

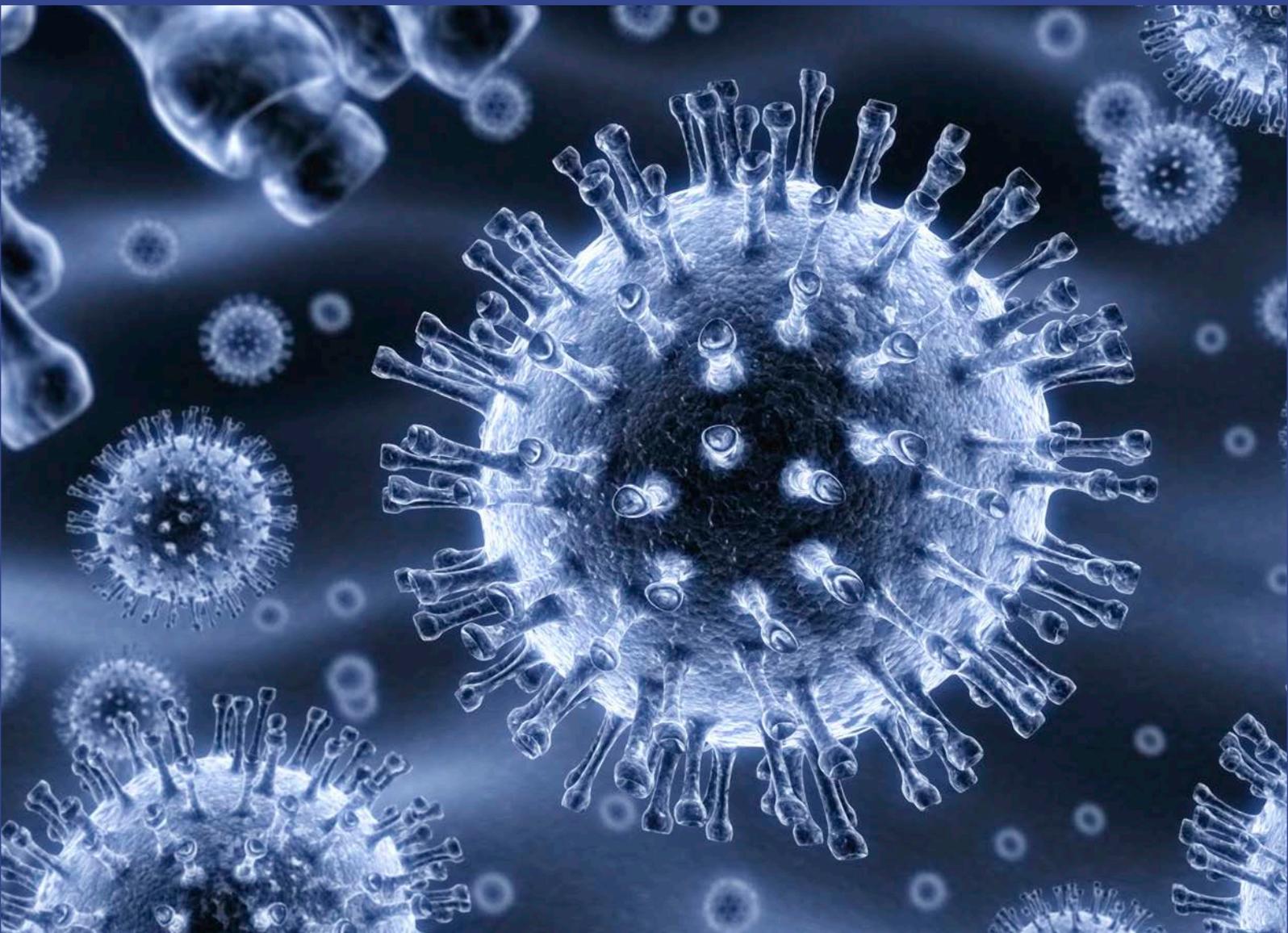
actualidad en
farmacología
y terapéutica

aft

VOL.18 Nº2
REVISTA
TRIMESTRAL

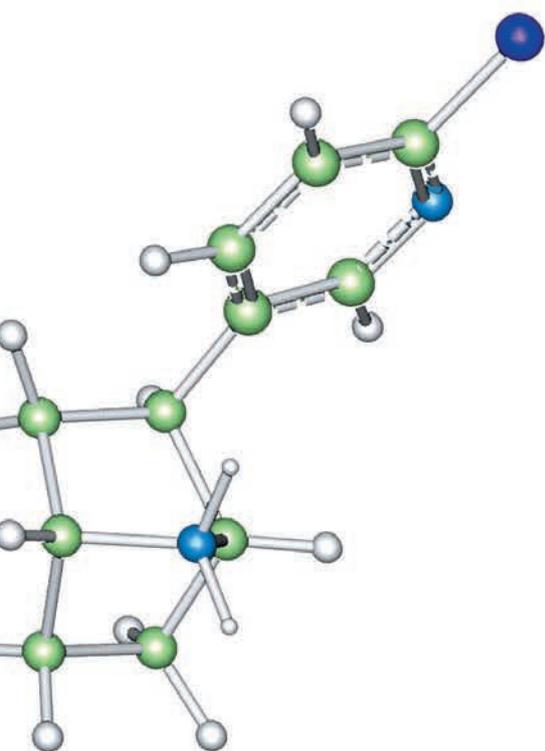
ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

**Abordaje terapéutico en pacientes con
infección por coronavirus SARS-COV-2**



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

Integramos la investigación básica y aplicada al servicio de nuevas ideas farmacoterápicas



Trabajamos para mejorar la **calidad** de vida

Nuestras Unidades de Ensayos Clínicos Fases I a IV han realizado más de ciento cincuenta estudios de bioequivalencia y Fases I a VI de nuevos fármacos

www.ifth.es

Instituto Fundación Teófilo Hernando

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

Avda. Arzobispo Morcillo, 4

28029 Madrid

Tel./fax: +34 911 923 700

info@ifth.es



TEÓFILO HERNANDO



actualidad en farmacología y terapéutica

CONSEJO DE REDACCIÓN

DIRECTOR
Antonio García García
Universidad Autónoma de Madrid
c.e. agg@uam.es

REDACTOR JEFE
Luis Gandía Juan
Universidad Autónoma de Madrid
c.e. luis.gandia@uam.es

VOCALES
Valentín Ceña Callejo
Universidad Castilla La Mancha
c.e. valentin.cena@gmail.com
José Brea
Universidad de Santiago de Compostela
c.e. pepo.brea@usc.es

Julio Cortijo Gimeno
Universidad de Valencia
c.e. julio.cortijo@uv.es

Rosario Jiménez Monleón
Universidad de Granada
c.e. rjmonleon@ugr.es

Francisco Sala Merchán
Universidad Miguel Hernández
c.e. fsala@umh.es

DISEÑO Y PUBLICIDAD
Arturo García de Diego
c.e. arturo.garcia@ifth.es

SECRETARÍA
María Fagoaga Torija
c.e. maria.fagoaga@ifth.es

DIFUSIÓN
Estrella García de Diego
c.e. estrella.garcia@ifth.es



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Sociedad Española de Farmacología
Dpto. Farmacología. Pabellón III, 1ª PI.
Facultad de Medicina. UCM
Avda. Complutense, s/n
28040 - Madrid
Telf. +34 647 987 722
correo-e: socesfar@socesfar.com
<http://www.socesfar.com>

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Instituto Fundación Teófilo Hernando
Parque Científico de Madrid
C/ Faraday 7 – Campus de Cantoblanco
28049 Madrid
Telf./Fax: 911 923 700
correo-e: ifh@uam.es
<http://www.ifth.es>

Junta Directiva de la SEF

Presidente:
Valentín Ceña Callejo
Vicepresidente:
Julio Cortijo Gimeno
Secretaria:
Mercè Pallàs Lliberia
Tesorero:
Juan Manuel Duarte Pérez
Vocales:
Nuria Godessart Marina
Marta Moreno Mínguez
Juan José García Vieitez
Francisco Ciruela Alférez

Junta Directiva del IFTH

Directora:
Manuela García López
Doctor secretario:
Luis Gandía Juan
Director Gerente:
Arturo García de Diego
Vocales:
Antonio García García
Cristóbal de los Ríos Salgado
Javier Egea Maíquez
Rafael León Martínez
Francisco Abad Santos
María Cano Abad

JUNTAS
DIRECTIVAS

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Consejo de Patronato
Presidente:
Valentín Ceña Callejo
Vicepresidente:
Julio Cortijo Gimeno
Secretaria:
Mercè Pallàs Lliberia
Tesorero:
Juan Manuel Duarte Pérez
Vocales:
Catalina Alarcón de la Lastra
Teresa Millán Rusillo
Joaquín Mateos Chacón
Eva Delpón Mosquera

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Consejo de Patronato
Presidente:
Antonio García García
Vicepresidente:
Julio Ancochea Bermúdez
Director:
Arturo García de Diego
Patrona secretaria:
Manuela García López
Administración
M^{ra} José Cieza Nava
Patronos:
Francisco Abad Santos
José María Arnaiz Poza
Jesús Frías Inieta
Luis Gandía Juan
Paloma Hernando Helguero
Miguel Puerro Vicente
Josep Vergés Milano

FUNDACIONES

AFT es una revista de formación continuada que recoge en sus páginas los continuos avances que se producen en la I+D+i del medicamento. También se hace eco de los aspectos históricos de la farmacología y el medicamento, así como de los problemas farmacoterápicos y de seguridad que surgen en la práctica clínica, y de la docencia de la Farmacología.

AFT se edita conjuntamente por la Sociedad Española de Farmacología y el Instituto Fundación Teófilo Hernando de la Universidad Autónoma de Madrid.

La revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica (AFT) se edita trimestralmente en soporte electrónico, y está disponible en la web del Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento www.ifth.es y en la web de la Sociedad Española de Farmacología (SEF) www.socesfar.com.

Los costes de maquetación y edición electrónica de AFT se cubren a partes iguales por la SEF/SEF y la FTH. Además, el IFTH gestiona altruistamente la petición y evaluación de las contribuciones así como las labores de secretaría. También los miembros del Consejo Editorial desempeñan su actividad de forma desinteresada.

AFT se distribuye a los socios de la SEF y a los profesionales del medicamento, preferentemente.

AFT es una revista independiente y abierta a todas las opiniones, pero no se identifica necesariamente con todas las opiniones publicadas. ISSN: 1698-4277

actualidad en farmacología y terapéutica

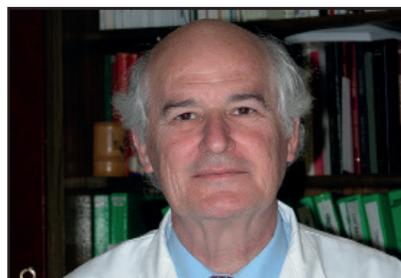
aft

VOL.18 Nº2
REVISTA
TRIMESTRAL

ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA



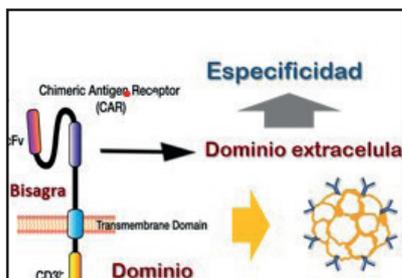
69



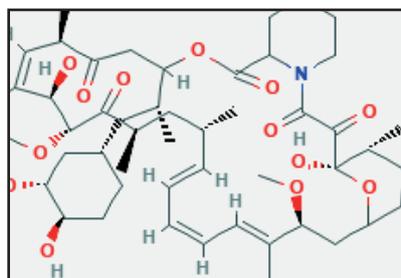
73



75



92



102



128

109. Abordaje terapéutico en pacientes con infección por coronavirus SARS-COV-2



Vol 18 N°2

Índice

Junio 2020

69. EDITORIAL DEL PRESIDENTE

La ciencia como actividad esencial

73. EDITORIAL DEL DIRECTOR

El Departamento de Farmacología en Medicina de la UAM

75. EDITORIAL INVITADO

75. In Memoriam. Sergio Erill Sáez (1938-2020)

80. The potential impact of COVID-19 on therapeutic research worldwide

84. Colesterol LDL: ¿cuánto más bajo mejor?

87. ARTÍCULO DE OPINIÓN

La industria farmacéutica, un aliado en la investigación frente al Covid-19

92. REVISIONES EN FARMACOTERAPIA

92. Nuevas perspectivas en oncología. Las células CAR-T: una fuente inagotable de recursos terapéuticos

102. The mTOR pathway as a target for SARS-COV-2: Rapamycin as a possible alternative pharmacological therapeutic for COVID-19

109. Abordaje terapéutico en pacientes con infección por coronavirus SARS-COV-2

121. DOCENCIA EN FARMACOLOGÍA

Farmacología Social

123. EL FÁRMACO, LA PALABRA Y LA POESÍA

123. Pivotismos y neofármacos

125. Poemas para la crisis viral

126. ¡Oh Capitán, mi Capitán!

128. Farmacología en tiempos de la restauración. Un análisis histórico-literario a través de las obras de Felipe Trigo y de Pío de Baroja

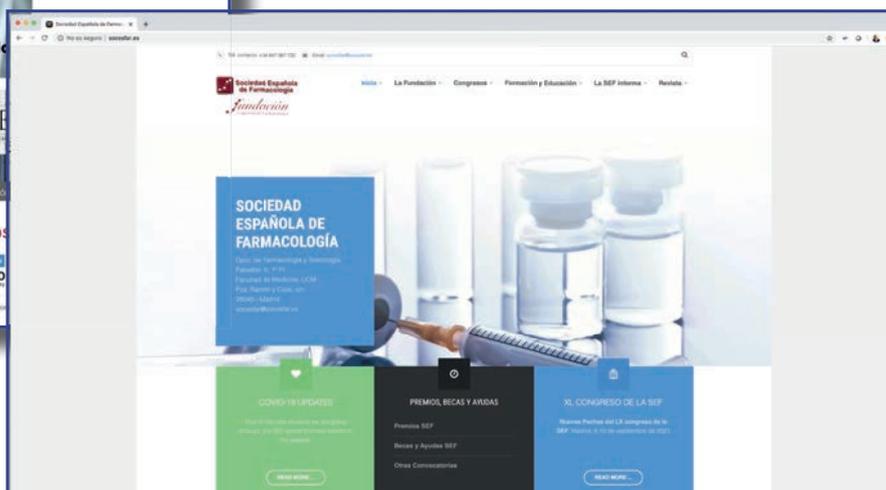
143. NUEVAS NORMAS PARA LOS AUTORES

Descárguese en formato electrónico la revista



actualidad en farmacología y terapéutica

Puede realizar la descarga desde las direcciones web www.socesfar.com y www.ifth.es





Valentín Ceña Callejo

Catedrático del
Departamento de
Farmacología. Unid. Asoc.
Neurodeath-Farmacología,
Facultad de Medicina.
Univ. de Castilla-La
Mancha.

