Técnica Española de Climatización y Refrigeración. Guía Técnica de Agua Caliente Sanitaria Central. Instituto para la Diversificación y Ahorro de la Energía (IDEA). Madrid: 2010. Disponible en: http://www.idae.es/uploads/documentos/documentos_08_Guia_tecnica_agua_caliente_sanitaria_central_906c75b2.pdf.
 57. Subcommittee of the Scientific Advisory Committee Health Protection Surveillance Centre. Chapter 5: *Legionella* prevention and control. En: Report of Legionnaires' Disease. National Guidelines for the control of legionellosis in Ireland. Dublín, HPSC; 2009. p. 40-56. Disponible en: <https://www.hpsc.ie/A-Z/Respiratory/Legionellosis/Publications/File,3936,en.pdf>.
 58. Health and Safety Executive. Operation and inspection of hot and cold water systems. Hot water systems. Maintenance. Checklist for hot and cold water systems. En: Legionnaires' disease. Part 2: The control of *Legionella* bacteria in hot and cold water systems. 2014. p. 25-33.
 59. Subdirección General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral (Ministerio de Sanidad y Consumo). Guía Técnica para la Prevención y Control de la Legionelosis en Instalaciones. 2005. Capítulo 6. Sistemas de Agua Climatizada con agitación constante. 2005. Disponible en: http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/agenBiologicos/pdfs/6_leg.pdf.
 60. Phin N, Cresswell T, Parry-Ford F. Case of Legionnaires' disease in a neonate following a home birth in a heated birthing pool, England, June 2014. Euro Surveill. 2014;19:20857. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20857>.
 61. Bonilla Escobar BA, Montero Rubio JC, Martínez Juárez G. Neumonía por *Legionella pneumophila* asociada al uso de un humidificador doméstico en una niña inmunocompetente. Med Clin. 2014;142:70-72.
 62. Schuetz AN, Hughes RLM, Howard RM, Williams TC, Nolte FS, Jackson D *et al.*. Pseudo outbreak of *Legionella pneumophila* serogroup 8 infection associated with a contaminated ice machine in a bronchoscopy suite. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2009;30:461-466.
 63. Atlas RM, Williams JF, Huntington MK. *Legionella* contamination of dental-unit waters. Appl. Environ. Microbiol. 1995;61:1208-1213.
 64. Mahoney FJ, Hoge CW, Farley TA, Barbaree JM, Breiman RF, Benson RF *et al.*. Community wide outbreak of Legionnaires' disease associated with a grocery store mist machine. J. Infect. Dis. 1992;165:736-739.
 65. Sjoerd ME, De Jong S, Bruin JP, Klapwijk HP, Brandsema PS, Reijnen L *et al.*. Legionnaires' disease associated with a car wash installation. The Lancet 2013;382:2114.
 66. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Guía orientativa para el Control de la *Legionella* en las instalaciones con sistemas de pulverización/nebulización de agua mediante boquillas. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/cs salud/galerias/documentos/c_3_c_2_medio_ambiente_y_salud/nebulizadores/guia_control_legionella.pdf
 67. Renau Gimeno E. Prevención de la legionelosis en instalaciones de riesgo en playas mediante programas avanzados de control basados en métodos rápidos de detección de *Legionella sp.* Ponencia del VI Congreso Nacional de Legionella y Calidad Ambiental; 2015 feb 11-12: Tarrasa, Barcelona.
 68. Napoli C, Fasano F, Iatta R, Barbuti G, Cuna T, Montagna MT. *Legionella spp.* and legionellosis in southeastern Italy: disease epidemiology and environmental surveillance in community and health care facilities. BMC Public Health 2010;10:660.

69. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 742/2013, de 27 de septiembre, por el que se establecen los criterios técnico-sanitarios de las piscinas. BOE núm. 244, de 11/10/2013.
70. World Health Organization. Guidelines for Safe Recreational Water Environments. Disponible en: http://www.who.int/water_sanitation_health/bathing/srwe1/en/.
71. McCoy W, Downes EL, Leonidas LF, Cain MF, Sherman DL, Chen K *et al.*. Inaccuracy in *Legionella* tests of building water systems due to sample holding time. *Water Research* 2012;46:3497-3506.
72. Cuetos Y. Control Preventivo de legionelosis en instalaciones de riesgo de la CAPV. Guía para la toma de muestras. Ponencia del VI Congreso Nacional de *Legionella* y Calidad Ambiental; 2015 feb 11-12: Tarrasa, Barcelona.
73. Departamento de Sanidad y Consumo, Viceconsejería de Sanidad, Dirección de Salud Pública (Gobierno Vasco). Control preventivo de legionelosis en instalaciones de riesgo de la CAPV. Guía para la toma de muestras. 2012.
74. Sabriá M. Estrategias y controversias para la prevención de la legionelosis en grandes edificios. Ponencia del VI Congreso Nacional de *Legionella* y Calidad Ambiental; 2015 feb 11-12: Tarrasa, Barcelona.
75. Ministère de la Santé. Arrête du 1er Février 2010, relatif à la surveillance des légionelles dans les installations de production de stockage et de distribution d'eau chaude sanitaire.
76. Ferrer Gimeno T. Nueva normativa. Propuestas a considerar. Ponencia de la 23ª Jornada Técnica de la Sociedad Española de Sanidad Ambiental; 2014 oct 2-3: Madrid, España.
77. Asociación Española de Normalización y Certificación. Norma UNE-EN ISO 11731-2:2008. Calidad del agua. Detección y recuento de *Legionella*. Parte 2: Método de filtración directa en membrana para aguas con bajos contenidos de bacterias.
78. Edelstein PH, Cianciotto NP. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6ª ed. Madrid: Elsevier; 2006.
79. Lee TC, Vickers RM, Yu VL, Wagener MM. Growth of 28 *Legionella* species on selective culture media: a comparative study. *J Clin Microbiol.* 1993;31:2764-2768.
80. Grúas C, Llambi S, Arruga MV. Detection of *Legionella* spp. and *Legionella pneumophila* in water samples of Spain by specific real-time PCR. *Arch Microbiol.* 2014;196:63-71.
81. Ohno A, Kato N, Yamada K, Yamaguchi K. Factors influencing survival of *Legionella pneumophila* Serotype 1 in hot spring water and tap water. *Appl Environ Microbiol.* 2003; 69:2540-2547.
82. Chang CW, Hwang YH, Cheng WY, Chang CP. Effects of chlorination and heat disinfection on long-term starved *Legionella pneumophila* in warm water. *J Appl Microbiol.* 2007;102:1636-1644.
83. Laam L, Mendis N, Trigui H, Oliver JD, Faucher SP. The importance of the viable but non-culturable state in human bacterial pathogens. *Frontiers in Microbiology* 2014;5:258.
84. Oliver JD. Recent findings on the viable but nonculturable state in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Rev.* 2010;34:415-425.
85. Soriano Ponce A, Sastre Salas G, Alonso Molina JL, Moreno Trigos Y. Determinación de *Legionella* spp viable mediante qPCR utilizando la concentración óptima de PMA. *Tecnoaqua* 2013;Julio-Agosto:58-64.
86. Wittwer CT, Ririe KM, Andrew RV, David DA, Gundry RA, Balis UJ. The lightcycler: a microvolume multisample fluorimeter with rapid temperature control. *Biotechniques* 1997; 22:176-181.
87. Chen NT, Chang CW. Rapid quantification of viable *Legionella* in water and biofilm using ethidium monoazide coupled with real-time quantitative PCR. *J Appl Microbiol.* 2010; 109:623-634.
88. Mansi A, Amori I, Marchesi I, Marcelloni AM, Proietto AR, Ferranti G, Magini V, Valeriani F, Borella P. *Legionella* spp. survival after different disinfection procedures: Comparison between conventional culture, qPCR and EMA-qPCR. *Microchem J* 2014; 112:65-69.
89. Whiley H, Taylor M. *Legionella* detection by culture and qPCR: comparing apples and oranges. *Crit. Rev. Microbiol.* 2014; doi:10.3109/1040841X.2014.885930.
90. Brull Fontseré M, Manero Camps A. Análisis de *Legionella*, cuantificación de viables por biología molecular (v-qPCR): una realidad. Ponencia del VI Congreso Nacional de *Legionella* y Calidad Ambiental; 2015 feb 11-12: Tarrasa, Barcelona.
91. Association Française de Normalisation (AFNOR). NF T90-471 Avril 2010. Qualité de l'eau - Détection et quantification des *Legionella* et/ou *Legionella pneumophila* par concentration et amplification génique par réaction de polymérisation en chaîne en temps réel (RT - PCR).
92. Organización Internacional de Normalización. Norma ISO/TS 12869:2012. Water quality -- Detection and quantification of *Legionella* spp. and/or *Legionella pneumophila* by concentration and genic amplification by quantitative polymerase chain reaction (qPCR).
93. Subcommittee of the Scientific Advisory Committee Health Protection Surveillance Centre. Chapter 2: Laboratory Diagnosis. 2.4 Application of PCR for the detection and enumeration of *Legionella* species. En: Report of Legionnaires' Disease. National Guidelines for the control of legionellosis in Ireland. Dublín, HSE/HPSC; 2009. p. 23-27. Disponible en: <https://www.hpsc.ie/A-Z/Respiratory/Legionellosis/Publications/File,3936,en.pdf>.

Control en la gestión de las Unidades de Radiofarmacia Hospitalarias: Revisión de las variables a considerar en el uso de Cuadros de Mando Integrales

Management control in Radiopharmacy Hospital Units: Review of the variables to consider using Balanced Scorecards In

Laura Sanz Ceballos¹ · Salvador Manuel Gómez López² · Patricia María Puga Guil³

1. Radiopharmaceutical Freelance Consultant.

2. Telefónica I+D. Avda. del Conocimiento s/n. Edificio I+D Armilla, 3º planta. 18016 Armilla (Granada).

3. Odontóloga Atención Primaria SAS. Distrito Axarquía (Málaga).

Artículo de revisión Review Article

Correspondencia

Correspondence

Laura Sanz Ceballos

C/Madre Riquelme nº1, portal 2, 5ªA
18002 Granada

Tel: +34-679181850

E-mail: lauscedona@gmail.com

Conflicto de interés

Competing interest

Los autores declaran que no existe
conflicto de interés.

Received: 08.03.2016

Accepted: 21.03.2016

RESUMEN

Objetivos: Listar las variables imprescindibles en los cuadros de mando integrales para abarcar todas las áreas básicas de trabajo en una Unidad de Radiofarmacia hospitalaria, cuya adecuada gestión puede ser clave para optimizar los recursos disponibles. En segundo lugar, enumerar los beneficios que redundan en la práctica de trabajo diario tras su integración.

Métodos: Revisión de la bibliografía publicada sobre cuadros de mando integrales, seleccionando las variables para que el radiofarmacéutico asuma un papel activo en la mejora de su área de trabajo. Se utilizan programas contruídos en Microsoft Access para la gestión integral. Se administran en varios módulos toda la información desde la prescripción y citación de los pacientes (asignándoles un código) hasta que se les realiza la exploración. Se recogen también variables como: fecha y hora límites de tramitación de radiofármaco al proveedor; fecha prueba médica; gestión de eluciones de generadores y kits fríos; turnos de trabajo del personal; registro de incidencias tipificadas y de datos de recepción, marcaje, control de calidad y dispensación de cada radiofármaco (asegurando la trazabilidad); detección de desviaciones entre actividad calibrada y medida; la actividad dispensada y la disponible a tiempo real; gestión de eliminación de residuos radiactivos, de existencias y caducidades; fechas de próximas revisiones de equipos; archivado de PNT; sistemas conversores de unidades y registro de informes clínicos.

Resultados: Los programas especializados gestionan la información que se maneja en la Unidad de Radiofarmacia, facilitando tomar decisiones coste-efectivas. Los parámetros analizados son: número de preparaciones elaboradas y actividad manejada; posibles incidencias en cualquiera de los procesos cotidianos; porcentaje de resolución satisfactoria sin que derive en falta de disponibilidad; correcta trazabilidad de los radiofármacos; porcentaje de controles de calidad satisfactorios; evolución en el consumo por tipo de radiofármaco, etc. La mejora en la gestión de pedidos asegura la presencia del radiofármaco necesario para cada exploración.

Conclusiones: Estos nuevos cuadros de mando integrales son útiles para optimizar pedidos y radiofármacos, asegurar trazabilidad, gestionar inventario, informes clínicos, residuos radiactivos y para evaluar la eficiencia de la Unidad de radiofarmacia, permitiendo la integración de estos datos con otros softwares de gestión sanitaria. Esta metodología puede aplicarse en Centros Sanitarios de Atención Primaria para enfocar al personal en sus funciones asistenciales y operativas.

Palabras clave: Radiofarmacia; cuadro de mando integral; base de datos software; gestión.

ABSTRACT

Objetives: We list the essential variables in Balanced Scorecards to cover all basic areas of work in a Radiopharmacy Hospital Unit, whose proper management can be key in optimizing the resources that are available. Secondly, to list the benefits in the practice of daily work that result after integration.



LICENSE 3.0 UNPORTED.

Methods: A review of the published literature about Balanced Scorecards, selecting the variables to be collected for the radiopharmaceutical to take an active role in improving his work area. Applications built in Microsoft Access for comprehensive management are used. They are administered in various modules all the information from the prescription and citation patients (assigning a code) until they perform medical test. Also collected variables such as date and time limits for processing radiopharmaceutical supplier; medical test date; management elutions of generators and cold kits; staff work shifts; typified record incidents and receive data, labeling, quality control and dispensing of each radiopharmaceutical (ensuring traceability); detecting deviations between calibrated and measured activity; to know the dispensed activity and available in real time; management of radioactive waste disposal, inventory and expiration dates; dates of upcoming reviews of equipment; SOP filed; converter systems units and registration of clinical reports.

Results: These specialized software manage the information handled in daily practice in Radiopharmacy Hospital Unit, facilitating cost-effective decisions. These parameters analyzed are usually: number of elaborate preparations and managed activity; possible incidents in any of the everyday processes; percentage of satisfactory resolution without resulting in unavailability; correct traceability of radiopharmaceuticals; percentage of satisfactory quality controls; evolution in consumption by type of radiopharmaceutical, etc. The improved order management ensures the presence of the radiopharmaceutical needed for each medical test.

Conclusions: These new Balanced Scorecards are useful to optimize orders and radiopharmaceuticals, ensure traceability, inventory management, clinical reports, radioactive waste and to evaluate the efficiency of the Radiopharmacy Hospital Unit, allowing the integration of these data with others software health management. This methodology can be applied in Primary Care Health Centers to focus on its healthcare staff and operational functions.

Keywords: Radiopharmaceutical; balanced scorecard; software-based data management.

INTRODUCCIÓN

Desde hace ya varios años, el sector público está inmerso en un entorno de complejidad creciente por la imperiosa necesidad de mejora continua en eficacia, eficiencia y economía. Nunca había sido tan imprescindible conseguir hacer más con menos recursos¹. La eficiencia ha ido aparejada a desarrollar nuevas herramientas de información y control en todos los ámbitos empresariales que llevaron a revolucionar la gestión, apareciendo un nuevo recurso llamado Cuadro de Mando (del inglés «dashboard») allá por los años 60². Este primitivo concepto ha ido derivando hacia una herramienta más concreta que se ha bautizado como Cuadro de Mando Integral (del inglés, Balanced Scorecard). Las primeras formulaciones de ellos aparecen a principios de los años noventa, de la mano de Kaplan y Norton³ y su evolución, como herramienta de información y control de la gestión empresarial, se ha enriquecido en un modelo

completo con diversas aplicaciones a organizaciones privadas y públicas en múltiples sectores de la economía⁴. Los cuadros de mando tradicionales ampliamente utilizados en muchas instituciones para obtener evidencia de las prácticas empresariales en materias de contabilidad de gestión⁵, carecen de esta novedosa integración, que es la que puede aclarar las relaciones que mantienen los indicadores entre sí. Este nuevo enfoque busca delimitar las causas y los efectos primordiales que son clave de éxito en la gestión de una organización¹.

Con todos estos argumentos, cada vez es más habitual en los distintos Servicios médicos de los hospitales y en los Centros de Salud de atención primaria, la implantación de estos cuadros de mando integrales basados en softwares informáticos que optimicen y faciliten la gestión, además de proporcionar los datos con mayor rapidez y frecuencia. Las Unidades de Radiofarmacia hospitalarias son un claro ejemplo de ello, dado el alto volumen de exploraciones que se llevan a cabo en los Servicios de Medicina Nuclear asociados. Las órdenes de trabajo de las Unidades de radiofarmacia están basadas en la programación de las exploraciones que previamente les facilita la Secretaría de los Servicios de Medicina Nuclear anexos.

Los **objetivos** de este trabajo son, en primer lugar, listar las variables imprescindibles que deben recoger estos cuadros de mando integrales para abarcar todas las áreas básicas de trabajo en una Unidad de Radiofarmacia hospitalaria, cuya adecuada gestión puede ser clave a la hora de optimizar los recursos de los que se dispone. Y, en segundo lugar, enumerar los beneficios que redundan en la práctica de trabajo diario tras la integración por medio de estos cuadros de mando integrales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Las Unidades de Radiofarmacia deberán disponer de toda la documentación y registros necesarios para el cumplimiento de las normas de correcta preparación extemporánea y uso de radiofármacos (Anexo II del Real Decreto 479/1993, de 2 de abril, por el que se regulan los medicamentos radiofármacos de uso humano y demás normas legales de aplicación)⁶.

El Especialista en Radiofarmacia, responsable de una Unidad de Radiofarmacia, tal y como se recoge en el Programa Formativo de la Especialidad, (publicado en el Boletín Oficial del Estado), es el encargado entre otras funciones de:⁷ asegurar la adquisición, conservación, preparación, control de calidad, documentación y dispensación de los radiofármacos de acuerdo a la legislación vigente. También de establecer las instrucciones específicas de preparación y control de los radiofármacos de acuerdo a un programa de

garantía de calidad establecido⁷. Esto les convierte en los destinatarios clave de cualquier cuadro de mando actual, debido a que tomarán decisiones sobre él convirtiéndose en agentes en pro de mejoras y optimización de los procesos inherentes a su actividad profesional.

Para llevar a cabo este papel de agentes para la mejora precisan de indicadores sobre la actividad de radiofármacos y personal, calidad de los productos y, también, indicadores económicos; todos ellos facilitados periódicamente y de forma sencilla para que les ayuden a tomar decisiones coste-efectivas en sus Unidades de trabajo. Este conjunto de indicadores conforman los actuales cuadros de mando integrales en las citadas Unidades⁸ y justifica que se sometan a una mejora continua (profesionales y herramientas), ya que no siempre presentan un manejo intuitivo para sus usuarios y/o para el objetivo de uso que se persigue. Es fundamental que los responsables de las Unidades⁸ traten de evitar que ocurran errores que puedan derivar en problemas con la disponibilidad de radiofármacos en determinados tipos de exploraciones dado su alto coste y que garanticen la trazabilidad. Para lograr listar las principales variables que deben recoger estos nuevos cuadros de mando integrales en el caso de una Unidad de Radiofarmacia, revisamos la bibliografía publicada al respecto y vemos que en el mercado del software existen algunas aplicaciones informáticas construidas sobre una base de datos para llevar a cabo la gestión integral y trazabilidad de radiofarmacias hospitalarias⁹.

En ocasiones, cada radiofarmacia desarrolla sus propios cuadros de mando muy similares en líneas generales, diseñados con una base de datos en Microsoft Access para Microsoft Windows (como soporte tecnológico) capaces de registrar, gestionar y administrar en diferentes módulos toda la información desde la prescripción y citación del paciente hasta la realización de la prueba^{10,11}. Comenzarían con la automatización en la prescripción de los pacientes, asignándoles un código; la fecha y hora límite para cursar las solicitudes de los distintos radiofármacos a los distintos proveedores (principalmente enfocado a los radiofármacos no tecneciados); la fecha prevista para la exploración en el Servicio de Medicina Nuclear (gracias a la entrega anticipada de la programación semanal de exploraciones previstas por parte de la Secretaría del Servicio); gestión de la elución de los generadores de ⁹⁹Mo/^{99m}Tc y de los kits fríos (para conocer en cada momento la disponibilidad real); los turnos de trabajo previstos para rentabilizar los recursos humanos disponibles según el número de exploraciones previstas; llevar a cabo un registro de incidencias tipificadas (como serían posibles errores en la manipulación, dispensación, fallo en la cadena de suministro por parte de los proveedores, reclamaciones, etc.); registro de todos los datos relacionados

con la recepción, marcaje, control de calidad y dispensación de los radiofármacos, garantizando la trazabilidad en todo momento; detección de las desviaciones aparentes entre la actividad calibrada y la medida; disponer de información a tiempo real de la actividad dispensada y la que sigue quedando disponible para cada radiofármaco y poder extraer información del número de dispensaciones de cada tipo de radiofármaco empleado en la Unidad de Radiofarmacia a lo largo de un período de tiempo^{10,11}; gestión en la eliminación de residuos radiactivos; gestión de las existencias y caducidades de radiofármacos de la Unidad; fechas previstas para las revisiones y los mantenimientos de los equipos de trabajo; el archivo de los Protocolos Normalizados de Trabajo de la Unidad para su sencilla consulta, sistemas conversores de unidades y un registro de los informes clínicos elaborados por el radiofarmacéutico⁹.