La ciencia como actividad esencial

Nuestra forma habitual de vivir ha sufrido, desde la aparición de la pandemia debida al COVID19, una profunda transformación que, en España, nos ha llevado desde el confinamiento casi absoluto establecido en la declaración del Estado de Alarma del pasado 14 de marzo hasta la situación en la que nos encontramos actualmente, en mitad de una desescalada progresiva de dicho confinamiento, en la cual estamos recobrando paulatinamente aspectos clave de nuestra forma de vida, como es como la libertad de movimientos. La declaración del Estado de Alarma suspendía un gran número de actividades empresariales y comerciales para facilitar el confinamiento de la población y disminuir la tasa de contagios por coronavirus.

La ciencia es una actividad esencial que genera riqueza importante para aquellas zonas geográficas en las que se asientan las instituciones que la realizan

En dicha declaración, como parecía lógico, había una serie de actividades denominadas esenciales que debían continuar activas y que eran necesarias para mantener un mínimo bienestar en la población como, por ejemplo, la apertura de supermercados o farmacias. No obstante, llamaba poderosamente la atención, desde el punto de vista de los investigadores en activo, que la investigación, especialmente la investigación biomédica, no estaba recogida entre dichas actividades esenciales, lo que llevó al cierre durante un largo periodo de tiempo de los laboratorios de investigación en prácticamente todos las Instituciones Académicas y Organismos Públicos de Investigación (OPIs) existentes en nuestro país.

El hecho de no haber considerado la ciencia como una actividad esencial no se debió tanto a la implementación de las medidas de prevención para evitar la transmisión del coronavirus, ya que, debido a la menguante financiación de los grupos de investigación, las distancias sociales en los laboratorios de investigación se pueden mantener

perfectamente, salvo en contadas excepciones para las que se pueden establecer turnos de trabajo, tal y como se está demostrando en la reapertura de dichos espacios de investigación durante la desescalada, sino a causas más profundas. La causa más relevante es, probablemente, la incomprensión que, en general, tiene la clase política de nuestro país hacia el papel que juega la ciencia en la generación de riqueza. El comprender esto, el papel que juega la ciencia en la generación de riqueza, va mucho más allá de las manifestaciones verbales sobre la relevancia de la I+D+i que se repiten en un buen número de discursos en diferentes ambientes. Dichas manifestaciones verbales carecen de traducción práctica en términos de apoyo a la ciencia bien mediante un incremento relevante y sostenido de la financiación de los grupos de investigación a través de proyectos, dotación de personal, infraestructuras necesarias para realizar la labor investigadora o, yendo un paso más allá, a la predisposición a generar un Pacto por la Ciencia consensuado entre las diversas formaciones políticas.

La investigación puede generar riqueza importante para aquellas zonas geográficas en las que se asientan las instituciones que la realizan. Esta riqueza se genera, a partir de los resultados de investigación, tanto con la posible generación de patentes como con la creación de empresas “spin-offs” que pueden generar tanto empleo de calidad como una cierta especialización territorial capaz de producir sinergias y una masa crítica de investigadores necesaria para generar grupos competitivos a nivel internacional. La Unión Europea reconoció este hecho estableciendo la Estrategia de Investigación e Innovación para la Especialización Inteligente como un abordaje que contribuya a una política de cohesión y crecimiento armónico entre diversas regiones de Europa. Dicha estrategia busca que diferentes regiones se especialicen en ámbitos investigadores y productivos que permitan la generación de riqueza a través, en el caso de las universidades, del desarrollo de una investigación competitiva de excelencia. Esto es especialmente positivo para zonas geográficas que, como ocurre en el caso de ciertas Comunidades Autónomas, carecen de una larga trayectoria investigadora y/o tienen escasos presupuestos dedicados a investigación (algunas comunidades autónomas invierten en investigación menos del 0.6 % de su PIB).

Aparte de la generación de riqueza, la investigación, sobre todo la investigación biomédica, tiene un gran componente social, ya que la generación de terapias curativas o paliativas en enfermedades que tienen una gran prevalencia en la población como son las enfermedades neurodegenerativas o el cáncer ha cambiado las expectativas vitales de muchos pacientes a través, por ejemplo, de incrementar la supervivencia de pacientes con ciertos tipos de cáncer o convertir una enfermedad mortal como el SIDA en una infección crónica por VIH. Una mención especial sobre la función social de la ciencia la merecen aquellas patologías, como las enfermedades raras, cuyo número de pacientes, en términos económicos, no justificaría la inversión, pero en las que los avances en la posible terapia de estas patologías tendrían una

gran repercusión positiva en las vidas de los pacientes y sus familias.

Los logros de la actividad investigadora son una función directa de la inversión realizada. En este sentido, nuestro país muestra una diferencia muy marcada con la inversión realizada en I+D+i por otros países de nuestro entorno. En 2017, la inversión en I+D+i alcanzó, en España, el 1.2 % del Producto Interior Bruto (PIB), bastante inferior a la media de la unión europea (2,06 %) y muy inferior a la de los países de nuestro entorno que lideran la inversión en I+D+i: Suecia (3,34%); Austria (3,16 %); Dinamarca (3,06%) o Alemania (3,02%). Este déficit es aún más preocupante si se tiene en cuenta que de ese 1.2 %, en los Presupuestos Generales del Estado de 2017, los fondos no financieros (los dedicados a las subvenciones a la investigación) que proporcionan la inmensa mayoría de los fondos de investigación utilizados por los grupos de investigación pertenecientes a las Instituciones Académicas y a los OPIs solamente representaron el 40% del total del presupuesto de I+D+i. En cambio, de los fondos financieros que constituyen el restante 60% de la inversión en I+D+i se dejaron sin ejecutar en 2017 más de 3.000 millones de euros. Dichos fondos financieros se dedican fundamentalmente a proporcionar préstamos a nulo o muy bajo interés a empresas para desarrollar actividades de I+D+i.

Un elemento de preocupación para la ciencia española consiste en conocer cómo se abordará desde la Administración la financiación de la ciencia en el periodo post pandemia, ya que todas las predicciones apuntan a una severa crisis económica que producirá un descenso del PIB en España entre un 11 y un 15 %. Uno de los escenarios más preocupantes consistiría en que, al igual que ocurrió durante la crisis económica de 2008, se redujera marcadamente la dotación presupuestaria para la financiación de las actividades de I+D+i. La reducción presupuestaria, como consecuencia de dicha crisis fue de tal nivel que aún no se ha alcanzado en los Presupuestos Generales del Estado el nivel de inversión en I+D+i

Los logros de la actividad investigadora son una función directa de la inversión realizada

Se debe apostar decididamente por la capacidad generadora de riqueza de la ciencia incrementando de forma sostenida los presupuestos de I+D+i

que existía en los presupuestos de 2010. Este escenario contribuiría a que la brecha investigadora y tecnológica entre España y los países más avanzados de su entorno se agrandara como consecuencia de la menor competitividad, lo que nos volvería a situar en una situación aún más débil de cara a la salida de la crisis y a enfocar el futuro. Esto es especialmente relevante cuando lo que se está planteando a nivel global son modelos de crecimiento más basados en el conocimiento y con menos peso de otros sectores más tradicionales.

Un escenario mucho más positivo consistiría en que, al igual que hicieron los países de nuestro entorno geográfico que salieron fortalecidos de la crisis económica anterior, se apostara decididamente por la capacidad generadora de riqueza de la ciencia incrementando de forma sostenida los presupuestos de I+D+i. La continuidad de este escenario favorable tendría que basarse en la concreción de algo que se lleva reclamando desde hace mucho tiempo: un Pacto por la Ciencia que, al igual que otros pactos pendientes (Educación y Sanidad) pusiera a estas actividades esenciales a salvo de los vaivenes políticos. El Pacto por la Ciencia es, a priori, mucho más sencillo de alcanzar que los de Sanidad y Educación porque, a diferencia de estos, no hay componentes ideológicos que dificulten el consenso. Negociar y alcanzar un Pacto por la Ciencia entre las fuerzas políticas constituiría un paso importante para mostrar que el apoyo a una actividad esencial como es la ciencia va más allá de la mera retórica parlamentaria.

Un afectuoso saludo,

Valentín Ceña Callejo
valentin.cena@gmail.com

Hazte *Socio de la SEF*

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO **MIEMBRO**

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

DATOS PERSONALES

NOMBRE

DOMICILIO

LICENCIATURA/GRADO:

AÑO DOCTORADO:

POBLACIÓN

CÓDIGO POSTAL

TELÉFONO

CORREO-E

FIRMA

FECHA

DATOS BANCARIOS PARA EL COBRO DE LA CUOTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA (para la Secretaría de la SEF)

BANCO O CAJA DE AHORROS

| ENTIDAD | OFICINA | D.C. | Nº CUENTA |
|-----------|---------|----------------------|-----------|
| | | | |
| AGENCIA | | CALLE | |
| Nº | C.P. | POBLACIÓN | |
| PROVINCIA | | TITULAR DE LA CUENTA | |
| DNI | | | |

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que hasta nuevo aviso deberán adeudar a mi cuenta en esta entidad el recibo que anualmente a mi nombre les sea presentado para su cobro por la **SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA**. Les saluda atentamente:

NOMBRE

FIRMADO

FECHA

CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF

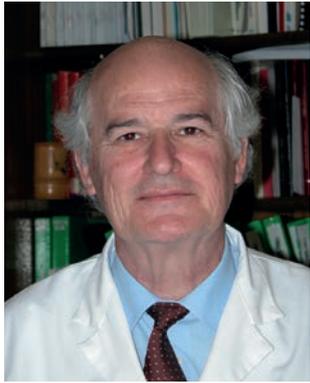
- Enviar al Secretario solicitud por escrito acompañada de un breve "curriculum vitae" o certificado acreditativo y avalada por dos Numerarios y/o de Honor. En caso de no contar con los mencionados avales, nosotros mismos te avalamos.
- Ser aceptado por la Junta Directiva.

Cuotas anuales:

Socio:.....40 Euros

Socio Joven (hasta 35 años) :.....20 Euros

Remitir a: Sociedad Española de Farmacología. Depto. de Farmacología. Pabellón III, 1ª Planta. Facultad de Medicina, UCM. Avda. Complutense s/n, 28040 Madrid. (socesfar@socesfar.es)



Antonio García García

Catedrático emérito del Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Presidente de la Fundación Teófilo Hernando.

El Departamento de Farmacología en Medicina de la UAM

Durante el curso 1970-1971 trabajé por vez primera en el Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid (DFT). El profesor Pedro Sánchez García iniciaba la andadura del DFT en una universidad que había nacido en 1968. Allí pasé solo 1 año, aprendiendo y enseñando farmacología a los estudiantes de medicina. En el periodo 1971-1974 estuve haciendo mi posdoctorado en Nueva York y entre 1974-1977 trabajé en Farmacología de Medicina, Universidad de Valladolid. Continué mi itinerante viaje farmacológico retornando al DFT de la UAM (1977-1982) para recalar después en la recién nacida Universidad de Alicante (1982-1987) y retornar por tercera y definitiva vez a mi DFT de la UAM, en octubre de 1987; hasta ahora. Es decir, de mis cincuenta años profesionales, he vivido en el DFT de la UAM 41. Tengo pues conocimiento directo de este joven pero audaz Departamento de Farmacología y Terapéutica.

Relato aquí el nacimiento y evolución del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

Don Pedro (que así llamamos todos al profesor Sánchez García) forjó el departamento sobre dos sólidos pilares: (1) personas competentes, entusiastas y trabajadoras; y (2) infraestructuras modernas para la práctica de la ciencia farmacológica. Decía que los cementerios estaban llenos de personas imprescindibles y que quería tener a su lado a gente capaz.

El joven molinense Jesús Marín y el excelente farmacólogo formado en Harvard Bernardino Gómez fueron los primeros fichajes de don Pedro. Bernardino resolvía cualquier problema que surgiera y ayudaba a cualquier doctorando a superar cualquier dificultad técnica pues era un científico de laboratorio al cien por cien. Jesús se aficionó a la fisiofarmacología vascular y, aunque murió prematuramente en el año 2000, le dio tiempo a crear un grupo puntero de investigadores que siguieron su huella cardiovascular. Destaco, por el impacto de sus investigaciones a dos de sus muchos colaboradores, Mercedes Salaices y Carlos Félix Sánchez Ferrer.

Mercedes Salaices desarrolló con autoridad y gran penetración

internacional una línea de investigación cardiovascular, enfocada desde la óptica de la fisiofarmacología de la pared vascular y su proyección al estudio de los mecanismos básicos de la hipertensión. Son muchos los doctorandos que han pasado por el laboratorio IV de Mercedes y muchos los científicos de Europa y América que han colaborado y colaboran con ella. Destaca en la actualidad su colaboradora Ana Briones, que desarrolla una potente línea en mecanismos fisiofarmacológicos vasculares. Ocurre otro tanto con Carlos, que proyectó sus estudios vasculares realizados con Jesús, al campo de la patología vascular en la diabetes. Junto con Concha Peiró, este dúo de investigadores es obligado referente internacional en este campo.

Luis Gandía culminó su tesis doctoral y se "paseó" por los EEUU haciendo un fértil posdoctorado. Aprendió en profundidad electrofisiología que aplica para conocer el mecanismo de acción de los fármacos sobre canales iónicos y la excitabilidad neuronal, junto con su colaborador inseparable Ricardo de Pascual. Su trabajo se proyecta hacia las enfermedades neurodegenerativas, particularmente el alzheimer. Ha

contribuido a generar conocimiento en el campo del mecanismo de acción de varios fármacos, en colaboración con industrias farmacéuticas nacionales y multinacionales.

En esta línea, pero con un enfoque más neuroquímico y biológico molecular se encuentra la línea de investigación que con gran impacto desarrolla Manuela García López. Con sus numerosas colaboraciones dentro y fuera de España y su impactante línea de publicaciones, Manuela es un referente en el campo de la farmacología de las enfermedades neurodegenerativas. La simbiosis de la farmacología de Manuela con la química médica de Rafael León, creando nuevas moléculas neuroprotectoras, ha demostrado la eficacia de la colaboración. En esta línea de química médica y farmacología en el campo del alzheimer está también el fértil grupo creado por Cristóbal de los Ríos, quien montó el original laboratorio de diseño y síntesis de fármacos, inusual en un departamento de farmacología.

Por su parte Carmen Montiel, que dedicó varios años a temas de neurotransmisión, cambió a otros temas más clínicos relacionados con la inflamación y la sepsis. También Almudena Albillos practica una ciencia puntera en el campo de la regulación farmacológica de la liberación de neurotransmisores. En esta línea trabajan también María Cano y Jesús Hernández Guijo.

Don Pedro tuvo siempre gran inquietud por la farmacología clínica y fue uno de los adelantados de su introducción en España. Jesús Frías ha sido el impulsor de la farmacología clínica en el DFT, creando en un edificio anexo a la Facultad, una modélica Unidad de Ensayos Clínicos de Fase I. Ha formado a numerosos residentes en el Servicio de Farmacología Clínica de La Paz, con sus colaboradores Antonio Carcas y Alberto Borobia. También Francisco Abad ha hecho otra tanto en el Hospital de La Princesa que, como La Paz, está adscrito a la UAM con fines docentes.

Otro aspecto del DFT que concibiera don Pedro es la celebración de seminarios de investigación periódicos a los que, con

los años, han acudido una pléyade de investigadores de todo el mundo, incluidos varios Premios Nobel. Ello ha permitido crear un ambiente científico adecuado para la formación de jóvenes investigadores, que en el medio siglo de vida del DFT se cuentan por cientos, que hoy trabajan dentro y fuera de España.

La excelencia en la docencia de la farmacología en tercer curso y de la farmacología clínica en sexto curso ha constituido una inquietud colectiva del profesorado del DFT, catalizada por don Pedro. Cabe destacar la invención de los Minicongresos de Farmacología, una actividad dirigida a la educación médica de los estudiantes de tercer curso de medicina. La celebración cada año de estos Minicongresos en los que los estudiantes presentan un trabajo de investigación, ha sido motivo de grandes satisfacciones para el profesorado de nuestro DFT. Una experiencia docente innovadora que luego se extendió a otras universidades de dentro y fuera de España, y que se adelantó varios años al Plan Bolonia.

No querría olvidarme del apoyo que hemos tenido todos los profesores del personal de secretaría y otros servicios, particularmente de Natividad Tera Osorio, María del Carmen Molinos Santano, Javier Álvarez y David Gómez.

En 2000 celebramos un simposio científico internacional de homenaje al profesor Pedro Sánchez García, que se jubilaba. El voluminoso libro que editamos con las comunicaciones de los numerosos ponentes nacionales e internacionales es un indicador de la obra de don Pedro. Ahora, en su condición de catedrático emérito de la UAM, todavía viene a su despacho del DFT y se pasea por los laboratorios preguntando a los jóvenes doctorandos por sus trabajos. Don Pedro acaba de cumplir 90 años, una "carga" que lleva estupendamente con su bien amueblada cabeza, su gran espíritu universitario y su afán por hacer bien la ciencia y la docencia, que siempre le acompañó. Le deseamos que continúe con nosotros muchos años más. ¡Felicidades!

Antonio García García
agg@uam.es

El profesor Pedro Sánchez García supo reclutar buenas cabezas científicas con inquietudes docentes, consolidándose así un departamento que, tras 50 años de andadura, sigue teniendo futuro



In Memoriam. Sergio Erill Sáez (1938-2020)

Sergio Erill aunó durante toda su vida una visión integral de la Farmacología en la que la farmacología básica y la farmacología clínica eran partes complementarias e indisolubles, que se reatualimentaban mutuamente para permitir el descubrimiento de nuevos fármacos y el uso más eficiente posible de los medicamentos disponibles en los pacientes que los necesitaban. Esta visión le permitió convivir fluidamente con farmacólogos básicos y clínicos y por ello este artículo está escrito desde la doble perspectiva de un farmacólogo básico y una farmacóloga clínica

Sergio Erill desde la perspectiva de un farmacólogo básico (José Manuel Baeyens)

Conocí a Sergio en 1979 y he tenido el privilegio de mantener mi relación con él continuamente hasta que nos ha dejado. Sergio ha sido mi maestro y mi amigo. El me enseñó a ser científico, profesor y a concebir la ciencia y la educación como formas de compromiso y cambio social. Siempre ofreció oportunidades a los más jóvenes, promovía el talento de cada uno y acompañaba su proceso. Lo extraordinario es que estas capacidades tuyas, no se centraban exclusivamente en el aspecto profesional;

su calidad como persona hacía que sus relaciones con todos fueran respetuosas, cercanas, horizontales, llenas de cuidado y afecto.

Algunos rasgos interesantes sobre su visión de la vida pueden encontrarse en una entrevista que le realizaron en 1997 y fue publicada en *The Lancet* (*Lancet* 350: 1562, 1997; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)64005-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)64005-6)). Ilustrativa de esa visión me parece su respuesta a la pregunta sobre qué consejos le daría a un médico recién licenciado: *“Cuando hagas algo, hazlo bien; siempre que puedas, lee a los clásicos en tu disciplina; y, sobre todo, desprecia el dogmatismo e ignora todas las formas de*

Como
Presidente de
la Sociedad
Española de
Farmacología
creó el
“Premio Joven
Investigador”,
que durante
35 años ha
reconocido a
algunos de los
farmacólogos
españoles
más
relevantes

autoridad”. No se trata de recomendaciones fruto de reflexiones filosóficas teóricas sino el resumen de tres características fundamentales de su personalidad y su forma de afrontar la vida.

Sergio llegó a Granada en 1979, como Catedrático del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina. En aquel momento yo era un alumno interno del Departamento, que cursaba el último año de la Licenciatura. Inmediatamente me llamó la atención su habilidad para llevar a cabo alianzas, tanto con la Universidad como con el Hospital Clínico Universitario, lo que le permitió transformar el espacio del Departamento, reestructurar por completo sus laboratorios de investigación y dotarlos de una notable infraestructura. Todo ello en menos de un año. Con el tiempo, me di cuenta de que su prestigio, inteligencia y trato personal exquisito fueron claves para que lo consiguiera.

Su dedicación e interés por la docencia también se pusieron rápidamente de manifiesto. Sus clases teóricas tenían una asistencia llamativamente numerosa, comparada con la de otras asignaturas de la carrera. No era extraño porque Sergio transmitía su carisma personal en unas clases bien estructuradas y amenas, en las que exponía los temas con rigor, relacionándolos con la historia y la sociedad a través de múltiples anécdotas.

Para iniciarme en la docencia de la Farmacología como Profesor Ayudante recién contratado por la Universidad, Sergio me encargó realizar seminarios de dudas con alumnos repetidores. Cada 2-3 semanas debía encargarme de organizar una reunión con los alumnos repetidores (un grupo de unas 20 personas que habían suspendido como mínimo en 4 convocatorias previas de la asignatura). En cada encuentro resumía los aspectos clave de algunos temas importantes de la asignatura, resolvía sus dudas y les hacía exámenes formativos. Fue un encargo que, en mi entusiasmo de recién llegado, acepté sin dudar y sin pensar lo que realmente implicaba y la razón por la

que Sergio me había hecho ese encargo: preparar adecuadamente los seminarios me obligaba a asistir a todas las clases y estudiármelas en profundidad antes de cada reunión con los alumnos. A pesar del estrés que significó, siempre valoré positivamente la experiencia y me pareció una forma muy inteligente y motivadora de introducir en la docencia a un profesor novel. Una forma de hacer las cosas muy típica de Sergio.

Su voluntad de apoyar y reconocer la labor de los jóvenes, sacando lo mejor de ellos, ha sido clave en la vida profesional de muchos de quienes le hemos conocido y es el eje vertebrador de numerosas iniciativas suyas, transformadoras de la vida universitaria y de la ciencia en general.

Como Presidente de la Sociedad Española de Farmacología creó el “Premio Joven Investigador”, que durante 35 años ha reconocido a algunos de los farmacólogos españoles más relevantes. Como Director Científico de Laboratorios Esteve firmó con diversas Universidades un programa de colaboración por el que se concedía a jóvenes farmacólogos una ayuda económica, a fondo perdido, para financiar su investigación durante 3 años; una actividad de mecenazgo nada frecuente en nuestro país cuando se inició en 1990. Igualmente, este compromiso se evidenció en algunas ocasiones en las que participó en comités de selección de proyectos de investigación, defendiendo arduosamente su concesión a jóvenes con gran proyección de futuro. Su posicionamiento innovador y heterodoxo en la vida fue fuente de polémicas con algunos otros miembros de los comités, que anteponían el apoyo a investigadores más establecidos aunque tuvieran menor talento.

En su capacidad para establecer alianzas mantuvo amplísimas relaciones con otros médicos e investigadores de relevancia nacional e internacional que, durante su periodo como profesor en Granada, permitieron que aproximadamente cada mes recibiéramos a un invitado que impartía una conferencia o desarrollaba un

seminario sobre los aspectos más diversos de la farmacoterapéutica. Posteriormente, una parte importante de su actividad al frente de la Fundación Dr Esteve, que concebía *“como un laboratorio en el cual, en vez de mezclar productos en probetas, mezclaremos científicos en una sala”*, se basó en sus buenos contactos, amplios conocimientos y esa forma de relacionarse con los demás que creaba un ambiente agradable en cualquier reunión, científica o no.

La pérdida de Sergio deja un hueco importante en la vida de los que le conocimos. La Farmacología española ha perdido a uno de sus impulsores y referentes.

Sergio Erill desde la perspectiva de una farmacóloga clínica (María Isabel Lucena)

Llegué a Granada en 1980 para iniciar mi periodo de formación de especialista en Farmacología Clínica en el Hospital Clínico San Cecilio y el Departamento de Farmacología de la Universidad de Granada, por recomendación del Prof. García Valdecasas. Me encontré un Departamento en fase de renovación estructural, con administrativos (Puri) y técnicos de laboratorio (Cruz, Maribel, Paqui y Aureliano) y un personal en formación muy joven y motivado que se nucleaba en torno a la figura del Prof. Sergio Erill - quien tras formarse en farmacología clínica en Ann Arbor (Michigan) había retornado a España, obteniendo la Cátedra en Bilbao antes de ocupar la de Granada - y por el que sentían gran respeto y admiración. El Prof. Erill representaba una visión nueva de la Farmacología que trascendía el laboratorio para adentrarse en la sala del hospital, manteniendo al mismo tiempo el sentido de pertenencia a una destacada generación de farmacólogos, facilitado todo ello por la entrañable relación de amistad que construyo con el Prof. Emilio Muñoz, quien fue Catedrático de Farmacología, Rector de la UGR y toda una institución académica y social de la época. En este nuevo quehacer le acompañó en perfecta armonía el Prof. Alfonso Moreno, quien desarrollaría posteriormente una brillante carrera académica y de gestión en el área de la Farmacología clínica, y otros

distinguidos miembros del Departamento como el Prof. Manuel G^a Morillas, la Dra. Elena Pita Calandre y el Prof. Raimundo Carlos. No es aventurado afirmar que la farmacología en Granada vivió con Sergio Erill su momento de mayor esplendor. El Prof. Erill con su bagaje farmacológico, su formación anglosajona y su inquebrantable honestidad intelectual supo impulsar la disciplina de la Farmacología Clínica integrándola en el quehacer del Hospital y confiriéndole un carácter muy innovador. Recuerdo como acudía a las sesiones clínicas dejando oír su voz, siempre lucida, plagada de referencias a la evidencia científica, y como visitaba a los pacientes con el Prof. Arsacio Peña (Catedrático de Patología Médica) en la sala de Medica II, y organizaba actividades formativas de alto nivel como el extraordinario curso de farmacocinética clínica que impartió junto con el Prof. Patrick du Souich. Todos los que tuvimos el privilegio de conocerle y formarnos como especialistas bajo su tutela sentimos el orgullo de haber compartido con él una travesía pionera que integraba las actividades que aporta esta especialidad médica en la individualización de la terapéutica y que hoy han adquirido el estatus de paradigma. Incluso pudimos diseñar y planificar ensayos clínicos, ¡qué atrevimiento! Un aspecto que destacaría y que ha forjado mi concepto de la farmacología, era su visión tan atractiva de la ciencia médica siempre al servicio de los problemas del paciente, donde los límites de los aspectos básicos y clínicos se entretrejan con naturalidad aportando complementariedad y valor a la validación de hipótesis o resolución de preguntas clínicas. Este enfoque ciertamente requiere de buenas dosis de motivación, entusiasmo y capacidad de establecer colaboraciones, cualidades que fluían de manera natural en Sergio.

En el Departamento de Farmacología de la Universidad de Granada fue maestro y mentor también de otros farmacólogos, José Manuel Baeyens, Esperanza del Pozo, M^a del Carmen Fernández Sánchez, M^a José González de Suso y Francisco Ruiz Cabello, compañeros y amigos, que como yo recuerdan con gratitud y admiración aquella época que marcó nuestras vidas para siempre, porque el Prof. Erill nos abrió las puertas al fascinante mundo de

Con la pérdida de Sergio Erill la Farmacología española ha perdido a uno de sus impulsores y referentes



Tenía una visión de la ciencia médica siempre al servicio de los problemas del paciente, sin distinción entre ciencia básica y clínica

Sergio Erill acompañado de su mujer, Teresa Sagalés, y algunas de las personas que nos formamos con él en Granada, en una comida de homenaje celebrada en 2018 en la Universidad de Málaga. De izquierda a derecha: Francisco Ruiz-Cabello Osuna, Catedrático de Inmunología de la Universidad de Granada; María José González de Suso, Farmacóloga Clínica, Directora de Programas de la Subdirección General de Programas Internacionales de Investigación del Instituto de Salud Carlos III; Sergio Erill Sáez; Teresa Sagalés Sala, Ex-Jefa del Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona; María Isabel Lucena González, Catedrática de Farmacología de la Universidad de Málaga y Jefa del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga; Esperanza del Pozo Gavilán, Catedrática de Farmacología de la Universidad de Granada; María del Carmen Fernández Sánchez, Farmacóloga Clínica, responsable de la Unidad de Investigación del Complejo Hospitalario Torrecárdenas de Almería y José Manuel Baeyens Cabrera, Catedrático de Farmacología de la Universidad de Granada.

la investigación científica hecha con rigor y exigencia y al magisterio de la docencia que dominaba de forma excepcional.