Todos estos parámetros deben tener cabida en el diseño de este nuevo cuadro de mando integral, de manera que nos permita extraer información clara y de acceso sencillo (siempre por usuarios habilitados para ello a través de un control de acceso gestionado), pudiendo seleccionar un período de tiempo en el cual consultar cualquiera de estas variables que se han ido registrando en la práctica cotidiana de la Unidad, estudiarlas y llevar a un análisis más exhaustivo para ese período.

RESULTADOS

Estos tipos de softwares especializados para la supervisión y toma de decisiones permiten gestionar toda la información manejada en la Unidad de Radiofarmacia, mejorando la eficiencia en el trabajo. Los parámetros analizados con más frecuencia para evaluar el funcionamiento de una Unidad de Radiofarmacia serían: número de preparaciones elaboradas por cada una de las personas que trabajen en la Unidad y la actividad manejada de manera conjunta o individualmente, posibles incidencias en cualquiera de los procesos cotidianos de trabajo (a nivel de petición a proveedores, recepción, marcaje, control de calidad, dispensación o eliminación de cada tipo de radiofármaco) y su porcentaje de resolución satisfactoria que no derive en problemas con la disponibilidad y uso de cada radiofármaco por tipo de exploración; correcta trazabilidad de los radiofármacos (recuperándose toda la información del radiofármaco administrado con el número de historia del paciente), porcentaje de controles de calidad de radiofármacos satisfactorios, número y tipo de radiofármacos dispensados en un intervalo de tiempo, evolución del consumo, etc. Se observa que, al mejorarse la gestión de los pedidos se evitan situaciones en las que los radiofármacos no estuviesen disponibles para las exploraciones programadas¹⁰ o que se pidiera por error un radiofármaco y la exploración no estuviese programada.

Lo que constituye una clara optimización en los costes y gestión de los recursos empleados en las Unidades⁸.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Estos nuevos cuadros de mando integrales resultan ser útiles para garantizar la trazabilidad de las preparaciones, optimizar pedidos de radiofármacos, gestionar el inventario, los informes clínicos y los residuos radiactivos⁹. Son una excelente herramienta para evaluar la eficiencia de la Unidad de radiofarmacia mediante un análisis estadístico¹¹, disminuyendo el número de incidencias, elaborando un registro de ellas, mejorando la calidad asistencial y actuando como medida de ahorro eficaz, indicadores todos ellos de buenas prácticas de gestión y calidad¹⁰. Al encontrarse soportado por una herramienta software, las capacidades de análisis, trazabilidad y rastreo de datos se sistematizan, amplían y agilizan con la integración a otros softwares de gestión sanitaria (citas, proveedores, historia clínica de pacientes, etc.).

Este nuevo tipo de cuadro de mando integral es aplicable a la práctica clínica no sólo de Servicios hospitalarios, sino que también se pueden establecer en la rutina de trabajo de Centros Sanitarios de Atención Primaria para enfermeros, odontólogos, farmacéuticos, etc. Con el fin claro de enfocar al personal en sus funciones asistenciales y operativas.

REFERENCIAS

1. García PS, Salas JA. Optimización del control de gestión en entidades públicas con el Cuadro de Mando Integral. Auditoría pública: Revista de los órganos autónomos de Control externo. 1999; 16: 43-47.
2. Lauzel P y Cibert A. De los ratios al cuadro de mando. Francisco Casanovas Editor. 1967.
3. Kaplan RS y Norton DS. The Balanced Scorecard Measures that Drive Performance. Harvard Business Review. (1992, January-February): 71-79.
4. Kaplan RS y Norton DS. El cuadro de mando integral. Gestión 2000. 1997.
5. AECA. Nuevas tendencias en contabilidad de gestión. Implantación en la empresa española. Asociación Española de Contabilidad y Administración de Empresas. 1994.
6. Gestión de la documentación y registros de las unidades de radiofarmacia. Textos Generales de la Real Farmacopea Española con carácter de recomendación. Rev Esp Med Nucl. 2005; 24(6): 424-428. Informe técnico.
7. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado. BOE-A-2007-16774. Orden SCO/2733/2007, de 4 de septiembre, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de Radiofarmacia. [Internet]; [citado el 2 marzo 2016]. Dispo-

nible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2007-16774

8. Astier Peña MP, De Val Pardo I, Gost Garde J, Silvestre Busto MC, Larrayoz Dutrey M, Chivite Izco M *et al.*. Propuesta de indicadores para cuadros de mando de servicios médicos y quirúrgicos. Revista de Administración Sanitaria siglo XXI. 2004. 2(3).
9. Gómez Perales JL. Radiolab: Aplicación para la gestión de Radiofarmacias hospitalarias. 2011. Depósito legal: CA 300 - 2011.
10. Sanz-Ceballos L, Teijeiro Vázquez E, Fernández Vasco G, Ramírez-Navarro A, Llamas Elvira JM. Cuadro de mando informatizado para la mejora de la Gestión de una Unidad de Radiofarmacia. Volumen Extraordinario de la Revista Española de Medicina Nuclear. 2012. Vol. 31: 73.
11. Plancha Mansanet MC, Sánchez Vañó R, Marbello García L, Fontestad JF, Caballero Calabuig E. Aplicación informática para la gestión de una radiofarmacia hospitalaria. Volumen Extraordinario de la Revista Española de Medicina Nuclear. 2012. Vol. 31: 75.

Nanopartículas poliméricas de administración intranasal para la liberación de activos en el sistema nervioso central

Polymeric Nanoparticles for Drug Delivery to the Central Nervous System Via Nasal Route

M^a del Pilar García-Corvillo¹

1. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.

Artículo de revisión Review Article

Correspondencia Correspondence

M^a del Pilar García-Corvillo
Departamento de Farmacia y Tecnología
Farmacéutica. Facultad de Farmacia.
Universidad de Sevilla.
C/ Profesor García González, nº 2,
41012 Sevilla
E-mail: margarcor6@alum.us.es

Financiación Fundings

Sin financiación

Conflicto de interés Competing interest

La autora declara que no existe conflicto de interés.

Received: 12.12.2015
Accepted: 25.01.2016

RESUMEN

Objetivos. Analizar la situación actual de las investigaciones relacionadas con las nanopartículas poliméricas como sistemas de liberación de fármacos, así como los estudios que muestran las aplicaciones de fármacos incorporados en dichos sistemas y liberados en el sistema nervioso central mediante la administración intranasal.

Métodos. Se utilizó, entre otras, como principal fuente la base de datos de la National Library of Medicine, Washington, DC (MEDLINE: PubMed) para realizar la búsqueda de artículos de investigación más importantes publicados sobre el tema.

Resultados. Muchos de los fármacos utilizados para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas no son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y llegar al cerebro en concentraciones suficientes para ejercer su efecto terapéutico. Es por ello que surge la idea de desarrollar nanopartículas poliméricas para ser administradas por vía nasal. Gracias a la utilización de dichos sistemas, numerosos estudios han puesto de manifiesto una mejora en la utilidad clínica del fármaco, permitiendo reducir la dosis y la frecuencia de dosificación a la vez que se reducen los efectos secundarios.

Conclusiones. Pese a los avances realizados, demostrándose un aumento de la concentración de fármacos incorporados en sistemas nanoparticulados que llegan al cerebro, aún son necesarias investigaciones que solventen los problemas de toxicidad presentados por estos sistemas y su variabilidad de dosis absorbida.

Palabras claves: nanopartículas, nanopartículas poliméricas, entrega nasal, liberación en el cerebro.

ABSTRACT

Objectives. The main objective of this study is to analyse the current researches related to polymeric nanoparticles as a system of drug delivery, as well as the studies that show the different ways in which the drugs included in this system and delivered into the central nervous system are apply through intranasal delivery.

Methods. The elaboration of this study has required the exhaustive analysis of different scientific articles related to polymeric nanoparticles and drug delivery systems. The National Library of Medicine, Washington, DC (MEDLINE: PubMed) has been the main source of information from which the scientific articles used to carry out this study have been selected.

Results. Many of the drugs employed for the treatment of neurodegenerative diseases are not capable of going through the blood-brain-barrier (BBB) and reach the brain with enough concentration, being unable to apply their therapeutic effect. That is why the idea of developing polymeric nanoparticles to be delivered through nasal delivery come out. Thanks to the use of this system, many researches have shown an improvement in the clinical utility of the drug, reducing the dose and the frequency of dosing as well as the side effects.

Conclusions. Despite the improvements in this field that demonstrate an increase in the concentration of drugs, included in the nanoparticles systems, that reaches the brain, it is still necessary to carry out researches in order to solve issues related to the toxicity and the variability in the absorbed dose that these systems present.

Keywords: nanoparticles, polymeric nanoparticles, intranasal delivery, brain targeting.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del sistema nervioso central (SNC) tales como esquizofrenia, depresión, migraña, enfermedad de Parkinson (EP) y enfermedad de Alzheimer (EA) requieren el suministro de fármacos al cerebro para su tratamiento¹. Sin embargo, el SNC presenta diversas barreras que lo protegen del ambiente exterior, a la vez que dificultan el transporte de fármacos a través de ellas².

Teniendo en cuenta los problemas que presentan los fármacos administrados por vía sistémica, la búsqueda de una ruta alternativa es necesaria para mejorar la eficacia terapéutica y la biodisponibilidad de fármacos liberados en el SNC. Así, la administración intranasal puede cumplir con dicha demanda³.

A pesar de los beneficios que presenta esta ruta, se ha demostrado que la cantidad de fármaco que llega al SNC tras la administración intranasal no es suficiente¹. Por dicho motivo, se ha recurrido a la nanotecnología, concretamente al desarrollo de sistemas nanoparticulados que aumenten la eficacia del tratamiento. Algunos de estos nuevos sistemas, cuyo objetivo es mejorar la biodisponibilidad, farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos, así como reducir los efectos secundarios, son las nanopartículas poliméricas⁴.