Pocos años después Sergio Erill en un ejercicio de gran generosidad personal dejó Granada, para trasladarse con su mujer Teresa, neurofisióloga clínica, del Hospital Valle de Hebrón, e hijos Nadina e Iván, a Barcelona. Y en esta ciudad el Prof. Erill pasa a ocupar la Dirección de la Fundación Dr. Antonio Esteve durante un periodo de más de 20 años, desarrollando actividades formativas en Farmacología de gran originalidad que cubrían materias no implementadas en el currículo de medicina, con la edición posterior de numerosas publicaciones relacionadas con los encuentros, jornadas, cursos y seminarios impartidos.

Hombre de una vasta cultura, permaneció siempre activo y en la frontera del conocimiento. Fruto de su visión crítica y nada acomodada de la realidad mostró especial empeño en escudriñar algunas de las personalidades científicas de

nuestro tiempo, acercándose a ellas sin prejuicios ni componendas, desentrañando la verdad y separándola del mito. Fue en la presentación de su último libro "La Ciencia Oculta" en Málaga, en 2018, donde tuvimos la oportunidad de rendirle un pequeño homenaje a lo largo de una jornada entrañable de la mano del Departamento de Farmacología de la Universidad de Málaga, de la Academia Malagueña de Ciencias y de la Fundación A Esteve con Fèlix Bosch y Josep Eladi Baños, compañeros en su última etapa profesional, y en la que hubo tiempo para la cultura, la gastronomía y la ciencia.

La arrolladora personalidad de Sergio Erill, su avanzada visión de la Farmacología y su insobornable compromiso con la investigación y la generación de un conocimiento válido para la toma de decisiones clínicas, me han influido de una manera determinante. Sergio Erill estará siempre en la memoria de todos los que con él compartimos los valores que encarnaba, "el espíritu del buen hacer, del saber estar y esa atención minuciosa a los "pequeños detalles".

Sergio Erill: Fechas e hitos

Sergio Erill obtuvo tanto la Licenciatura en Medicina (1963) como el grado de Doctor en Medicina (1967) en la Universidad de Barcelona. Poco después consiguió una beca *Merck International Fellowship in Clinical Pharmacology* para realizar una estancia de formación postdoctoral (1968-69) en Ann Arbor (Michigan, EEUU). Tras regresar a España se incorporó como profesor a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona en la que permaneció hasta 1976 como Profesor Agregado de Farmacología y Terapéutica Clínica. Posteriormente, fue Catedrático de Farmacología en las Universidades de Bilbao (1976-79) y de Granada (1979-1983), donde también se encargó de la dirección del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Clínico San Cecilio.

En 1983 se trasladó a Barcelona como Director de la Fundación Dr. Esteve, una institución sin ánimo de lucro dedicada a fomentar el progreso de la Farmacoterapéutica, que dirigió hasta 2008. Durante varios años compaginó dicha labor con su actividad como miembro del *WHO Expert Panel on Drug Evaluation* (1983-1992) y como Profesor del Departamento de Farmacología de la Universidad de Montreal (1983-1998), donde trabajó con el Prof Patrick du Souich, un entrañable compañero y amigo desde los inicios de su actividad investigadora en Barcelona durante los años 60-70 del siglo pasado.

Sergio Erill desempeñó con gran compromiso y eficacia numerosos cargos de gestión académica y profesional. Fue Presidente de la Comisión Nacional de Farmacología Clínica (1978-1981), de la Sociedad Española de Farmacología (1982-1986) y de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia (1987-1988). Desde 1989 al 2003 se encargó de la dirección científica de Laboratorios Esteve S.A. Desde 2013 era miembro del Comité Científico Externo del Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears.

Autor de numerosos artículos de investigación (particularmente sobre el metabolismo y las características de la unión de fármacos a proteínas plasmáticas y su modificación en diversas enfermedades) y de comentarios editoriales (entre los que se encuentran sus 13 comentarios en la sección "Jabs & Jibs" en *The Lancet*, desde 1998 a 2003), en los que muestra sus amplios conocimientos e intereses científicos junto con la visión incisiva y la agudeza crítica que siempre le caracterizaron (https://www.researchgate.net/profile/Sergio_Erill).

Es igualmente prominente su actividad como editor o promotor de la edición de numerosos libros a través de la Fundación Dr. Esteve (<https://www.esteve.org/publicaciones/>), destacando las "Monografías Dr Esteve", los "Esteve Foundation Symposia" y los libros de la serie "Pharmacotherapy revisited", en cada uno de cuyos volúmenes se incluyen los facsímiles de artículos claves en el desarrollo de la Farmacología Clínica y de diversos aspectos de la farmacoterapéutica, una muestra de su interés y reivindicación de los clásicos.

The potential impact of COVID-19 on therapeutic research worldwide

Michael Spedding

Secretary General IUPHAR

Therapeutic research and healthcare will be profoundly changed by the SARS-CoV-2 virus, in multiple ways. Although, at the time of writing (June 2020) it is still unclear whether the virus will continue to prevent scientific congresses, and will continue to spread worldwide, it has already changed the way medical research is perceived by the public. Priorities have shifted massively. Some of these changes will be very long-lasting, hopefully, because lessons from the first SARS epidemic, were not fully enacted to prepare the world for the different menace of SARS-CoV-2. Even if there is not a second wave of SARS-CoV-2, we will continue to be menaced by future viral outbreaks, and also by epidemics of bacteria which are fully antibiotic resistant, where little is being done, particularly to limit antibiotic use in farming.

We will continue to be menaced by future viral outbreaks, and also by epidemics of bacteria which are fully antibiotic resistant

By definition, an article such as this is forward-looking, therefore speculative. The article is written in three parts, first as secretary-general of the International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR), describing how the world of pharmacology has responded to the crisis, second, as a drug-discovery scientist how the science which has come out from the successive coronavirus outbreaks will change future research, and finally, how science itself, and scientific advice, may give us a last chance to advance changes in society and health care.

IUPHAR and the response of the world's pharmacology societies

The arrival of the COVID-19 epidemic not only coincided with, but also accelerated, IUPHAR changing its governance procedures to be more interactive with the world's pharmacological societies. The IUPHAR website (<https://iuphar.org/>) shows how the societies have

spread information and supplied expert advice to their respective governments. The nomenclature committee of IUPHAR (NC-IUPHAR) has issued a roadmap for targeting drugs at SARS-CoV2 and COVID19 (<https://guidetopharmacology.org>), and kept a list of the drug targets, and drugs in development. The clinical division has issued guidelines for drug development for COVID-19 (<https://iuphar.org/>) and we have held a review meeting of the Chinese experience for treating COVID-19, which is also on the web site. IUPHAR is a non-governmental organisation (NGO) to WHO.

Now that many scientists are working remotely from their laboratories, and students are working from home, authoritative web sites are critical and NC-IUPHAR has developed the IUPHAR/BPS guidetopharmacology.org which lists all the drug targets in the human genome. This is the web-based culmination of NC-IUPHAR's 30 years of development in order to structure modern pharmacology, starting from 5 expert subcommittees in 1992

Stopping all 'non-essential' research will prove to have been a very poor idea

to >100 now, which represents the efforts of >700 expert scientists. NC-IUPHAR has published 130 authoritative reviews on receptors, ion channels and enzymes, with an H-index of 90. All scientists are invited to use it, and also to contribute to it, in a feed-forward, expert-reviewed knowledgebase, which contrasts with the scientifically-embarrassing posturing over chloroquine and its derivatives as therapy for COVID-19. Quality control is obtained by having NC-IUPHAR meetings every six months which validate data, publications, and also explore new areas with invited experts. Subcommittees must contain the main experts – but also scientists with divergent views, so controversy is open and direct. Meetings are therefore lively but controlled. Industrial scientists are welcome, but balance is controlled by a quality control in that any finding has to be independently verified. The first chair was Paul Vanhoutte, then Bob Ruffolo, I was secretary then chair from 1992-2014 and Steve Alexander chair from 2014. Development of the web site by the curators (based at Edinburgh in Professor Jamie Davies lab) has been facilitated by two major grants from the Wellcome foundation, and now from the British Pharmacological Society, but this is a worldwide resource.

COVID-19 has taught us the critical interplay between pharmacology and immunology. Fortunately NC-IUPHAR had the foresight to gain a major Wellcome grant to produce the <https://www.guidetoimmunopharmacology.org/> database listing all the immunological drug targets, a key interface for the future. IUPHAR also signed a memorandum of understanding with the International Union of Immunological Sciences (IUIS) furthering immunopharmacology. Thus IUPHAR's free on-line pharmacology education project (PEP) directly links to immunopaedia <https://www.pharmacologyeducation.org/pharmacology/immunopharmacology>. Thus both basic pharmacology and immunology education are only a click away. IUPHAR welcomes initiatives with other societies to expand these sites, and also to have web sites in languages other than English. Furthermore, we try to

expand into new healthcare areas, having obtained a grant from the Medicines for Malaria Venture, backed by Bill Gates, for <https://www.guidetomalariapharmacology.org/>. Pharmacological societies can have IUPHAR as a partner in obtaining grants about critical health care issues.

How science will change after COVID-19

The epidemic has shown the fragility of human healthcare, even in countries which spend massively. It reminds us that pandemics happen and cannot be predicted. Nevertheless, the SARS and MERS epidemics were warnings, and greater heed should have been taken of them. Furthermore, considerable harm has been made by non-scientific touting of 'medical advances' which are unjustified. There now more than 2000 clinical trials listed in ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19> with more than 200 targeting hydroxychloroquine. This is unsustainable because the epidemic is limited in time by confinement, so it is possible that at the end of it we will still not have a definitive answer as to the correct drugs to use. In this respect, IUPHAR has produced guidelines for clinical trials, but Governmental and WHO priorities must be given (as in India) because clinical resources must be prioritised if progress is to be made in such emergencies.

Viral pharmacology is complicated and simple *in vitro* tests of viral replication insufficient to advance drugs into the clinic. Yet there are virtually no reliable animal models for the unique pharmacology of COVID-19. Furthermore, the closure of laboratories not working directly on SARS-CoV-2 has been very serious, particularly as the virus uses many host cell mechanisms to replicate (see below) and research has stopped on these mechanisms. Stopping all 'non-essential' research will prove to have been a very wasteful idea, as building up stocks on transgenic animals for other

The failure to take on board scientific advice early on has had an immense impact on the overall death rates between countries and the total viral load in a particular country

critical diseases, for example, may take years. Already, patient groups with rare and severe diseases feel left behind, as the research that they fund has been stopped to prevent SARS-CoV-2 spreading.

What will happen in the future? First, the public now appreciates drug research, and Harris polls (<https://theharrispoll.com/>) have shown that the pharmaceutical industry has lost much of its negative image. The societal costs of ignoring drug research have been made clear. Collaboration to produce vaccines has been real and this trend will probably continue, and is needed if cures are to be found for the common diseases (Alzheimer's, amyotrophic lateral sclerosis, ALS, etc.) which have resisted therapy to now. Viral pharmacology will come into its own. COVID-19 has a totally novel clinical profile and phenotypical screening must make a comeback. My industrial PhD supervisor, Roy Brittain, was head of the first Glaxo pharmacology group and discovered drugs which have sold for >650 billion£, cumulatively, 40-50 years ago, when we knew very little of what we know now: this was achieved by phenotypical screening using analytical pharmacology techniques, where the only variable was the drug, in a pathophysiological setting. Modern pharmacology techniques can do this now but in totally novel ways. High throughput metabolomics can give new insights and potential therapies into diseases such as ALS (Henriques et al., 2015, 2017, 2018, Bouscary et al, 2019), because sugar and lipid chemistry is so complicated (but essential) that it can only be addressed properly by metabolomics: genomic techniques are blind to these changes except for identifying the rare diseases caused by enzyme mutations. Furthermore, viruses use host receptors and enzymes to multiply and spread, which can also be assessed by metabolomics. The symptoms of COVID-19 are also exacerbated by ageing, but human ageing and performance decline is quite different from other animals, and this has been underestimated by pharma research (Noakes and Spedding, 2012): this may change post CoVID-19.

The pharmacology of rare diseases will continue apace, but we now realise that common diseases, such as schizophrenia, may be consequent to environmental impact on brains which have a myriad of mutations, or copy number variations: all of which affect neuronal plasticity to different extents (Artigas et al, 2017). There are so many molecular causes, that this common disease, may have a myriad of molecular triggers, impossible to target individually so drugs must target directly the brain circuits which are at risk, downstream. Again, phenotypical screening is important.

The future of scientific meetings is in doubt, depending on a second wave of infection, but the advantages of teleconferencing have been made clear. This will change the way scientists will work, for ever.

How scientific advice will change society

The failure to take on board scientific advice early on has had an immense impact on the overall death rates between countries and the total viral load in a particular country. This failing has been evident and scientists must act quickly to ensure that science continues to be seen as a critical human endeavor, and an excellent career path for young people.

Michael Spedding

Secretary General IUPHAR;
President, Spedding Research Solutions
SAS,

6 Rue Ampere, Le Vesinet, 78110, France.
0033637059188.

Michael@speddingresearchsolutions.fr

References

1. Bouscary A, Quessada C, Mosbach A, Callizot N, Spedding M, Loeffler JP, Henriques A. Ambroxol Hydrochloride Improves Motor Functions and Extends Survival in a Mouse Model of Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Pharmacol.* 2019 Aug 7;10:883. doi: 10.3389/fphar.2019.00883.
2. Artigas F, Schenker E, Celada P, Spedding M, et al. Defining the brain circuits involved in psychiatric disorders: IMI-NEWMEDS. *Nat Rev Drug Discov.* 2017 Jan;16(1):1-2. doi: 10.1038/nrd.2016.205.
3. Henriques A, Croixmarie V, Priestman DA, Rosenbohm A, Dirrig-Grosch S, D'Ambra E, Huebecker M, Hussain G, Boursier-Neyret C, Echaniz-Laguna A, Ludolph AC, Platt FM, Walther B, Spedding M, Loeffler JP, Gonzalez De Aguilar JL Amyotrophic lateral sclerosis and denervation alter sphingolipids and up-regulate glucosylceramide synthase. *Hum Mol Genet.* 2015 Dec 20;24(25):7390-405. doi: 10.1093/hmg/ddv439.
4. Henriques A, Huebecker M, Blasco H, Keime C, Andres CR, Corcia P, Priestman DA, Platt FM, Spedding M, Loeffler JP. Inhibition of β -Glucocerebrosidase Activity Preserves Motor Unit Integrity in a Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Sci Rep.* 2017 Jul 12;7(1):5235. doi: 10.1038/s41598-017-05313-.
5. Henriques A, Croixmarie V, Bouscary A, Mosbach A, Keime C, Boursier-Neyret C, Walter B, Spedding M, Loeffler JP Sphingolipid Metabolism Is Dysregulated at Transcriptomic and Metabolic Levels in the Spinal Cord of an Animal Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Mol Neurosci.* 2018 Jan 4;10:433. doi: 10.3389/fnmol.2017.00433.
6. Noakes T, Spedding M. Olympics: Run for your life. *Nature.* 2012 Jul 18;487(7407):295-6. doi: 10.1038/487295a.