El objetivo del presente trabajo es revisar aspectos relacionados con las nanopartículas poliméricas como sistemas de liberación de fármacos desde que se administran por vía intranasal hasta que llegan al cerebro.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para esta revisión, se han realizado búsquedas bibliográficas en las bases de datos: Pubmed, Scopus, ScienceDirect, Web of Science, Informa Healthcare, Dove Medical Press, PubFacts y SciELO seleccionando los artículos en base al año de publicación (eligiendo los más actuales) y a la presencia de palabras claves en el título y/o resumen.

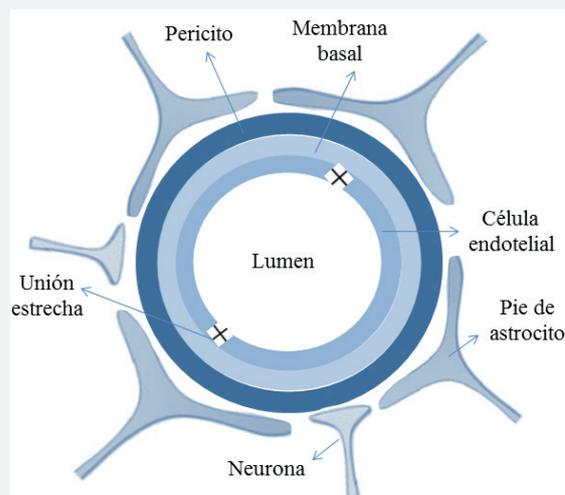
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Sistema Nervioso Central

El cerebro es un órgano altamente protegido que limita el transporte de medicamentos al parénquima cerebral por tres barreras entre las que se encuentra la BHE⁵ (Figura 1).

Debido a la selectividad que presenta, el ingreso de fármacos de naturaleza hidrofílica al SNC se ve dificultado. De la misma manera, muchos fármacos potenciales para el tratamiento de enfermedades del SNC no pueden alcanzar el cerebro en concentraciones suficientes⁷.

Figura 1: Dibujo esquemático de la BHE en sección transversal⁶.



Por todo ello, se han llevado a cabo numerosas investigaciones, en las que se ponen de manifiesto las diferentes estrategias utilizadas para mejorar las concentraciones de fármaco en el cerebro. Éstas pueden ser clasificadas como invasiva o no invasiva.

Dentro de las técnicas no invasivas podemos destacar el empleo de la ruta nasal, de especial interés debido al alto grado de vascularización y permeabilidad de la mucosa nasal^{8,9}.

Administración intranasal

En las últimas décadas, la vía nasal ha atraído especial interés por ser una ruta conveniente, no invasiva, fiable y segura para lograr una llegada más rápida y unos niveles más altos de fármaco en el cerebro³. El interés por esta ruta se puede recoger en varios puntos:

Permite la administración de fármacos directamente al cerebro, sin pasar por la BHE, que se considera que es impermeable para casi el 100% de fármacos macromoleculares y para más del 98% de fármacos de moléculas pequeñas.

Evita el tracto gastrointestinal y el metabolismo de primer paso hepático, que puede inactivar una fracción sustancial del fármaco administrado, mejorando así la biodisponibilidad del mismo.

Estos y otros beneficios potenciales de la administración de fármacos por vía intranasal hacen de ella una ruta atractiva; más teniendo en cuenta la ineficiencia de la administración de fármacos al cerebro por vía sistémica¹⁰. Dichos beneficios comparativos se recoge en la Tabla 1.

Tabla 1: Principales ventajas que ofrece la entrega nasal de fármacos al cerebro en comparación con otras vías de administración³.

Beneficios	Nasal	Oral	Parenteral
Carga de fármaco	Alta	Baja	Alta
Inicio acción	Rápido	Lento	Rápido
Dolor en el sitio de administración	No	No	Si
Autoadministración	Si	Si	No
Evasión de BHE	Si	No	No
Cumplimiento del paciente	Alto	Alto	Bajo
Metabolismo de primer paso	No	Si	No
Degradación fármaco	Baja	Alta	No

La búsqueda de formulaciones óptimas para la entrega de fármacos al SNC a través de esta ruta es objeto de numerosas investigaciones. Si bien es cierto que el número de medicamentos desarrollados para el tratamiento de patologías del SNC ha crecido de manera constante, son muy pocos los nuevos fármacos en el mercado. Por tanto, en la actualidad para muchos trastornos no existe tratamiento satisfactorio⁹.

Una forma prometedora es el empleo de nanopartículas (NPs) poliméricas biodegradables¹¹.

Nanopartículas poliméricas

Las NPs para uso farmacéutico son partículas sólidas coloidales que varían en tamaño de 1 a 1000 nm (1 μm), formadas por materiales macromoleculares en las que el principio activo se disuelve, engloba, encapsula, se adsorbe y/o se une de distintas formas¹¹.

Composición

En esta revisión vamos a centrarnos en las NPs elaboradas a partir de polímeros, los cuales ofrecen una versatilidad incomparable con cualquier otro material.

Ante los problemas de toxicidad que presentaban los polímeros no biodegradables, utilizados en un principio, se establecieron una serie de requisitos que debían cumplir los materiales, así como sus metabolitos de degradación, para ser empleados con total seguridad en el organismo humano^{12,13}.

- No deben ser mutágenos, carcinógenos, antigénicos, tóxicos ni teratógenos.

- Han de ser estabilizables y *biocompatibles*, lo que significa que no deben causar ninguna respuesta adversa significativa del medio fisiológico que dañe el material.
- Tras la interacción con los tejidos y fluidos corporales, deben *biodegradarse* en componentes no tóxicos, tanto química como físicamente, o por combinación de ambas¹⁴.

Entre estos polímeros, los poliésteres son un grupo particularmente atractivo para la entrega de fármacos al SNC, dentro de los cuales podemos destacar: poli (ácido láctico) (PLA); poli (ácido glicólico) (PGA); poli (láctico-co-glicólico) (PLGA) que permite determinar la velocidad de biodegradación; poli (cianoacrilato de butilo) (PBCA), uno de los polímeros que exhiben la mayor velocidad de degradación y poli (ϵ -caprolactona) (PCL), poco usado pero de bajo coste y fácil manejo¹⁵.

En general, la elección del polímero empleado en la elaboración de las NPs, se determina por los objetivos terapéuticos del sistema de NPs¹⁶. Así, modulando las características de los polímeros se puede controlar la liberación del agente terapéutico para lograr el nivel deseado de dicho agente en el tejido escogido y por la duración requerida para una óptima eficacia terapéutica¹⁷.

Además de esto, para mejorar algunos de los impedimentos que presentan las NPs cuando se administran por vía nasal, se emplean modificadores que se adhieren físicamente a la superficie de la sustancia farmacológica, pero no químicamente. Entre ellos encontramos¹⁸:

Quitano (CS): es un polisacárido natural cuyas características de biodegradabilidad, biocompatibilidad, mucoadhesión y efecto promotor de la absorción a través de diferentes epitelios, lo convierten en un candidato único para mejorar la absorción del fármaco en la mucosa nasal y retrasar el aclaramiento ciliar^{19,20}.

Polietilenglicol (PEG): es uno de los polímeros más utilizados para mejorar la direccionalidad del fármaco hacia su lugar de acción reduciendo al mínimo la opsonización de las NPs y prolongando su circulación *in vivo*²¹. Es hidrofílico, no iónico y presenta una excelente biocompatibilidad. El PEG puede modificar la carga superficial de las NPs, reduciendo el potencial zeta negativo y provocando así un aumento en la estabilidad del sistema²².

Tween® 80: es un emulsionante de uso común y tensioactivo que parece actuar por i) el descenso del aclaramiento de NPs por el sistema reticuloendotelial, ii) interactuar con los receptores endoteliales de la BHE de una manera similar a las lipoproteínas de baja densidad, y iii) posiblemente

la modulación de uniones estrechas y transportadores de salida^{15,16}.

Ventajas y limitaciones

El uso de las NPs ha supuesto una importante área de investigación en el campo de la liberación de fármacos, ya que permiten dirigir una amplia variedad de moléculas a los distintos tejidos liberándolos de manera sostenida en el tiempo²³. Esto supone una gran ventaja, ya que de forma ge-

neral se acepta que la actividad farmacológica de un compuesto no es suficiente para asegurar una buena terapia, sino que depende del desarrollo de sistemas de dosificación adecuados, del tipo de formulación y de la selección de un sistema de liberación específico para el fármaco, para conseguir un efecto terapéutico óptimo¹².

En base a todo lo mencionado, podemos agrupar las ventajas que ofrece el uso de sistemas nanoparticulados en la *Tabla 2*.

Tabla 2: Ventajas en la utilización de las nanopartículas.

VENTAJAS DE LAS NANOPARTÍCULAS	
BIOFARMACÉUTICAS	TECNOLÓGICAS
Modulan la liberación del fármaco Controlan la absorción Vectorización Modifican la eliminación	Proporcionan características de sólido a productos de naturaleza líquida
Farmacodinámica favorable	Protección del fármaco de los agentes atmosféricos
↓ Degradación del principio activo ↑ semivida de eliminación	Evitan o reducen la volatilidad
↓ Efectos tóxicos	Evitan incompatibilidades
Fórmulas biológicamente más activas ↑ Biodisponibilidad	Protección del personal manipulador
↑ Tiempo de circulación del fármaco en el organismo	
Mejoran la adherencia al tratamiento	
↑ Velocidad de disolución	
Permiten la penetración profunda del fármaco en tejidos	
Encapsulación de sustancias hidrofílicas e hidrofóbicas	
Enmascaran propiedades organolépticas	
Formulación de fármacos que no pueden ser utilizados eficazmente como formulaciones de fármacos convencionales	

Los primeros inconvenientes surgidos fueron los relativamente bajos efectos terapéuticos. Actualmente dicho problema se ha intentado resolver gracias a la adición de modificadores de la superficie de las NPs como se ha comentado en el punto 3.1²².

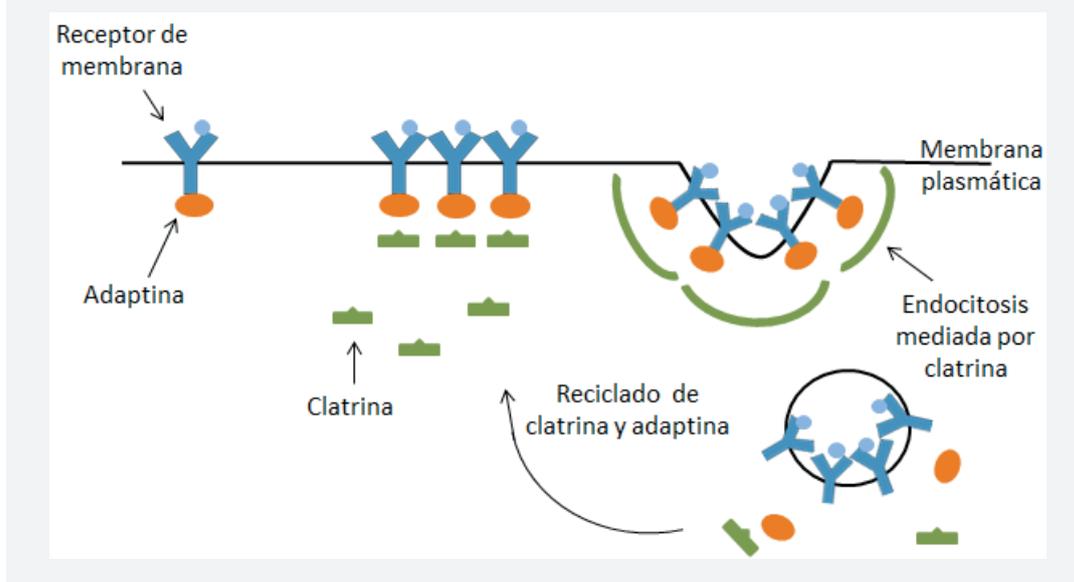
Por otra parte, cuanto más pequeña es la partícula de cualquier material, mayor es su superficie en relación con su masa. Esto se verá reflejado en un aumento de su reactividad y por tanto su toxicidad (ya que el número de átomos en contacto con la superficie es mayor), siendo éste el principal inconveniente que presentan las NPs²⁴.

Transporte de NPs desde la cavidad nasal al cerebro

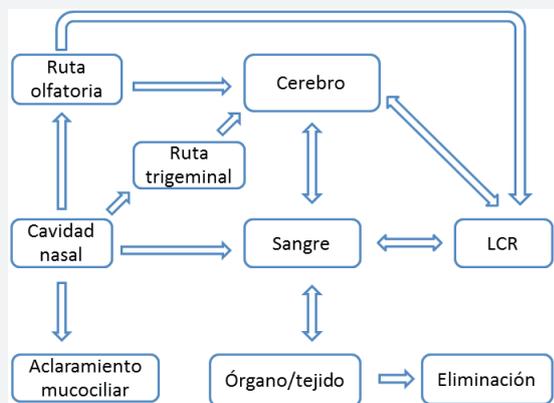
El transporte completo de los sistemas nanoparticulados, desde que son administrados por la nariz hasta que llegan al SNC engloba tres etapas secuenciales:

1. Transporte a través del epitelio nasal.
2. Transporte desde la mucosa nasal a los puntos de entrada al cerebro cerca de la superficie pial en el compartimiento craneal.
3. Transporte desde las zonas iniciales de entrada del cerebro a otras dentro del SNC²⁵.

Parece ser que las NPs utilizan la ruta transcelular mediada por un proceso de endocitosis para el transporte a través del epitelio nasal. Este proceso puede ocurrir de forma pasiva, pero mayoritariamente se produce de una manera activa y saturable. Concretamente la endocitosis clatrina-dependiente es actualmente el mejor mecanismo caracterizado^{1,26} (*Figura 2*).

Figura 2: Transporte de nanopartículas por endocitosis clatrina-dependiente

Una vez que atraviesa el epitelio nasal, el fármaco puede llegar al cerebro a través de una de las rutas directas (a través de la región olfatoria y/o el nervio trigémino), o indirectamente, por absorción en la circulación sistémica y el paso a través de la BHE como se muestra en la *Figura 3*¹⁰.

Figura 3: Vías de transporte desde la cavidad nasal al cerebro²⁷.

Por medio de la región olfatoria, el fármaco puede alcanzar directamente el SNC mediante el transporte extracelular o intracelular a través del nervio olfatorio, pudiendo ser ésta la principal vía para la entrega de fármacos al cerebro tras la administración intranasal¹⁰. Sin embargo, el diámetro del axón es aproximadamente 100-200 nm, lo que limitaría al-

tamente el transporte de partículas dentro del mismo intervalo de tamaño²⁸.

Por otra parte, el nervio trigémino se considera también una importante vía por la que el fármaco accede directamente al SNC. Esto lo hace desde el epitelio respiratorio de los pasajes nasales, por dos zonas: i) a través del agujero lacrado anterior cerca de la protuberancia y ii) a través de la lámina cribosa cerca del bulbo olfatorio, creando así puntos de entrada en las áreas caudal y rostral del cerebro después de la administración intranasal²⁷.

En general, la mayoría de estudios se limitan a demostrar una mejora en los efectos y el transporte de fármacos cuando se administran en una formulación de NPs en comparación con la solución de fármaco «simple», pero hay una falta de resultados científicos que confirmen la ruta que siguen. De hecho, no se sabe con exactitud si el fármaco de las NPs se libera en la cavidad nasal o si son las propias NPs las que se transportan a través de la región olfatoria o nervio trigémino al SNC donde liberan el fármaco.

Aplicaciones farmacoterapéuticas

Con el fin de obtener niveles de fármaco suficientes en el cerebro tras la administración intranasal, los investigadores han desarrollado estos sistemas nanoparticulados consiguiendo una mejora en la eficiencia del transporte del fármaco. Algunos de los fármacos y enfermedades tratadas hasta la fecha, se recogen en la *Tabla 3*.

Tabla 3: Fármacos incluidos en NPs poliméricas para la administración intranasal y liberación en el SNC.

Fármaco	Forma de dosificación	Enfermedad tratada
bFCF	NPs de PLGA	Alzheimer
Rivastigmina	NPs de CS	Alzheimer
Timoquinona	NPs de CS	Alzheimer
Estradiol	NPs de CS	Alzheimer
Levodopa	NPs de PLGA	Parkinson
Bromocriptina	NPs de CS	Parkinson
Olanzapina	NPs de PLGA	Esquizofrenia
Haloperidol	NPs de PEG-PLGA	Esquizofrenia
Clorhidrato de buspirona	NPs de TCS	Ansiedad
Venlafaxina	NPs de CS	Depresión
Clorhidrato de selegilina	NPs de TCS	Depresión
Nimodipino	NPs de MPEG-PLA	Cefalea
Sumatriptán	NPs de CS	Migraña
Diazepam	NPs de PLGA	Epilepsia
Lorazepam	NPs de PLGA	Epilepsia
Clorhidrato de ciclobenzaprina	NPs de TCS	Alivio del dolor
Leucina-enkefalina	NPs de CS	Alivio del dolor
Clorhidrato de tizanidina	NPs de CS	Alivio del dolor
Didanosina	NPs de CS	Infección causada por VIH
Acetato de leuprolide	NPs de TCS	Cáncer de próstata

Alzheimer

Los tratamientos actuales para la EA fallan a menudo debido a su escasa solubilidad, baja biodisponibilidad y capacidad efectiva de atravesar la BHE⁴.

La incorporación de factores de crecimiento, tales como bFCF, en NPs para la administración intranasal fue estudiada por Zhang y cols.²⁹, quienes conjugaron lectina de *Solanum tuberosum* (STL) con NPs de PLGA modificadas con PEG con un tamaño de partícula de 118,7 nm y un potencial zeta de -31,18 mV. Observaron que de este modo se facilitaba el transporte directo de bFCF en el cerebro de rata, siendo la distribución del fármaco de 1/7 a 5/17 veces mayor que tras la administración intravenosa y reduciéndose los efectos adversos periféricos.

Por otra parte, Fazil y cols.³⁰, prepararon NPs de CS para mejorar la biodisponibilidad y la absorción de rivastigmina en el cerebro a través de la administración intranasal. El tamaño de partícula óptimo fue (185,4 ± 8,4nm), el potencial zeta (38,4 ± 2,85 mV), la capacidad de carga (43,37 ± 3,9%) y la eficiencia de encapsulación (85,3 ± 3,5%). Así demostra-

ron que la concentración de rivastigmina era significativamente más alta en comparación con la administración por vía intravenosa.

Resultados similares obtuvieron Alam y cols.³¹ mediante la encapsulación de timoquinona en NPs de CS con un diámetro de partícula 150-200 nm, eficiencia de encapsulación (63,3% ± 3,5%) y capacidad de carga (31,23% ± 3,14%) y Wang y cols.³² tras encapsular estradiol en NPs de CS con un tamaño medio (269,3 ± 31,6nm), potencial zeta de 25.4 mV, y eficiencia de captura de 64,7%.

Parkinson

La levodopa (LD) es el fármaco más útil clínicamente en el tratamiento de la EP²⁰. Gambaryan y cols.³³ estudiaron los efectos comparativos que se obtienen tras la administración intranasal de LD en ratas frente a la administración de dicho fármaco incorporado en NPs de PLGA de tamaño 250 ± 50 nm con un nivel de inclusión de 10 ± 2%. Como resultado observaron que la administración de LD libre sólo era eficaz en la primera dosis, mientras que nano-LD incrementaba la función motora durante el periodo de tra-

tamiento de 112 días, demostrando un efecto prolongado incluso una semana después de la interrupción del mismo. Así probaron que la administración de nano-LD por vía intranasal permite una reducción considerable de las dosis de fármaco eficaz y de la frecuencia de administración.

Otro de los fármacos utilizados en la EP es la bromocriptina (BRC), que retrasa y reduce al mínimo las fluctuaciones motoras asociadas a la levodopa a largo plazo. Md y cols.²⁰ prepararon NPs de CS cargadas con BRC y las administraron en ratas tratadas con haloperidol para inducir estrés oxidativo y déficit del comportamiento asemejado al que se produce en la EP. Estas NPs tenían un tamaño medio ($161,3 \pm 4,7$ nm), el potencial zeta ($40,3 \pm 2,7$ mV), la capacidad de carga ($37,8\% \pm 1,8\%$) y la eficiencia de encapsulación ($84,2\% \pm 3,5\%$). Como resultado se produjo un aumento de la captación cerebral de BRC y una mejora de sus efectos antioxidantes.

Esquizofrenia

Hasta la fecha, sólo hay dos estudios que involucran específicamente la administración intranasal de antipsicóticos con NPs poliméricas.

Seju y cols.³⁴ elaboraron NPs de PLGA cargados con olanzapina (OZ) con un diámetro medio ($91,2 \pm 5,2$ nm), el potencial zeta ($-23,7 \pm 2,1$ mV), la capacidad de carga ($8,613 \pm 0,288\%$) y la eficiencia de encapsulación ($68,91 \pm 2,31\%$). Tras la administración intranasal en ratas, los estudios farmacocinéticos *in vivo* mostraron una absorción 10,86 veces mayor que la administración de fármaco libre, observándose una mayor concentración y una liberación sostenida de OZ dentro del cerebro.