Colesterol LDL: ¿cuánto más bajo mejor?

Ángela Gutiérrez Rojas

Médico Residente de Medicina Interna. H. U. Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid

Con la evidencia científica disponible hoy en día, la intervención farmacológica sobre el colesterol LDL (C-LDL) está más que justificada por la relación positiva lineal que existe entre sus niveles y el riesgo cardiovascular. Es más, desde hace años se conoce que la disminución del C-LDL reduce el riesgo de aparición de eventos cardiovasculares y mortalidad tanto en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida como sin ella (Stamler et al., 1986; National Cholesterol Education Program, 1993; Ballantyne et al., 2000; Wallis et al., 2000)

El tratamiento con estatinas se dirigió inicialmente a pacientes con alto riesgo de eventos coronarios pero su uso se ha extendido con el tiempo a individuos con menor riesgo cardiovascular, llegando a convertirse en un pilar indispensable de la prevención primaria. En 2008 la publicación del ensayo JUPITER demostró que el uso de estatinas en pacientes sin hiperlipidemia disminuía el riesgo de eventos cardiovasculares basándose en un efecto adicional del fármaco (reducir la proteína C-reactiva de alta sensibilidad) (Ridker et al., 2008). En este estudio se observó de forma secundaria que reducir los niveles de C-LDL por debajo del rango habitual en personas sanas no se traducía a priori en un aumento significativo de los efectos adversos (Hlatky, 2008). Esto llevó a que muchos expertos avalasen el mensaje “cuanto más bajo mejor”. Es decir, como la reducción de eventos cardiovasculares es directamente proporcional a la reducción absoluta del C-LDL, parece que deberían perseguirse a toda costa niveles más bajos (Baigent et al., 2010; LaRosa et al., 2005; Hennekens et al., 2013; Cannon et al., 2004).

Todos los ensayos en reducción de C-LDL han demostrado mejor pronóstico en el grupo que experimentó una bajada más agresiva de C-LDL cuando el brazo control era placebo o una estatina de menor intensidad. Muchos ensayos han conseguido niveles terapéuticos de C-LDL <70 mg/dL (Boekholdt et al., 2014; Silverman et al., 2016). Ejemplo de ello son el citado JUPITER (estatinas de alta potencia), IMPROVE-IT (estatinas más ezetimiba) (Giugliano et al., 2017) y FOURIER (inhibidores de PCSK9) (Sabatine et al., 2017). Además, el uso de otros hipolipemiantes en pacientes tratados con estatinas ha demostrado una reducción adicional del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares obteniendo C-LDL <55 mg/dL: FOURIER (C-LDL final 30 mg/dL) o IMPROVE IT (C-LDL <54 mg/dL).

Mientras que la evidencia todavía no identifica claramente un umbral por debajo del cual reducir el C-LDL no aporte beneficio, está demostrado que en pacientes con enfermedad cardiovascular los esfuerzos terapéuticos deben ir dirigidos a un C-LDL objetivo <70 mg/dL. De hecho, la tendencia

En pacientes con enfermedad cardiovascular los esfuerzos preventivos deben ir dirigidos a un C-LDL objetivo <70 mg/dL

En pacientes con riesgo medio-intermedio, la decisión de tratar a niveles elevados de C-LDL debe basarse en determinación del riesgo global de enfermedad cardiovascular

actual es a considerar niveles incluso menores en pacientes de muy alto riesgo. Este valor umbral ha sido consensuado por un amplio número de expertos como un objetivo razonable de tratamiento en base a toda la evidencia previa en reducción de C-LDL.

Por el contrario, disponemos de pocos estudios que aborden la seguridad de descender el C-LDL por debajo del rango de normalidad. En el ensayo JUPITER se analizó la tasa de eventos adversos en pacientes tomando rosuvastatina que obtenían un C-LDL <30mg/dL revelando una tasa ligeramente superior de diabetes, afectación hepatobiliar y enfermedades psiquiátricas (sobre todo insomnio). Sin embargo, dada la gran cantidad de efectos adversos que se consideraron en el análisis posterior no pudo descartarse que la aparición de estos eventos fuese azarosa. Por otro lado, se argumenta que la incidencia de diabetes de nueva aparición en estos pacientes parece compensarse ampliamente por el beneficio del tratamiento sobre la morbilidad cardiovascular y la mortalidad.

En cuanto al tratamiento con ezetimiba, el análisis específico de efectos adversos del ensayo IMPROVE-IT reveló que el perfil de seguridad de los pacientes con C-LDL final <30 mg/dL era similar al de los pacientes con concentraciones finales mayores.

Los ensayos con inhibidores de PCSK9 sugieren incluso que niveles muy bajos de C-LDL no producen de forma significativa más eventos adversos en un periodo de 2-4 años (Robinson et al., 2017; Olsson et al., 2017; Robinson et al., 2015). Además, existen informes de pacientes con deficiencia total de PCSK9 con niveles de C-LDL en torno a 15mg/dL en los que no se ha apreciado ningún efecto clínico relevante (Horton et al., 2009).

En conclusión, existe beneficio en la reducción del C-LDL con estatinas a todos los niveles de riesgo cardiovascular. Si el tratamiento con estatinas no tuviera efectos secundarios considerando también su coste

económico, sería razonable recomendarlo a todos los individuos en riesgo, al igual que una dieta sana y ejercicio. No obstante, es importante distinguir entre dos escenarios distintos.

El primero correspondería a la prevención secundaria en la que el riesgo absoluto es mayor y por lo tanto el beneficio derivado de una disminución agresiva de los niveles de C-LDL compensaría sobradamente el escaso riesgo de efectos adversos presentes en la literatura. En individuos de muy alto riesgo estaría justificado por tanto conseguir niveles de C-LDL incluso menores a los habituales en personas sanas (<50mg/dL) siempre y cuando exista buena tolerancia al fármaco.

El segundo escenario sería la prevención primaria en la que el riesgo inicial de eventos cardiovasculares es mucho menor y por lo tanto la decisión de tratar niveles elevados de C-LDL debe basarse siempre en la determinación del riesgo global de enfermedad cardiovascular. Dado que el riesgo cardiovascular es un continuo, el nivel de riesgo sobre el cual considerar el tratamiento con estatinas sigue siendo arbitrario. Por tanto, en pacientes con riesgo bajo-intermedio habrá que discutir los riesgos y beneficios de una intervención farmacológica.

Referencias

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration), Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010 Nov 13;376(9753):1670-1681.
2. Ballantyne CM, Grundy SM, Oberman A, Kreisberg R, Havel R. Hyperlipidemia: diagnostic and therapeutic perspectives. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(6):2089-2112.
3. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(5):485-494.
4. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495-1504.
5. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, De Ferrari GM, Park J, Murphy SA, et al. Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol: a prespecified analysis of the IMPROVE-IT trial. *JAMA cardiology* 2017;2(5):547-555.
6. Hennekens CH, Breuer NR, Gelb IJ, Bjorkman DJ, Borer JS, Pfeffer MA. Emerging clinical challenges in the use of statins. *Am J Med* 2013;126(8):663-664.
7. Hlatky MA. Expanding the orbit of primary prevention--moving beyond JUPITER. *N Engl J Med* 2008;359(21):2280.
8. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res* 2009 Apr;50 Suppl:S172-7.
9. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425-1435.
10. National Cholesterol Education Program (US). Expert Panel on Detection, Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, National Cholesterol Education Program (US). Second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel II): National Cholesterol Education Program, National Institute of Health; 1993.
11. Olsson AG, Angelin B, Assmann G, et al. Can LDL cholesterol be too low? Possible risks of extremely low levels. *J Intern Med* 2017;281(6):534-553.
12. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195-2207.
13. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372(16):1489-1499.
14. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, et al. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(5):471-482.
15. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376(18):1713-1722.
16. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316(12):1289-1297.
17. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded?: findings in 356.222 primary screenees of the multiple risk factor intervention trial. *JAMA* 1986;256(20):2823-2828.
18. Wallis EJ, Ramsay LE, Ul-Haq I, Ghahramani P, Jackson PR, Rowland-Yeo K, et al. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: validation of a new Sheffield table in the 1995 Scottish health survey population. *BMJ* 2000 Mar 11;320(7236):671-676.

La industria farmacéutica, un aliado en la investigación frente al Covid-19

Amelia Martín Uranga

Responsable de la Plataforma Tecnológica Española Medicamentos Innovadores de FARMAINDUSTRIA

En las últimas semanas hemos tenido la oportunidad de vivir unos días intensos todos aquellos que nos dedicamos a la I+D de medicamentos innovadores. Estamos ante un nuevo paradigma en investigación clínica, con cambios relevantes que, sin duda, marcarán el cómo se ha de seguir fomentando la investigación biomédica para dar respuesta a los nuevos desafíos científicos y tecnológicos que se plantean.

La colaboración público-privada ha sido clave para el desarrollo del proyecto BEST

Hace ya más de 14 años FARMAINDUSTRIA puso en marcha la Plataforma Tecnológica Española Medicamentos Innovadores, estructura público-privada de trabajo en equipo liderada por la industria, en la que todos los agentes del sector trabajan conjunta y coordinadamente para identificar y priorizar las necesidades tecnológicas, de investigación y de innovación a medio o largo plazo. Esta colaboración entre el sector público y privado ha sido clave en el desarrollo del Proyecto BEST, proyecto estratégico impulsado por la industria farmacéutica y en el que se integran todos los *stakeholders* públicos y privados que ha permitido crear una plataforma de excelencia en investigación clínica de medicamentos en España. Su objetivo no sólo es fomentar la inversión en I+D a través de objetivar y monitorizar la situación de los procesos de investigación Clínica en España; identificar las diferentes prácticas y tomar medidas consecuentes que permitan mejorar su eficiencia y competitividad en el terreno, sino trabajar conjuntamente en el mayor beneficio y la máxima seguridad de los pacientes, algo que ha quedado patente en estos últimos meses.

Además, en la Asociación y desde hace más de un año venimos trabajando en definir los criterios de excelencia para la realización de ensayos clínicos en nuestro país. En efecto, los beneficios derivados de la investigación de primera línea en medicamentos son un atractivo que genera una fuerte competencia entre los países y por ello la búsqueda continua de la excelencia en cada uno de los ámbitos en los que se desarrollan los ensayos clínicos conlleva un ejercicio imprescindible en el que se ha de priorizar algunos aspectos sobre otros.

Lo que hemos vivido estos últimos meses ha puesto de manifiesto el fuerte compromiso de los diferentes agentes (AEMPS, investigadores, profesionales sanitarios, gerentes de investigación, industria farmacéutica, farmacia hospitalaria, pacientes) para mantener nuestro alto nivel en investigación biomédica y seguir atrayendo más investigación en un momento en el que la solución a esta crisis que estamos viviendo depende, principalmente, de encontrar la solución a través de una vacuna preventiva para el Covid-19, así como de uno o varios tratamientos eficaces para atacar a la enfermedad ante los primeros síntomas y evitar su

El salto en la investigación biomédica ha sido posible gracias a un sólido sistema sanitario; el prestigio de los investigadores y médicos españoles y el compromiso de la administración y la industria con la I+D

desarrollo hacia fases más avanzadas y complicadas para los pacientes.

A principios del mes de febrero las compañías farmacéuticas ya se pusieron a analizar si cabía iniciar, dentro del programa europeo de colaboración público-privada Iniciativa de Medicamentos Innovadores (IMI), una cooperación con centros públicos para intentar conseguir en tiempo récord un tratamiento eficaz para hacer frente a la epidemia de coronavirus. También en ese mismo momento, la Federación Europea de la Industria Farmacéutica Innovadora (EFPIA) movilizó a sus compañías asociadas para que identificasen qué tratamientos ya utilizados o en investigación podrían ser eficaces para frenar el brote de este virus y poner todos estos datos en común. De hecho, se ha de recordar que los programas a través de IMI se han mostrado muy eficaces en otras situaciones de emergencias sanitarias, como se comprobó durante el brote de ébola que tuvo lugar entre 2014 y 2016 en África occidental. En aquella ocasión, en el marco de IMI se lanzaron los programas Ébola y el Ébola+ que dieron como resultado dos vacunas, cuatro nuevos test diagnósticos y nuevas herramientas de identificación y cumplimiento. A principios del mes de marzo IMI lanzó una nueva convocatoria para acelerar el desarrollo de terapias y diagnósticos frente a la infección por Covid-19. Tras la recepción de 144 propuestas de interés, la más numerosa de su historia, finalmente fueron 8 los proyectos de investigación seleccionados (la mitad de ellos con participación española), destinados a desarrollar tratamientos y diagnósticos para el coronavirus. En total, estos proyectos cuentan con la participación de 94 entidades, como universidades, institutos de investigación, pymes, empresas y organizaciones públicas. Con objeto de financiar un mayor número de propuestas de gran calidad, la Comisión Europea incrementó su compromiso hasta alcanzar 72 millones de euros (desde los 45 millones de euros previstos inicialmente) con cargo al Programa Marco Horizonte 2020. La industria farmacéutica y otras organizaciones implicadas en los

proyectos aportarán 45 millones de euros adicionales, lo que eleva la inversión total a 117 millones de euros. Los proyectos seleccionados forman parte de la respuesta europea común al brote de coronavirus que la Comisión coordina desde el principio de la crisis sanitaria. Colaborar de esta manera tiene el potencial de acelerar el desarrollo de recursos para hacer frente a este brote y permite crear redes de centros de excelencia que pueden tener un impacto real y crear una infraestructura de preparación que puede ser movilizada para futuros brotes.

España fue el primer país de la UE en implementar la nueva regulación europea sobre ensayos clínicos a través del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. Los objetivos perseguidos por este Real Decreto: simplificación de procedimientos, reducción de burocracia, mayor transparencia y mayor participación de los pacientes en los Comités de Ética, se han conseguido cinco años después de su entrada en vigor y nuestro país es referencia en la realización de ensayos clínicos para probar la seguridad y eficacia de los nuevos medicamentos. De hecho, hoy hasta uno de cada tres de los ensayos clínicos realizados en Europa con nuevos medicamentos cuenta con participación española. Este salto en la investigación biomédica ha sido posible gracias a la existencia de un sólido sistema sanitario; el prestigio de los investigadores y médicos españoles; unas administraciones y una industria comprometidas con la I+D, y unas organizaciones de pacientes cada vez más implicadas en el ámbito del medicamento¹.