Resultados similares obtuvieron Piazza y cols.³⁵ al conjugar lectina STL con NPs de PLGA modificadas con PEG cargadas con haloperidol. El tamaño de partícula fue (132 ± 20 nm), el potencial zeta ($-14,4 \pm 0,1$ mV), la capacidad de carga ($0,85 \pm 0,01\%$) y la eficiencia de encapsulación ($73,2 \pm 0,8\%$). De esta forma demostraron una mejora en la utilidad clínica del fármaco permitiendo una disminución de la dosis y frecuencia de dosificación y una reducción de los efectos secundarios.

Ansiedad

Uno de los primeros fármacos de la clase azapirona utilizado como ansiolítico fue el clorhidrato de buspirona (BUH). Su baja biodisponibilidad cuando se administra por vía oral, llevó a Bari y cols.³⁶ a elaborar NPs de quitosano tiolado (TCS) con BUH para su administración intranasal. Para ellos utilizaron NPs de tamaño ($226,7 \pm 2,52$ nm), con una capacidad de carga ($49,67 \pm 5,5\%$) y una eficiencia de

encapsulación ($81,13 \pm 2,8\%$) y las administraron en ratas. Como resultado, este sistema mostró mejoras en los perfiles farmacocinéticos en comparación con la administración de BUH libre y la administrada por vía intravenosa.

Depresión

La incorporación de venlafaxina en NPs de CS para el tratamiento de la depresión fue estudiada por Haque y cols.³⁷ quienes utilizaron NPs de tamaño ($167 \pm 6,5$ nm), potencial zeta ($23,83 \pm 1,76$ mV), capacidad de carga ($32,25 \pm 1,63\%$) y eficiencia de encapsulación ($79,3 \pm 2,6\%$). Tras la administración intranasal en ratas, observaron una mejora en la absorción del fármaco en el cerebro.

Resultados similares obtuvieron Singh y cols.³⁸ al incorporar clorhidrato de selegilina en NPs de TCS con un tamaño de partícula de ($215 \pm 34,71$ nm), potencial zeta $17,06$ mV y eficiencia de encapsulación ($70 \pm 2,71\%$) y administrarlo por vía intranasal en ratas.

Cefalea

Zhang y cols.³⁹ prepararon NPs de metoxiPEG-PLA cargadas con nimodipino para el tratamiento de la cefalea. Las NPs tenían un tamaño medio de ($76,5 \pm 7,4$ nm), una carga superficial negativa y una capacidad de carga $5,2\%$. Tras administrarlas en ratas por vía intranasal, la concentración de fármaco pasó de 1,6- 3,3 veces mayor que la administración de fármaco libre.

De igual modo, Gulati y cols.⁴⁰ estudiaron los efectos del sumatriptán cuando se incorporaba en NPs de CS con un tamaño medio de ($306,8 \pm 3,9$ nm), un potencial zeta de $28,79$ mV, y una eficiencia de encapsulación ($75,4 \pm 1,1\%$) obteniéndose mejoras en los perfiles farmacocinéticos del fármaco.

CONCLUSIONES

1. Las NPs poliméricas constituyen una forma prometedora como sistemas de liberación de fármacos para la entrega de activos en el SNC tras la administración intranasal.
2. Los polímeros utilizados son fundamentalmente sintéticos, en concreto poliésteres, ya que son biocompatibles, biodegradables y bioestables. Estos polímeros se eligen en base a los objetivos terapéuticos del sistema de NPs. En este caso, el CS y el PLGA son los más utilizados.
3. El transporte de las NPs a través del epitelio nasal se lleva a cabo mediante un mecanismo de endocitosis clatrina-dependiente. Una vez en la cavidad nasal, o bien a través del nervio olfatorio o del nervio trigémino el fármaco llega de manera directa al SNC, sin necesidad de atravesar la BHE.

4. A pesar de demostrarse un aumento en la concentración de fármaco que llega al SNC, es evidente que actualmente se requiere una mejora en la eficiencia de transferencia de NPs cargadas con fármacos desde el epitelio olfatorio hasta el cerebro, de forma segura, predecible y con éxito de alcanzar niveles terapéuticamente relevantes en las regiones cerebrales.

BIBLIOGRAFÍA

- Mistry A, Stolnik S, Illum L. Nanoparticles for direct nose-to-brain delivery of drugs. *Int J Pharm.* 2009; 379 (1): 146-157.
- Singh AP, Saraf SK, Saraf SA. SLN approach for nose-to-brain delivery of alprazolam. *Drug Deliv. and Transl. Res.* 2012; 2 (6): 498-507.
- Patel Z, Patel B, Patel S, Pardeshi C. Nose to Brain Targeted Drug Delivery bypassing the Blood-Brain Barrier: An overview. *Drug Invention Today.* 2012; 4(12), 610-615.
- Fonseca-Santos B, Gremião MP, Chorilli M. Nanotechnology-based drug delivery systems for the treatment of Alzheimer's disease. *Int J Nanomed.* 2015; 10: 4981-5003.
- Wong HL, Wu XY, Bendayan R. Nanotechnological advances for the delivery of CNS therapeutics. *Adv Drug Deliver Rev.* 2012; 64 (7): 686-700.
- Loch-Neckel G, Koepp J. La barrera hematoencefálica y la administración de medicamentos en el sistema nervioso central. *Rev Neurol.* 2010; 51 (3): 165-174.
- Castillo E, Jiménez G, Gómez-Gaete C, von Plessing C. Desarrollo de un carrier nanoparticulado como estrategia de transporte a través del sistema nervioso. *Rev Farmacol Chile.* 2014; 7 (2): 17-24.
- Fortuna A, Alves G, Serralheiro A, Sousa J, Falcão A. Intranasal delivery of systemic-acting drugs: Small-molecules and biomacromolecules. *Eur J Pharm Biopharma.* 2014; 88 (1): 8-27.
- Wohlfart S, Gelperina S, Kreuter J. Transport of drugs across the blood-brain barrier by nanoparticles. *J Control Release.* 2012; 161 (2): 264-273.
- Kozlovskaya L, Abou-Kaoud M, Stepensky D. Quantitative analysis of drug delivery to the brain *via* nasal route. *J Control Release.* 2014; 189: 133-140.
- Kreuter J. Drug delivery to the central nervous system by polymeric nanoparticles: what do we know? *Adv Drug Deliver Rev.* 2014; 71: 2-14.
- López Gasco P. Preparación, caracterización y evaluación biológica de nanopartículas poliméricas para la liberación controlada del paclitaxel [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2011.
- Murillo M, Espuelas S, Prior S, Vitas AI, Renedo MJ, Goñi MM *et al.*. Liberación controlada de principios activos mediante el empleo de formulaciones galénicas. *Rev Med Univ Navarra.* 2001; 45 (4): 19-34.
- Sáez V, Hernández S, Sanz-Angulo L, Katime I. Liberación controlada de fármacos. micropartículas. *Rev Iberoam Polim.* 2009; 5 (2): 87-101.
- Leyva-Gómez G, Cortés H, Magaña JJ, Leyva-García N, Quintanar-Guerrero D, Florán B. Nanoparticle technology for treatment of Parkinson's disease: the role of surface phenomena in reaching the brain. *Drug Discov Today.* 2015; 20 (7): 824-837.
- Patel T, Zhou J, Piepmeier JM, Saltzman WM. Polymeric nanoparticles for drug delivery to the central nervous system. *Adv Drug Deliver Rev.* 2012; 64 (7): 701-705.
- Villafuerte-Robles L. Nanotecnología farmacéutica. *Razón y Palabra.* 2009; 14 (68): 1-20.
- Parveen S, Misra R, Sahoo SK. Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging. *Nanomed-nanotechnol.* 2012; 8 (2): 147-166.
- Casettari L, Illum L. Chitosan in nasal delivery systems for therapeutic drugs. *J Control Release.* 2014; 190: 189-200.
- Md S, Khan RA, Mustafa G, Chuttani K, Baboota S, Sahni JK, Ali J. Bromocriptine loaded chitosan nanoparticles intended for direct nose to brain delivery: Pharmacodynamic, Pharmacokinetic and Scintigraphy study in mice model. *Eur J Pharm Sci.* 2013; 48 (3): 393-405.
- Hans ML, Lowman AM. Biodegradable nanoparticles for drug delivery and targeting. *Curr Opin Solid St M.* 2002; 6 (4): 319-327.
- Llabot JM, Palma S, Allemandi D. Nanopartículas poliméricas sólidas. *Nuestra Farmacia.* 2008; (53): 40-47.
- Rocha Formiga F, Ansorena E, Estella-Hermoso de mendoza A, Imbuluzqueta E, González D, Blanco Prieto M.J. Monografía XXVIII: Nanotecnología farmacéutica. Madrid; 2009. p. 41-101.
- Mohanraj VJ, Chen Y. Nanoparticles - A Review. *Trop J Pharm Res.* 2006; (5) 1: 561-573.
- Lochhead JJ, Thorne RG. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Adv Drug Deliver Rev.* 2012; 64 (7): 614-628.
- Teijeiro Osorio D. Desarrollo de micro- y nanopartículas de polisacáridos para la administración pulmonar y nasal de macromoléculas terapéuticas [tesis doctoral]. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela; 2007.
- Pardeshi CV, Belgamwar VS. Direct nose to brain drug delivery via integrated nerve pathways bypassing the blood-brain barrier: an excellent platform for brain targeting. *Expert Opin Drug Deliv.* 2013; 10 (7): 957-972.