La carrera investigadora por buscar una solución terapéutica frente al coronavirus muestra este papel protagonista de nuestro país en este ámbito. Más de 95 ensayos clínicos con medicamentos que prueban su eficacia frente al coronavirus se han aprobado o están ya en desarrollo en hospitales españoles,

Según la OMS, España es actualmente el tercero en todo el mundo (solo por detrás de Reino Unido y EEUU) en previsión de pacientes participantes en los ensayos clínicos sobre SARS-CoV-2

en los cuales participan hasta trece compañías farmacéuticas asociadas a FARMAINDUSTRIA. Además, también se han puesto en marcha en nuestro país más de 120 estudios observacionales, para evaluar la efectividad de los medicamentos en la práctica clínica real. Estos ensayos están suponiendo más de 500 participaciones de hospitales españoles y se espera que participen hasta 28.000 pacientes. Según los datos que maneja la Organización Mundial de la Salud (OMS), nuestro país es actualmente el tercero en todo el mundo (solo por detrás de Reino Unido y EEUU) en previsión de pacientes participantes en los ensayos clínicos con medicamentos que prueban su eficacia frente al SARS-CoV-2². Este altísimo número de ensayos frente a la Covid-19 ha sido posible gracias al trabajo y la agilidad de la AEMPS, también a la apuesta pública por la investigación y al papel de numerosas compañías farmacéuticas asentadas en nuestro país que coordinan estos ensayos o bien colaboran en otros de iniciativa pública proporcionando la medicación necesaria.

En todas estas semanas ha sido clave el papel de la AEMPS que el pasado 16 de marzo publicó una primera nota, posteriormente se ha ido actualizando, en la que preveía la adopción de medidas excepcionales aplicables a los ensayos clínicos para gestionar los problemas derivados de la emergencia por COVID-19³. Estas medidas se han dirigido a garantizar la actividad del ensayo, la seguridad y bienestar del paciente y la trazabilidad de las acciones implementadas, en este sentido, cabe resaltar las siguientes: el envío del tratamiento desde el Servicio de Farmacia al domicilio del paciente cuando sus circunstancias lo hayan aconsejado; posibilidad de obtener el consentimiento de manera oral y preferiblemente ante un testigo, documentándolo en la historia clínica del paciente, y ratificándolo posteriormente por escrito mediante la firma del paciente y del investigador, en la medida de lo posible y haciendo un esfuerzo razonable para conseguirlo; verificación remota de datos fuente para los ensayos clínicos que investiguen la prevención o el tratamiento

de COVID-19 y para la preparación final de datos previa al cierre de la base de datos de ensayos pivotaes que investiguen tratamientos para enfermedades graves sin alternativas terapéuticas. Todas estas medidas son medidas complementarias a las adoptadas en la UE⁴ e incluyen los aspectos específicos que son de aplicación en España.

En este tiempo hemos podido constatar avances relevantes en la ejecución de los ensayos clínicos, que han simplificado y agilizado trámites a través del uso de técnicas de digitalización como la firma de los contratos entre centro y promotor, seguimiento de pacientes, a través del teléfono o videoconferencia, en visitas ordinarias que no requieren pruebas adicionales ni toma de medicación intravenosa. Otra de las medidas esenciales, comentada anteriormente, es la que tiene que ver con la monitorización del ensayo en remoto, posponiendo la verificación de datos fuente hasta poder acceder a la historia médica de forma presencial. Sí se ha permitido la monitorización remota de datos fuente, pero solo para los ensayos en Covid-19 y los pivotaes, sin embargo, se considera fundamental seguir trabajando con los reguladores para ampliar la casuística más allá de estos dos supuestos. En las últimas semanas hemos estado trabajando estrechamente con la Agencia Española de Protección de Datos, AEPD, para poder implementar este tipo de monitorización con las garantías adecuadas de confidencialidad. De este modo, se podrán evitar próximas paralizaciones, totales o parciales, de ensayos si hubiera posibles rebotes. También es cierto que se precisa que más centros hospitalarios en nuestro país incorporen avances tecnológicos que permitan realizarla, el informe de la AEPD⁵ será clave para progresar en esta materia.

La crisis de la COVID-19 ha puesto de manifiesto la importancia de la transformación digital de la sanidad, tanto en el ámbito asistencial como en investigación, sin duda, nos puede ayudar a una mayor eficiencia en nuestros sistemas de I+D de nuevos medicamentos. En este

La investigación clínica ha adquirido un papel fundamental en nuestro país, gracias a que la industria es muy activa en investigación

sentido, el fomento de la investigación biomédica ha de discurrir de forma paralela a un adecuado sistema de protección de datos de los ciudadanos, buscando siempre el equilibrio entre ambos. La digitalización en este sector no ha hecho más que comenzar, y su carácter complementario a muchas de las actividades presenciales irá progresivamente mejorando y adaptándose conforme se desarrollen muchas de las tecnologías como la inteligencia artificial, el *machine learning*... Prueba de ello es el impulso por parte del Ministerio de Asuntos Económicos y Transformación Digital a través de la Secretaria de Estado de Digitalización e Inteligencia Artificial de los Macroproyectos Tractores en el ámbito digital (Salud, Turismo, Movilidad y Cadena agroalimentaria) capaces de crear ecosistemas que impulsen una rápida recuperación económica y un liderazgo de país, fomentando la innovación y la competitividad, preservando el empleo y el estado de bienestar. En concreto el macroproyecto relativo a salud digital que cuenta con la colaboración de diferentes asociaciones empresariales, como Farmaindustria, persigue una verdadera transformación digital del sector salud dirigida a mejorar el acceso, la eficiencia, la eficacia y calidad de la investigación biomédica y los procesos asistenciales, con un papel clave del paciente en la gestión de su salud.

En efecto, no sólo la AEMPS, sino también los CEIm han priorizado la evaluación de los ensayos clínicos destinados a tratar o prevenir la enfermedad por coronavirus. A principios del mes de mayo, la propia AEMPS destacaba la importancia de mantener la actividad habitual en ensayos clínicos destinados a otras enfermedades que, a medida que se recupera la actividad asistencial normal, están ya recuperándose su número habitual. En este sentido, desde enero de 2020, conforme a los datos del REEC, la AEMPS ha autorizado más de 380 ensayos clínicos No Covid y alrededor del 40% de estos ensayos se realizan en el ámbito de la oncología y especialmente en las fases tempranas de la investigación⁶. A mediados del mes de junio de 2020 las

labores de monitorización presencial en los centros hospitalarios se realiza en un 75% de los casos, lo que está permitiendo retomar la nueva inclusión de pacientes en los ensayos, que en algunos casos se vio paralizada, durante las semanas más duras de la crisis sanitaria, por la propia seguridad de los pacientes. A partir del día 22 de junio, fecha en la que finaliza el estado de alarma, se retomarán los viajes entre las CCAA y, sin duda, permitirá a los monitores realizar sus labores en aquellos centros a los que las restricciones actuales de movilidad no les han permitido llegar.

Todas las cifras que se han recogido, ponen de manifiesto que la investigación clínica ha adquirido un papel fundamental en nuestro país, gracias a que la industria establecida en el territorio, tanto de capital nacional como multinacional, es muy activa en investigación y está comprometida con su impulso: el 60% de la inversión en I+D de los laboratorios se dedica ensayos clínicos. España lo tiene todo para ser uno de los líderes en investigación clínica y de esta forma atraer inversiones. Es una oportunidad que no se puede perder.

Sin duda, esta posición privilegiada, constatada durante la crisis sanitaria actual, ha confirmado el trabajo colaborativo realizado desde hace años con las administraciones sanitarias, los profesionales sanitarios, la industria farmacéutica y las asociaciones de pacientes. Además, reflejan que este es un sector por el que sí o sí se ha de apostar como generador de conocimiento, además, la inversión en investigación puede aportarnos ese salto de calidad para mejorar nuestra asistencia a los pacientes y además atraer inversiones a nuestro país en el terreno de la I+D, un hecho que puede resultar también fundamental para reactivar nuestra economía, en los próximos meses, dentro del plan de reconstrucción que ahora se está diseñando.

En definitiva, los avances realizados recientemente permiten mirar al futuro en investigación clínica con optimismo, repleto de oportunidades donde la innovación, no sólo en la parte científica, sino también en la

Invertir en ciencia es sinónimo de invertir en bienestar

parte ejecutiva de desarrollo clínico juega un papel fundamental. Toda esta experiencia vivida demuestra que se han dado pasos importantes que nos permiten diseñar cómo será la investigación clínica de los próximos años, pero este es un proceso de mejora continua e importante competencia entre los países que no nos permite bajar la guardia, sino más bien seguir trabajando como hasta ahora para un mayor beneficio de nuestros pacientes y de nuestra sociedad. Todavía hay capacidad para que otras Comunidades Autónomas decidan priorizar la investigación biomédica en sus planes de I+D. Por otro lado, la investigación clínica en atención primaria ha ido reduciéndose anualmente, ahora que está prevista su redefinición será una responsabilidad de todos el dotar de infraestructuras, instalaciones, recursos, y formación a los médicos para hacer investigación en este ámbito, ya que no podemos olvidar que la investigación forma parte de la asistencia sanitaria, y determinadas fases de la investigación en áreas terapéuticas concretas puede resultar de interés tener la posibilidad de llevarlas a cabo en los centros de atención primaria.

Invertir en ciencia es sinónimo de invertir en bienestar. El futuro nos deparará nuevos retos que requerirán respuestas interdisciplinares, el ecosistema de la investigación biomédica, ya creado en nuestro país, ha de seguir siendo un pilar fundamental por el que apostar e introducir mejoras.

Referencias

1. <https://www.farmaindustria.es/web/prensa/notas-de-prensa/2018/05/10/los-ensayos-clinicos-estimulan-la-id-biomedica-benefician-a-pacientes-y-medicos-y-generan-retornos-economicos>.
2. <https://www.farmaindustria.es/web/otra-noticia/espana-tercer-pais-del-mundo-con-mas-pacientes-en-ensayos-de-medicamentos-frente-al-coronavirus/>; <https://www.farmaindustria.es/web/otra-noticia/espana-cuarto-pais-del-mundo-y-primero-de-europa-en-ensayos-clinicos-de-tratamientos-contr-el-coronavirus/>
3. <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2020-medicamentosusohumano-3/medidas-excepcionales-aplicables-a-los-ensayos-clinicos-para-gestionar-los-problemas-derivados-de-la-emergencia-por-covid-19/>
4. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf
5. <https://www.aepd.es/es/areas-de-actuacion/proteccion-datos-y-coronavirus>
6. Datos extraídos del Registro Español de Estudios Clínicos, REEC, <https://reec.aemps.es/>

Nuevas perspectivas en oncología. Las células CAR-T: una fuente inagotable de recursos terapéuticos

Francisco Zaragoza García[†], Lucinda Villaescusa Castillo.

Departamento de Ciencias Biomédicas. Universidad de Alcalá.

Resumen

Los medicamentos elaborados a base de las denominadas células CAR-T, constituyen una de las aportaciones a la terapéutica más importantes en los últimos años.

Por el momento, su principal aplicación se inscribe en el campo de la Onco-hematología, ofreciendo unos resultados espectaculares y unas excelentes perspectivas para ampliar sus indicaciones.

Es un tipo de terapia celular génica inmunológica en la que se emplean células inmunitarias del propio paciente, es decir, linfocitos T modificados genéticamente para que expresen un receptor de antígeno quimérico (CAR) capaz de unirse específicamente a un CD expresado por las células tumorales, pudiendo de este modo identificar y atacar a dichas células.

Presentan la ventaja de una administración única, además de su especificidad sobre las células malignas.

Palabras clave

Oncología, células CAR-T.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

Medicines made from so-called CAR-T cells, have become one of the most important contributions to therapeutics in recent years.

Its main contribution at the moment belongs to the field of Onco-hematology, offering spectacular results and excellent perspectives to broaden its usage.

Basically, it consists in a type of immunological genetic cell therapy, in which we use the patient's own immune cells, that have been previously genetically modified the T lymphocytes, to express a chimeric antigen receptor (CAR) capable of specifically binding to a CD expressed by the tumor cells. Being able to identify and attack said cells.

They offer the advantage of a single administration, in addition to its specificity on malignant cells.

Key words

Oncology, CAR-T cells.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

Introducción

Las posibilidades terapéuticas que presentan las células CAR y, en concreto, las CAR-T, nos trasladan a otro escenario farmacológico distinto a lo conocido hasta ahora. Por el momento, hay dos medicamentos CAR-T autorizados que ofrecen unos resultados espectaculares en términos de curación en onco-hematología, pero se han abierto con ellos, más horizontes esperanzadores en la terapia antineoplásica. Convergen aquí la terapia génica con la terapia celular somática, lo que ha permitido la obtención de estos medicamentos personalizados que atacan selectivamente a las células tumorales. Las famosas balas mágicas de Ehrlich son ya una realidad.

En los últimos años, a los farmacólogos nos han puesto las cosas difíciles para poder estar al día de los conocimientos. Los hallazgos suceden a un ritmo trepidante y es la vocación asociada al deseo de saber, así como la satisfacción que se recibe al efectuar una integración racional de los conocimientos que vamos adquiriendo, quienes nos sostienen en pie al comprobar que los días no tienen horas suficientes para satisfacer nuestros afanes científicos.

En efecto, desde hace pocos años a esta parte, los temas estrella o los fármacos blockbuster, como queramos considerarlos, han ido sucediéndose casi vertiginosamente. Platón atribuyó al filósofo presocrático Heráclito la opinión de que todo está en cambio, todo fluye, no nos bañamos dos veces en el mismo río, “panta rei”. Pero, si hacemos una traslación al presente, unos dirán: “todo está cambiante”, pero nosotros diríamos “sí, pero actualmente, mucho más deprisa”.

Estas afirmaciones tienen un claro reflejo en el caso de las Terapias Avanzadas que, si bien tuvieron dificultades para su introducción en terapéutica, hoy son una clara realidad que, de modo disruptivo, está revolucionando la terapéutica por sus espectaculares resultados y por los cambios de paradigma que han generado desde el punto de vista socio-sanitario. Los sistemas de salud han de adoptar medidas para poder permitir a los pacientes el acceso a estas terapias, afrontando el impacto inicial que suelen tener sobre los presupuestos sanitarios, aunque, ya a corto plazo tienen sus grandes compensaciones, no solo en términos de salud sino económicos.

Si efectuamos un rápido repaso mental en lo referente a las terapias más innovadoras de los últimos años, veremos que estamos en una escalada difícil de seguir, ya que la última novedad deja eclipsada a la anterior y así sucesivamente. Hace dos años, algunos anticuerpos monoclonales introducidos para el tratamiento de determinados tumores fueron revolucionarios. Los llamados familiarmente bloqueantes

de “check-point”, sean del tipo PD-1 o PDL-1 están siendo determinantes en el tratamiento de distintos tumores, como los escamosos de pulmón. De hecho, se está logrando una supervivencia libre de enfermedad, de casi seis años, es decir, lo que podríamos llamar curación. Asimismo, otros anticuerpos monoclonales con propiedades antiinflamatorias, están diseñados para controlar “sine-die” patologías incapacitantes que, si bien no logran la curación, al menos proporcionan confort y calidad de vida al paciente, logrando aportar necesidades médicas no cubiertas hasta ahora. Es el caso de la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Menière, etc.

Pero, tal vez, los medicamentos que más fuertemente han impactado en los pacientes (favorablemente) y en los Ministerios de Sanidad (no tanto), en los últimos años, han sido los inhibidores de la polimerasa del ARN del virus de la hepatitis C, como sofosbuvir, simeprevir y los que vinieron después. Como es bien sabido, esta enfermedad era prácticamente mortal hasta la introducción de los modernos fármacos. Cabe recordar que la autorización de los interferones α pegilados más ribavirina, supuso un antes y un después en el tratamiento de la hepatitis C. Era una esperanza de vida para quien no la tenía, a pesar de lo que ahora calificaríamos como de resultados modestos. Por eso, cuando irrumpen en terapéutica dos medicamentos, boceprevir y telaprevir ofreciendo un 50% de curaciones, se tenía la certeza de que se estaba ya en los albores de algo más importante aún, que llegaba mejorando de modo espectacular ese resultado.

Concretamente, el sofosbuvir, que fue el primero de la familia, arrasó al proporcionar una tasa de curación del 98% y, con la llegada de otros para administrar en asociación, se acarició la meta tan deseada de la más que posible erradicación de la hepatitis C. Los resultados fueron clarísimos y de todo tipo: curación de la enfermedad, cese de trasplantes hepáticos, reducción de ingresos hospitalarios, disminución de patologías concomitantes, e incluso, como acabamos de afirmar, erradicación de la enfermedad.

Es cierto que la autorización de estos fármacos no estuvo exenta de cierta polémica, por cuanto el precio que, como condición “sine-qua-non”, fijaba el fabricante, era a todas luces muy elevado por una serie de condicionantes previos que no vienen al caso. Pero, en sentido contrario, por mucho que el decisor/financiador intensificase sus resistencias al máximo, el registro en el arsenal terapéutico era una cuestión de conciencia.

Los farmacólogos tuvimos que considerar las cuestiones y negociaciones que hay detrás de los precios y aprendimos más. Como anécdota importante diremos que apenas se vendieron unidades de bocepre-

vir y telaprevir ante el auténtico empuje de los más modernos, por lo que se suscita la siguiente duda: ¿quién carga con los aproximadamente 2.000 millones de euros que se gastaron los promotores de estos medicamentos que apenas se usaron? Evidentemente, el fabricante, pero eso, desgraciadamente, apenas se toma en consideración.

También podíamos hacer extensivo este tema hacia los avances en terapia cardiovascular, con los modernos fármacos dirigidos a la insuficiencia cardíaca, los dispositivos empleados en cardiopatía isquémica, en patología valvular, etc.

Pues bien, mientras esto ocurría, las terapias avanzadas iban cobrando fuerza, fundamentalmente en el área del cáncer. En este sentido, la EMA autorizó en 2018, 42 principios activos nuevos, entre los que se incluyen tres de terapias avanzadas, concretamente de terapia génica y de administración única: voretigen neparvovec, tisagenlecleucel y axicabtagene ciloleucel. El primero fue etiquetado como el medicamento más caro del mundo, estando indicado para combatir una distrofia hereditaria de la retina. Se trata de una terapia génica de una sola aplicación para el tratamiento de pacientes con pérdida de visión debido a una determinada mutación genética; mientras que los otros dos son terapias a base de células CAR-T, estando ambos dirigidos al área de la oncohematología.

Las células CAR-T

Las células CAR-T constituyen un tipo de inmunoterapia en la que se emplean las células inmunitarias del propio paciente, es decir, los linfocitos T modificados genéticamente para que expresen un receptor de antígeno quimérico (de ahí las siglas CAR) capaz de identificar y atacar a las células tumorales, con la ventaja de que las células T del propio paciente son extraídas previamente para ser modificadas y luego, ser reintroducidas en el individuo enfermo, de modo que las células sanas no se vean afectadas.

De esta definición se desprenden algunas cuestiones importantes. La primera es que el concepto CAR es amplio, puesto que abarcaría la introducción inducida de un receptor quimérico sin distinguir el tipo de célula que se va a manipular. En el caso de las CAR-T, ya se perfila que la modificación queremos generarla en los linfocitos T, por lo que conviene matizar que se trata de un tipo de terapia avanzada donde confluye la terapia génica con la terapia celular y la inmunología. Dicho de otra forma, en este tipo de tratamientos, se extraen las células de defensa (linfocitos T), se manipulan genéticamente y se vuelven a introducir en el organismo como células defensoras ante otras células tumorales.

Con este fin, hay que diseñar cuidadosamente la manipulación genética pero, sobre todo, es imprescindible conocer el antígeno tumoral que interceptarán las células T con el receptor específico que se introduce en ellas.

En esencia, son tres las claves básicas: células elegidas para ser modificadas, antígeno tumoral seleccionado y tipo de transfección para modificar los genes que expresen el receptor quimérico específico.

A priori, frente a los tratamientos existentes, se perfila una ventaja: en teoría, las células que pueden verse afectadas son las patológicas y no las sanas, pero, para ello, hay que definir, como hemos dicho, el antígeno con el que se ha de unir el receptor que se expresará en las células T, como veremos más adelante. También ha sido preciso aclarar previamente, al tratarse de productos que se encuentran en los inicios de su desarrollo, que son medicamentos. Es decir, que cumplen estrictamente con lo que las disposiciones legales vigentes definen como medicamento. No se trata únicamente de un “procedimiento” más o menos complicado, sino que va más allá, cumpliendo con las condiciones de curar o aliviar un estado patológico con eficacia, seguridad y calidad, entendiendo estos términos desde el punto de vista farmacoterapéutico. Las consecuencias de este hecho representan un claro beneficio para el paciente, desde distintos puntos de vista, como el de la posible financiación por el sistema de salud correspondiente.

También estimamos que conviene aclarar que las células CAR-T presentan otra complejidad distinta a la terapia celular somática. Esta última está basada en la administración de células expandidas que pueden ser autólogas (procedentes del mismo paciente), alogénicas (iguales, pero de otro individuo) o heterólogas. Van dirigidas a la reparación de tejido dañado, para lo cual se eligen células multipotentes o células madre embrionarias. Su objetivo es la reparación de lesiones como úlceras tórpidas cutáneas, miocitos en infarto de miocardio, cartílago en artrosis, enfermedades neurodegenerativas, úlceras corneales, etc.

Como ejemplos de estos medicamentos podemos citar el darvadstrocel, formado por células madre mesenquimales expandidas, alogénicas, extraídas de tejido adiposo. Presentan buenos resultados para combatir fístulas perianales y abdominales refractarias a otros tratamientos en pacientes con enfermedad de Crohn y se administran directamente en el tracto fistuloso.

También ha tenido gran repercusión la obtención de un medicamento llamado NC-1, compuesto por células mesenquimales autólogas expandidas de médula ósea y de plasma humano. Se emplea para el tratamiento de las secuelas producidas por traumatismos

sobre la médula espinal, con resultados sorprendentemente favorables en algunos casos.

En el campo de la oncohematología, se viene utilizando el trasplante de médula ósea para el tratamiento de diferentes patologías, de modo que, tras la extracción de las células madre, se radia la médula ósea para destruir las células tumorales. Una vez expandidas las células madre adultas, existen diversas formas de manipularlas antes de volver a administrarlas, de modo que se ha alcanzado un alto grado de versatilidad de cara a sus posibilidades de desarrollo e indicaciones.

Desde el punto de vista conceptual, a diferencia de lo anterior, la terapia génica da un paso más y basa su actuación en la transferencia de material genético a un ser vivo con fines terapéuticos, existiendo la posibilidad de combinar ambas cuestiones, es decir, la modificación genética en poblaciones celulares, de modo que se pueden corregir las deficiencias de estas células.

Este modo mixto de terapia celular/terapia génica está contemplado en el Reglamento (CE) 1394/2007 sobre Medicamentos de Terapia Avanzada y en la Directiva 2001/83/CE sobre Medicamentos de Uso Humano.

Digamos en este punto que la reprogramación exclusivamente de las células inmunitarias de un paciente para que destruyan las células cancerígenas, brinda unas posibilidades terapéuticas hasta ahora inéditas. Este es el fundamento de las CAR-T: extracción de linfocitos T, modificación genética de estas células para introducirles un receptor inactivador de células tumorales y nueva administración de estas células que se deberán reproducir con la modificación.

Como vemos, a diferencia de los tratamientos oncológicos habituales, solamente las células tumorales se verán dañadas sin que las sanas se vean afectadas. Además, la modificación génica es específica para la patología en cuestión, por lo que se habla de terapia personalizada.

Las perspectivas que brindan los CAR son amplísimas, al menos desde el punto de vista teórico. Más adelante veremos los problemas de seguridad que presentan y las dificultades para plasmar todo ello en una realidad.

Tratamientos con CAR-T

Hasta el momento presente, solamente hay dos productos a base de CAR-T autorizados tanto por la EMA como por la FDA: tisagenlecleucel y axicabta-

gene ciloleucel, si bien existen en la “bandeja de salida” al menos cuatro más que aspiran a superar las altas exigencias regulatorias.

Por el momento, sus indicaciones son las siguientes:

- Tisagenlecleucel: leucemia linfoblástica aguda (LLA) y linfoma difuso de células grandes de tipo B (LDCGB).
- Axicabtagene ciloleucel: linfoma difuso de células grandes de tipo B y linfoma mediastínico primario de células B.
- En todos los casos, en situaciones de refractariedad tras dos o más líneas de tratamiento,

Todas las terapias disruptivas presentan un inicio llamativo por la excelencia de los resultados o por alguna circunstancia que acompaña a esos inicios del tratamiento como sucedió con las células He-La inmortales de adenocarcinoma en la Universidad John Hopkins y su “propietaria”, Henrietta Lacks.

Pues bien, en el caso que nos ocupa, en 2010 sucedió un hecho clave que marcó el inicio de la administración de las CAR-T. En esa fecha, a la niña de 5 años, Emily Whitehead, se le diagnostica una leucemia linfoblástica aguda en recaída, sin opciones terapéuticas. Incluida en ensayo clínico, recibe células CAR-T anti-CD19 en la Universidad de Pensilvania, la primera en hacerlo. Como resultado, Emily, con una dosis recibida, es una chica sana, de 15 años, y su supervivencia ayudó a revitalizar una línea de investigación, entonces incierta.

En efecto, en 1989, Gros, Waks y Eshar habían logrado incorporar una especificidad tipo anticuerpo dentro de un receptor de las células T, creando así los primeros linfocitos CAR-T. La especificidad provenía del fragmento variable de un anticuerpo monoclonal, por lo que se amplió considerablemente el número de antígenos tumorales que pudiera reconocer el linfocito T (Gross et al., 1989). En otras palabras, el CAR confiere a los linfocitos especificidad contra el antígeno que interese. La cuestión radica en saber dónde está el acierto, es decir, el antígeno que exprese la célula tumoral y que sea más abordable. La suerte que tenemos en la actualidad es que la Biología Molecular nos proporciona el camino a seguir gracias a las investigaciones básicas realizadas sin un fin aparente.

Como vemos, para conseguir un medicamento de CAR-T, cabría pensar a priori que contamos con posibilidades ideales:

- Resultados, por el momento, espectaculares en determinados tipos de cáncer

- Terapia selectiva frente a las células tumorales, que no afecta, teóricamente, a las células sanas del paciente
- Administración única

Ahora bien, si intentamos introducirnos en la mente del investigador, surgen muchas dudas que vamos a tratar de despejar.

Así, por ejemplo:

- ¿Qué receptor podemos introducir en el linfocito?
- ¿Qué características diferenciadas presentan las células tumorales para poderlas atacar?
- ¿Qué tipo de tumores serían sensibles?
- ¿Por qué la diana que se ha elegido es un CD19?
- ¿Cómo se maneja al paciente?
- ¿Qué reacciones cabe esperar tras la readministración de los linfocitos modificados en el exterior?
- ¿Cómo se tratan estas reacciones?
- ¿Qué le ocurre al paciente en el tiempo de espera mientras le elaboran su medicamento?
- ¿Quién sabe dónde y cómo se hace la transfección para que el linfocito aprenda a expresar el receptor quimérico de antígeno?
- ¿Se necesitará una repetición de dosis y qué ocurrirá?
- ¿La curación es definitiva?
- ¿Qué perspectivas tenemos cuando se descubran nuevas dianas?
- ¿Quién conoce e integra todo esto?

Procuraremos ir aclarando estas cuestiones seguidamente en diferentes apartados, pero debemos ser claros: no basta, para resolverlo, ser un brillante especialista en Biología Celular e Inmunología; hacen falta, además, profundos conocimientos de Oncohematología y de Patología integrados con los anteriores. Porque, entre otras cosas, vamos aprendiendo que el fracaso en el tiempo de estas terapias radica en que la reproducción de los linfocitos modificados ha de ser consistente.

Es bien sabido que una célula no sobrevive más que a un número determinado de divisiones (alrededor

de 50) porque acumulan estrés, mutaciones y sus telómeros se acortan demasiado, sobreviniendo de forma natural, la apoptosis. Pues bien, las células modificadas genéticamente, han de manifestar “sostenibilidad”, es decir, capacidad para reproducirse con la modificación que se ha inducido, porque esa es la garantía de la capacidad de ataque frente a cualquier brote neoplásico intempestivo. De aquí que el diseño molecular del receptor sea una de las claves más importantes, debiendo guardar correlación con el material y el método para la transfección.

Características moleculares

El CAR es una proteína de fusión cuya estructura se compone de cuatro partes diferenciadas: un dominio extracelular, una bisagra, un dominio transmembrana y un dominio intracelular (Figura 1).

El dominio extracelular tiene funciones de reconocimiento del antígeno y suele ser un fragmento variable procedente de un anticuerpo monoclonal que se une de modo específico a un antígeno tumoral, como antes se ha comentado.