28. Lauzon MA, Daviau A, Marcos B, Faucheux N. Nanoparticle-mediated growth factor delivery systems: A new way to treat Alzheimer's disease. *J Control Release*. 2015; 206: 187-205.
29. Zhang C, Chen J, Feng C, Shao X, Liu Q, Zhang Q *et al.*. Intranasal nanoparticles of basic fibroblast growth factor for brain delivery to treat Alzheimer's disease. *Int J Pharm*. 2014; 461 (1-2): 192-202.
30. Fazil M, Md S, Haque S, *et al.*. Development and evaluation of rivastigmine loaded chitosan nanoparticles for brain targeting. *Eur J Pharm Sci*. 2012; 47(1):6-15.
31. Alam S, Khan ZI, Mustafa G, Kumar M, Islam F, Bhatnagar A *et al.*. Development and evaluation of thymoquinone-encapsulated chitosan nanoparticles for nose-to-brain targeting: A pharmacoscintigraphic study. *Int J Nanomed*. 2012; 7: 5705-5718.
32. Wang X, Chi N, Tang X. Preparation of estradiol chitosan nanoparticles for improving nasal absorption and brain targeting. *Eur J Pharm Biopharm*. 2008; 70 (3): 735-740.
33. Gambaryan PY, Kondrasheva IG, Severin ES, Guseva AA, Kamensky AA. Increasing the Efficiency of Parkinson's Disease Treatment Using a poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) Based L-DOPA Delivery System. *Exp Neurobiol*. 2014; 23(3): 246-252.
34. Seju U, Kumar A, Sawant KK. Development and evaluation of olanzapine-loaded PLGA nanoparticles for nose-to-brain delivery: *In vitro* and *in vivo* studies. *Acta Biomater*. 2011; 7 (12): 4169-4176.
35. Piazza J, Hoare T, Molinaro L, Terpstra K, Bhandari J, Selvanapathy PR *et al.*. Haloperidol-loaded intranasally administered lectin functionalized poly(ethylene glycol)-block-poly(d,l)-lactic-co-glycolic acid (PEG-PLGA) nanoparticles for the treatment of schizophrenia. *Eur J Pharm Biopharm*. 2014; 87 (1): 30-39.
36. Bari NK, Fazil M, Hassan MQ, Haider MR, Gaba B, Narang JK *et al.*. Brain delivery of buspirone hydrochloride chitosan nanoparticles for the treatment of general anxiety disorder. *Int J Biol Macromol*. 2015; 81: 49-59.
37. Haque S, Md S, Fazil M, Kumar M, Sahni JK, Ali J *et al.*. Venlafaxine loaded chitosan NPs for brain targeting: Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *Carbohydr Polym*. 2012; 89 (1): 72-79.
38. Singh D, Rashid M, Hallan SS, Mehra NK, Prakash A, Mishra N. Pharmacological evaluation of nasal delivery of selegiline hydrochloride-loaded thiolated chitosan nanoparticles for the treatment of depression. *Artificial Cells Nanomed Biotechnol*. 2015; 1-13.
39. Zhang QZ, Zha LS, Zhang Y, Jiang WM, Lu W, Shi ZQ *et al.*. The brain targeting efficiency following nasally applied MPEG-PLA nanoparticles in rats. *J Drug Target*. 2006; 14 (5): 281-290.
40. Gulati N, Nagaich U, Saraf SA. Intranasal delivery of chitosan nanoparticles for migraine therapy. *Sci Pharmaceutica*. 2013; 81 (3): 843-854.
41. Sharma D, Sharma RK, Sharma N, Gabrani R, Sharma SK, Ali J *et al.*. Nose-To-Brain Delivery of PLGA-Diazepam Nanoparticles. *AAPS Pharmscitech*. 2015; 16 (5): 1108-1121.
42. Sharma D, Maheshwari D, Philip G, Rana R, Bhatia S, Singh M *et al.*. Formulation and Optimization of Polymeric Nanoparticles for Intranasal Delivery of Lorazepam Using Box-Behnken Design: In Vitro and In Vivo Evaluation. *BioMed Research International*. 2014; ID 156010.

Evaluación de Nutrire®: una herramienta on-line para realizar estudios de evaluación del estado nutricional

Evaluation of Nutrire®: An On-Line Tool for Carrying Out Evaluation Studies to Assess Nutritional Status

Reyes Artacho Martín-Lagos¹, Joaquín Muros Molina¹, Ana Isabel Rodríguez-Rejón¹, Eduardo Guerra Hernández¹, Amalia González Jiménez², Belén García-Villanova¹, Marina Villalón Mir¹, Herminia López García de la Serrana¹, María Dolores Ruiz-López^{1,3}

1. Departamento de Nutrición y Bromatología. Universidad de Granada

2. Departamento de Medicina. Universidad de Granada

3. Instituto de Nutrición y Tecnología de los alimentos. Universidad de Granada.

Artículo de revisión Review Article

Correspondencia Correspondence

María Dolores Ruiz-López
Dpto. Nutrición y Bromatología
Universidad de Granada
E-mail: mdruiz@ugr.es

Received: 12.01.2016
Accepted: 10.02.2016

RESUMEN

Introducción: *Nutrire®* es un programa informático, fruto de tres proyectos de innovación docente de la Universidad de Granada (España), que permite la valoración del estado nutricional mediante a partir de parámetros antropométricos, dietéticos y bioquímicos.

Objetivo: El objetivo de este trabajo es presentar los resultados obtenidos de la evaluación global del programa por alumnos y egresados para poder analizar sus puntos fuertes y débiles que sirvan con posterioridad para realizar las modificaciones oportunas.

Material y Métodos: Se ha realizado una encuesta anónima a 128 alumnos de 3 titulaciones de grado y 1 de postgrado de la Universidad de Granada. Se incluye 6 preguntas sobre navegabilidad y diseño y 5 sobre contenidos académicos del programa. Asimismo, se han entrevistado a 20 egresados que lo han utilizado en su actividad profesional.

Resultados: La puntuación media obtenida en los alumnos fue de 4,1 sobre 5. Como aspectos positivos destacan: facilidad de uso, incorporación de fotografías de alimentos para elegir el tamaño de ración/porción. Como aspectos de mejora señalan: incorporar más fotos de alimentos, el poder instalar el programa para su uso en un ordenador.

Según los egresados, el principal punto fuerte es tener reunido en un solo programa los tres aspectos de la evaluación del estado nutricional. Como puntos débiles señalan la falta de algún nutriente, como los azúcares, en la base de datos nutricional.

Conclusión: *Nutrire®* es un programa de fácil utilización, muy bien valorada por los alumnos y por los egresados para realizar estudios de evaluación del estado nutricional.

Palabras clave: Valoración nutricional; proyecto innovación docente; programa informático; aprendizaje

ABSTRACT

Introduction: *Nutrire®* is a computer programme, a product of three innovation teaching projects of the University of Granada (Spain), designed to carry out the assessment of the nutritional status by anthropometric, dietetic and biochemical parameters.

Objectives: The main aim of this study is to present its overall results and to analyze its strengths and weaknesses and to carry out the modifications to improve the programme.

Material and Method: An anonymous survey was carried out on 128 students from three different degrees and one the Master's degree. The survey included 6 questions on navigability and design and 5 about the academic content of the programme. Twenty post-graduates who had used the programme in their professional life were also interviewed.

Results and Discussion: The average marking of the students was 4.1 out of 5. The main positive aspects which stood out were the ease of use of the computer programme, and the inclusion of photographs

of foodstuffs which facilitated the choice of size of portion when evaluating a diet. Negative aspects that were commented on were the necessity to include more photos of foodstuffs, and the impossibility of using the programme without the internet.

According to the post-graduates the main benefit of the programme is to have the three principal aspects of the assessment of the nutritional status. The weak points commented on are that the table showing the composition of the foodstuffs does not give information on simple sugars.

Conclusion: *Nutrire*® is an easy tool to use and highly valued by both under-graduates and graduates to evaluate nutritional status.

Key words: Nutritional assessment; teaching innovation project; software; learning

INTRODUCCIÓN

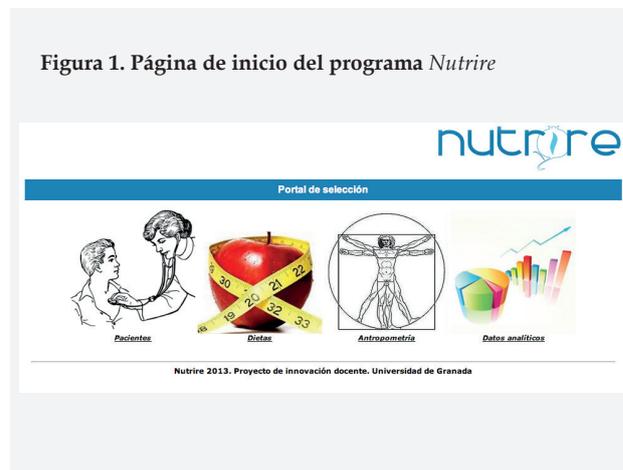
La utilización de las enseñanzas *on line* aplicadas a distintas áreas de conocimiento está siendo cada día una realidad más patente. La entrada de España al Espacio Europeo de Educación Superior ⁽¹⁾ y la adaptación de las actuales enseñanzas a los sistemas europeos de transferencias de créditos (ECTS), obliga a modificar los anteriores sistemas de docencia por otros donde el alumno sea capaz de realizar un trabajo autónomo dirigido por el profesor en la distancia. El éxito o fracaso de las innovaciones educativas depende, en gran parte, de la forma en la que los diferentes actores educativos interpretan, redefinen, filtran y dan forma a los cambios propuestos ⁽²⁾. La realidad es que se ha producido una progresiva incorporación de las Tecnologías de la Información y las Comunicaciones (TIC) como apoyo a la docencia y a las aulas universitarias ⁽³⁾. La integración del *e-learning* en la educación de pregrado promoverá un cambio hacia el aprendizaje en la nutrición, en el que los educadores se convierten en facilitadores del aprendizaje y evaluadores de la competencia ^(4,5). Pero como indica Rodríguez Izquierdo (2011), las TIC no son más que medios y recursos que podemos utilizar en el proceso didáctico. De cómo las utilizemos, para qué y en qué contexto es lo que hace que tengan una incidencia u otra ⁽⁶⁾.

En este sentido, el desarrollo de herramientas que se utilizan en red para la enseñanza de la Nutrición y la Dietética de forma libre, puede permitir no solo una actualización de conocimiento de forma inmediata (directivas, informes, documentos oficiales...) sino que además potencia el autoaprendizaje del alumno sin apenas coste económico.

Con estos antecedentes, se desarrolló un programa informático *on line* y registrado con el nombre de *Nutrire*® que se utilizaba para la docencia práctica de asignaturas presenciales y virtuales relacionadas con la Nutrición y Dietética ⁽⁷⁾. Inicialmente, se diseñó para obtener información de la energía y nutrientes de las dietas de individuos o colec-

tividades y poder así valorar la calidad nutricional de esas ingestas. Posteriormente se publicó la «Guía para estudios dietéticos. Álbum fotográfico de los alimentos» que permite la estimación del peso y/o raciones de los alimentos, y cuya información se incorporó con posterioridad a *Nutrire*® ⁽⁸⁾. La página de inicio del programa con las nuevas utilidades incorporadas se muestra en la (Figura 1).

Figura 1. Página de inicio del programa *Nutrire*



Entre las nuevas utilidades que se han incorporado ⁽⁹⁾ destacan la elaboración de dietas mediante el sistema de intercambio de alimentos (Figura 2), la inclusión de formularios de diferentes tipos de encuestas alimentarias que sirvan de apoyo a la hora de realizar una valoración de la ingesta dietética y tablas de referencia para realizar la valoración nutricional mediante indicadores bioquímicos.

Figura 2. Guía visual para dietas por intercambios



Finalmente se ha incluido una herramienta que permite realizar una valoración antropométrica y de composición corporal, que permite establecer el somatotipo de un individuo y elaborar la correspondiente somatocarta. En la Figura 3 se muestra la página principal para la introducción de los datos antropométricos.

Entre los documentos incluidos destacan curvas y tablas de crecimiento, tablas de valores antropométricos de referencia y ecuaciones utilizadas en la determinación de la composición corporal.

Figura 3. Página de inicio para la evaluación antropométrica

Este programa informático ha sido utilizado por primera vez durante el curso académico 2013-14 por los alumnos de grado y postgrado con asignaturas afines al área de Nutrición y Dietética. Se ha incluido como herramienta de apoyo para el desarrollo de los programas de clases prácticas y en la investigación de los trabajos fin de grado y máster.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio es presentar los resultados obtenidos de la evaluación global del programa informático por los alumnos y egresados para poder analizar sus puntos fuertes y débiles y realizar con posterioridad las modificaciones oportunas.

METODOLOGÍA

Se ha realizado una encuesta anónima a 128 alumnos de las titulaciones de Nutrición Humana y Dietética (n=70), Ciencia y Tecnología de los Alimentos (n=16), Ciencias de la Actividad Física y Deporte (n=39) y Máster en Nutrición Humana (n=3).

La encuesta incluye preguntas relativas al programa informático y otra parte a los contenidos académicos del mismo.

Asimismo, se han entrevistado a 20 egresados que lo han utilizado en su actividad profesional para que indicasen los puntos fuertes y puntos débiles del programa.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Nutrire® ha sido utilizado por unos 300 alumnos aproximadamente en el curso 2013-2014. El programa se ha utilizado

para llevar a cabo la valoración del estado nutricional de supuestos prácticos.

Estos ejercicios había que hacerlos durante el horario asignado a las clases prácticas, en el aula de informática con un material adquirido por el equipo docente y con un número limitado de licencias. Esto obligaba a que todos los alumnos debían seguir un mismo ritmo de trabajo y en un tiempo restringido al horario de prácticas. El desarrollo de esta aplicación que se utiliza *on line*, mediante acceso identificado, facilita que las clases prácticas sean más dúctiles, permitiendo que los alumnos pueda hacer un trabajo autónomo, utilizando el tiempo que cada uno necesite según su capacidad de aprendizaje.

Aunque el profesorado que ha intervenido en el desarrollo y posterior utilización de Nutrire® en las clases prácticas ha mostrado un alto grado de satisfacción de los resultados académicos obtenidos por los alumnos, se quería conocer de forma directa la opinión del alumnado. Para ello, antes de finalizar el curso académico se solicitó su opinión mediante una encuesta anónima, que fue respondida por un total de 128 alumnos.

La tabla 1 muestra las preguntas correspondientes a dos aspectos importantes del programa, la navegabilidad y diseño del software con 6 preguntas y sobre los contenidos docentes con un total de 5 preguntas. Cada ítem tiene una valoración máxima de 5 puntos y una columna de no sabe/no contesta. También se dispone de un espacio para respuestas abiertas en relación a los puntos fuertes y débiles del programa y que utilidades deberían incorporarse.

La puntuación media de los alumnos ha sido de $4,1 \pm 0,6$ sobre 5. La puntuación otorgada a los contenidos del programa por el alumnado fue superior. Consideran que el programa le es de gran utilidad para realizar las prácticas y para su formación, obteniendo peor puntuación lo relacionado con el diseño en si del programa.

En la Tabla 2 se resumen los puntos fuertes y débiles del programa obtenido a partir de las contestaciones abiertas.

Los aspectos positivos en los que coinciden más del 80 % de los alumnos encuestados se pueden resumir en los siguientes puntos:

- Facilidad de uso del programa informático.
- La incorporación de fotografías de alimentos permite elegir el tamaño de ración/porción cuando se está evaluando o diseñando una dieta.

Como aspectos negativos señalan que:

- Se deben incorporar más fotos de alimentos.

- Se pueda instalar el programa para su uso desde un ordenador sin necesidad de utilizar internet.
- No se pueda importar los resultados parciales de la dieta valorada sino solo resultados finales en un formato tipo Excel.

Tabla 1. Resultado de la encuesta sobre el programa *Nutrire*®

Navegabilidad y diseño	
El programa se carga fácilmente	4,2±0,7
Los vínculos funcionan bien	4,0±0,9
Es fácil encontrar las distintas secciones	3,9±0,9
Es fácil volver a la página de inicio cuando se navega	3,9±0,9
Los colores, iconos, tamaño de letra son adecuados	4,1±0,9
El diseño es atractivo	3,7±1,1
Contenidos	
La página principal transmite la idea del proyecto	4,0±0,8
Los contenidos de las distintas secciones son adecuados	3,9±0,8
Los documentos disponibles son útiles y están actualizados	3,9±0,9
Este programa es adecuado para la realización de las prácticas de esta asignatura	4,5±0,6
Este programa puede serte útil en tu formación	4,5±0,7

Tabla 2. Puntos fuertes y débiles del programa *Nutrire*® según los alumnos

Puntos Fuertes	Puntos Débiles
Programa informático de fácil uso	Base de datos de composición de alimentos no actualizada
Integración de la evaluación antropométrica, dietética y bioquímica en una sola herramienta	La información que se genera se guarda en el servidor donde está alojado el programa
Conseguir información útil sobre las técnicas de medidas antropométricas mediante videos de demostración	La información que se puede guardar mediante hoja Excel sobre ingesta de consumo de alimento es solo sobre resultados totales, no parciales.
Facilitar el estudio ya que el programa esta asequible durante todo el curso académico	
Amplio empleo en diversas asignatura de la <i>curricula</i> de Nutrición Humana y Dietética	

Este programa está siendo utilizado actualmente por egresados que están trabajando de forma autónoma en consultas propias o que están desarrollando algún trabajo de investigación. A todos ellos se les ha facilitado su uso y mediante consulta directa se les ha preguntado sobre los puntos fuertes y débiles del programa. Muchos de estos egresados han utilizado otros programas comerciales diseñados para llevar una consulta, lo que nos ha permitido conocer e incluso comparar la utilidad de este proyecto de innovación docente.

El principal punto fuerte, según los egresados, es tener reunido en un solo programa tres aspectos importantes de la valoración del estado nutricional de un individuo: la valoración antropométrica y su interpretación, la valoración de la ingesta dietética y el diseño de dietas por intercambio y la interpretación de datos bioquímicos/ hematológicos.

Como puntos débiles señalan la base de datos nutricional que usa el programa, que se ha quedado limitada ya que falta información sobre la composición de algunos nutrientes, como es la cantidad de azúcares simples de un alimento, que no genere ficheros que contenga tablas Excel con los resultados parciales del estudio de una dieta y que no pueda ser instalado en un ordenador y tenga que utilizarse *on line*.

A la vista de estos resultados consideramos que la utilización de estas herramientas en la enseñanza práctica supone un instrumento facilitador del desarrollo de la misma. Con ello se aligera sensiblemente el tiempo dedicado a cálculos tediosos lo que permite poder centrarse en la interpretación de los resultados. Por otra parte, la forma de trabajar acerca al alumno a lo que será el desarrollo de su trabajo profesional.

Este proyecto, que tiene una incidencia directa en la motivación y aprendizaje del alumnado, se ha podido llevar a cabo gracias a los Programas de Innovación Docente que desde hace una década viene convocándose en la Universidad de Granada (7,8,9).

Conclusión: *Nutrire*® es una herramienta de fácil utilización, muy bien valorada por los alumnos y por los egresados para realizar estudios de evaluación del estado nutricional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bolonia. Rectores de las Universidades Europeas. «Carta Magna de la Universidad Europea» Bolonia, 18 septiembre de 1988. Disponible en: <http://unibo.it/avl/charta/menu.htm>
2. Salinas J. «Innovación docente y uso de las TIC en la enseñanza universitaria». Revista Universitaria y Sociedad del conocimiento. 2004;1:1. Disponible en <http://www.uoc.edu/rusc/dt/esp/salinas1104.pdf>.
3. Rodríguez Izquierdo RM. «Repensar la relación entre las TIC y la enseñanza universitaria: problemas y soluciones.» Revista de curriculum y formación del profesorado. 2011; 15(1). Disponible en: <http://www.ugr.es/~recfpro/rev151ART1.pdf>.
4. Ruiz JG, Mintzer MJ, Leipzig RM. «The Impact of E-Learning in Medical Education». Acad Med. 2006; 81(3) 207-212.
5. Álvarez S, Cuéllar C, López B, Adrada C, Anguiano R, Bueno A, Comas I, Gómez S. «Actitudes de los profesores ante la integración de las TIC en la práctica docente». Estudio de grupo de la Universidad De Valladolid. Edutec-e. Revista Electrónica de Tecnología Educativa. No. 35 / marzo 2011. ISSN: 1135- 9250.
6. Ruiz-López MD, Artacho R, García-Villanova B, Guerra E, Navarro M, Olalla M, Casado GM, González-Antón C, Perez García I. Diseño de Material Didáctico multimedia para la enseñanza de la Nutrición y la Dietética. Segunda parte. En: Jiménez del Barco L, García Garnica MC (eds.) Innovación docente y buenas prácticas en la Universidad de Granada. Editorial Universidad de Granada, 2014.
7. Ruiz-López MD, Artacho R. Programa informático para valoración de dietas «Nutrire». Proyecto de Innovación Docente. Universidad de Granada. Granada, 2006.
8. Ruiz-López MD, Artacho R. Guía para estudios dietéticos. Álbum fotográfico de alimentos. Editorial Universidad de Granada. Granada 2010.
9. Artacho Martin-Lagos R, García-Villanova Ruiz B, González Jiménez A, Guerra Hernández E, López Gª De La Serrana H, Ruiz López MD, Villalón Mir M, González Antón C, Muros Molina J, Rodríguez Rejón A. Nuevas aplicaciones del programa de evaluación nutricional *Nutrire*®. En: Jiménez del Barco L, García Garnica MC (eds.) Innovación Docente y Buenas Prácticas en la Universidad de Granada. Editorial Universidad de Granada, 2015.