El sitio de unión está compuesto por una cadena simple, variable, ligera, que le da especificidad, y otra cadena variable pesada, estando ambas separadas entre sí por una secuencia estable de más de 12 aminoácidos que simulan la estructura Fab de un anticuerpo.

El dominio intracelular proviene de una de las cadenas del CD3 que genera las reacciones de señalización intracelular y es crítico para el comportamiento de las células T, ya que regula la activación, proliferación y citotoxicidad a través de diferentes vías de señalización. Entre ambos dominios se encuentra, tal como antes se ha indicado, una bisagra y una región transmembrana que une el CAR a la membrana plasmática del linfocito T.

Esta estructura era la base con la que se diseñaron inicialmente las CAR-T, pero evidenciaron un importante problema, tal vez el más importante desde el punto de vista de la eficacia y el mantenimiento del efecto: se perdía eficacia por la imposibilidad de multiplicación de los linfocitos guardando la configuración del receptor cuando se introducían en el paciente.

Esta fue la causa por la que hubo que rediseñar la experiencia con el fin de obtener CAR-T de segunda generación, modificando sobre todo el dominio intracelular, que ha ido evolucionando a lo largo de los años con el fin de potenciar su proliferación, citotoxicidad y persistencia in vivo. En los comienzos del siglo actual, se incorporó un dominio coestimulador y

FIGURA 1

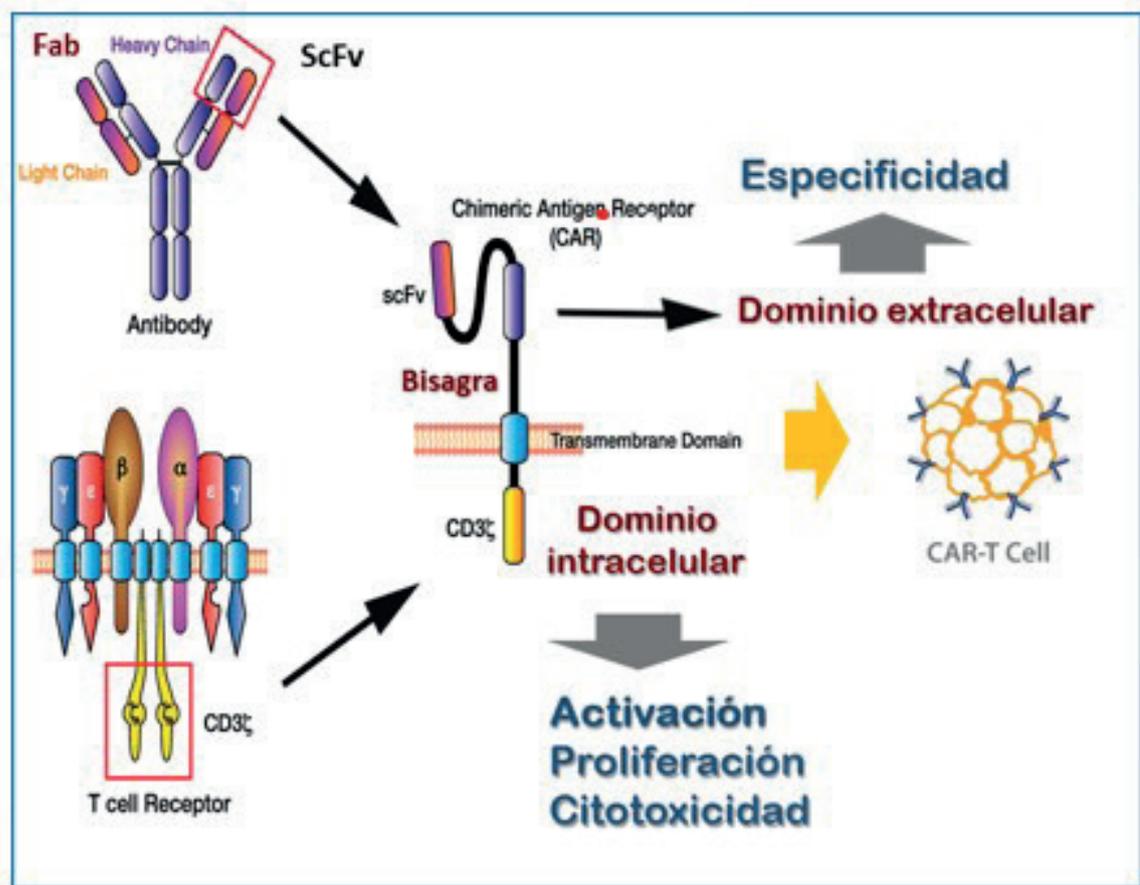


Figura 1. Estructura básica del receptor de antígeno quimérico (Modificada de Hannah et al., 2020).

después, en 2003, se desarrolló una línea anti-CD19 que fue decisiva para su empleo con éxito en 2010 en la paciente antes citada que sufría una leucemia linfoblástica aguda.

Los dos CAR-T autorizados por los principales organismos regulatorios, tisagenlecleucel y axicabtagene ciloleucel presentan algunas diferencias en cuanto a la configuración del receptor quimérico, si bien ambos van dirigidos a la misma diana, CD19, como inmediatamente veremos.

Tisagenlecleucel presenta un CAR formado por un anticuerpo de cadena simple de origen murino que reconoce al antígeno CD19 y se une al dominio intracelular de señalización 4-1BB (CD137) y al CD3- ζ . Éste último es crítico para iniciar la activación de la célula T y la actividad antitumoral, mientras que el primero la incrementa y favorece la expansión y la persistencia de tisagenlecleucel.

En el caso de axicabtagene ciloleucel, los dominios coestimuladores son CD28 y CD3 ζ , los cuales acti-

van cascadas de señalización que dan lugar a la activación, proliferación y adquisición de funciones efectoras. En ambos casos son responsables también de secreción de citoquinas y quimioquinas inflamatorias de las células T, lo que provoca la necrosis de las células tumorales que expresan CD19 (Subklewe et al., 2019; Hannah et al., 2020).

La selección del antígeno CD19

Los cúmulos o “cluster de diferenciación” (CD) pueden ser expresados en la superficie de las células; son moléculas marcadoras que son reconocidas por ciertos anticuerpos que se emplean para la identificación del tipo de célula y determinación de su estado celular y de su activación. En definitiva, son un sistema de diferenciación de antígenos de superficie celular de los leucocitos humanos que se pueden caracterizar mediante anticuerpos monoclonales, permitiendo la categorización de los linfocitos y de otras células hematopoyéticas.

Con anterioridad, nos hemos referido al antígeno CD19 cuando hablábamos de su reconocimiento por parte del CAR. Este hecho obedece a la sencilla razón de que éste ha sido diseñado con dicho fin, ya que el CD19 es la diana ideal de las células CAR-T en tumores hematológicos malignos de células B puesto que tienen en común que expresan dicho antígeno de superficie.

Es importante aclarar que CD19 no se expresa en células madre pluripotentes de médula ósea, quedando restringido a las células B.

En términos generales, es importante seleccionar antígenos que expresan selectivamente las células tumorales.

¿Cómo se producen las células CAR-T?

Este es un apartado que, evidentemente, compete a la Biología Molecular y a la Biotecnología.

Describiremos sucintamente los aspectos directamente relacionados con el medicamento en sí, con los pasos que se han de seguir y su complejidad.

La modificación celular se basa en la reprogramación genética de los linfocitos T del propio paciente siguiendo las directrices de la transfección vírica, de modo que el transgén codifique el receptor quimérico capaz de identificar células que expresen un antígeno determinado.

La técnica consiste en extraer sangre de un paciente por leucoaféresis, separando los linfocitos del resto de las células sanguíneas con el fin de actuar solamente sobre estas células. A grandes rasgos diremos que, para la transfección se suelen emplear vectores víricos como lentivirus o retrovirus con los que se tiene bastante experiencia y que garantizan el mantenimiento de la expresión transgénica a largo plazo, algo que se traduce en durabilidad del efecto.

Y en este punto comienzan algunos de los problemas, ya que este proceso necesita unas semanas en un biorreactor (hay ya bastantes variedades), lo que acarrea un alto coste para cumplir con los elevados requerimientos de calidad que exigen las agencias reguladoras. Esto condiciona que el vector ha de ser producido por un agente externo especializado y con instalaciones específicas, lo que incrementa el coste notablemente.

El paso siguiente, una vez que las células T ya han sido modificadas genéticamente, es su expansión ex vivo, lo que requiere experiencia en líquidos nu-

trios, aporte de oxígeno, pH y demás condiciones para obtener CAR-T de calidad.

Seguidamente viene el lavado, concentración y criopreservación, así como un segundo periodo de incubación y cultivo hasta alcanzar el número requerido de células para cada paciente.

Tras introducir las en su bolsa de infusión, el medicamento queda preparado para su administración (Miliotou et al., 2018).

Condiciones del paciente y reacciones adversas que pueden presentarse

Durante el tiempo de espera, el paciente ha de sufrir estrecha vigilancia, y debe recibir quimioterapia depletiva acompañada con la llegada de su medicamento. Este tratamiento está ya bien experimentado y depende de la patología.

En el caso de la LLA, se administra fludarabina, ciclofosfamida o etopósido, pero si hay refractariedad o riesgo de cistitis hemorrágica, se utilizará citarabina o etopósido. En el caso del LDCBG, si hay refractariedad a ciclofosfamida, se sustituirá esta vez por bendamustina.

Con el fin de minimizar las reacciones propias de la infusión se administrará paracetamol y un antihistamínico H1 como medicación adyuvante.

Ahora bien, en este apartado, tal vez lo más importante está constituido por las reacciones derivadas de la actuación de las células T al unirse con las células tumorales. Después de reconocerlas y unirse a ellas, les inducen apoptosis por varios mecanismos que, a su vez, acarrearán importantes consecuencias:

1. Lisis de células tumorales asociada a la vía del ligando FAS (FasL), que activa el programa de apoptosis
2. Destrucción inducida por citoquinas
3. Lisis de células tumorales por proteínas citotóxicas como granzima y perforina. Es un mecanismo sinérgico con los anteriores

Este conjunto de actuaciones puede ocasionar efectos adversos que se han de tratar específicamente. Comoquiera que se trata de una terapia en la que las células modificadas han de garantizar su "persistencia reproductiva" como tales, la posible toxicidad también dura más tiempo que en otros casos, por lo

que es de todo punto necesario estar familiarizado con los efectos adversos y conocer de dónde provienen, así como su mecanismo, para aplicar la terapia preventiva más adecuada.

Los más importantes son:

- Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)
- Síndrome de lisis tumoral
- Toxicidad neurológica
- Aplasia de células B
- Reacciones anafilácticas

De todas estas posibles complicaciones, el SLC es, sin lugar a duda, el efecto adverso más importante por sus posibles consecuencias. Se debe a una liberación explosiva de citoquinas por parte de las células inmunitarias (linfocitos T y macrófagos) que se han activado intensamente, aumentando la producción, sobre todo de IFN γ , IL-2, IL-6 y IL-10, de las que la IL-6 es la que más predomina. Además, reviste la mayor importancia por sus propiedades inflamatorias muy potentes que se traducen en síntomas respiratorios como hipoxia, disnea, fiebre alta, taquicardia, mialgia, fatiga, confusión, trastornos de la coagulación, disociación de la hemoglobina (con subida de la ferritina) e insuficiencia renal (Santomasso et al., 2019).

El SLC se denomina también “tormenta de citoquinas” y es una reacción inmunitaria exagerada y desproporcionada que, como ocurre en otros casos, acarrea problemas que conviene corregir porque pueden ocasionar la muerte.

Este síndrome responde al empleo de glucocorticoides, pero no se deben aplicar porque provocan pérdida de linfocitos T, con lo cual, la eficacia clínica disminuiría. Este es el motivo por el cual se hace necesaria la administración de fármacos anti IL-6 que sean bloqueantes del receptor, como tocilizumab y sarilumab, o que se unan al ligando circulante (la propia IL-6), como siltuximab, reservando los corticoides para emergencias cuando no haya buena respuesta a los anteriores.

También hay que destacar el denominado síndrome de lisis tumoral, dado que la destrucción de las células tumorales provoca alteraciones metabólicas por liberación de grandes cantidades de fosfatos, potasio y ácidos nucleicos, que pueden ocasionar insuficiencia renal aguda (Bonifant et al, 2016).

Un tema interesante: la relación de estos efectos con Covid-19

Parece interesante traer a colación algunos de los efectos adversos de los tratamientos a base de CAR-T con los efectos directos que produce SARS-CoV-2. En efecto, todo parece indicar que los síntomas respiratorios que produce este virus se deben a un síndrome de liberación de citoquinas, especialmente a la IL-6, por lo que procedería que fueran tratados con fármacos antagonistas de IL-6 como tocilizumab, sirolumab, o mejor aún, con un antagonista de la propia IL-6 como siltuximab.

Los pacientes que sufren la infección por Covid-19 manifiestan los síntomas adversos antes descritos, como hipoxia y disnea con saturación de oxígeno reducida, así como intensa fatiga, mialgia, fiebre, taquicardia, niveles elevados de ferritina, insuficiencia renal y trastornos en la coagulación que, en última instancia, requieren ser tratados con altas dosis de heparina de bajo peso molecular.

En el caso de Covid-19, a falta de fármacos antagonistas de IL-6, los corticoides podrían suplirlos, dado que no es tan importante el efecto inmunodepresor sobre las células T.

Eficacia clínica de los medicamentos CAR-T comercializados

En relación con la eficacia clínica, en el caso de tisagenlecleucel, el primero en autorizarse, la eficacia en LLA se evaluó en 3 ensayos clínicos, en los que han participado más de 150 pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B. Los resultados de los 3 ensayos muestran eficacia en el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B.

La evidencia de la eficacia clínica se basa principalmente en datos del estudio pivotal B2202, un ensayo clínico fase II de un solo brazo, abierto, multicéntrico, en pacientes de edad entre 3 y 25 años, con enfermedad refractaria o en segunda o posterior recaída o en recaída tras trasplante alogénico de médula ósea (o no candidatos al mismo) y con expresión de CD19 en las células tumorales, el objetivo primario del estudio era la tasa de respuesta global, mantenida al menos 28 días. La tasa de remisión global dentro de los 3 meses fue del 81%, El 60% de los pacientes tuvieron remisión completa. Se trata por tanto de tasas de remisión elevadas y remisiones profundas y duraderas.

En los dos estudios de apoyo en poblaciones similares, se observaron tasas de respuesta global del 69% y del 95%, respectivamente (Shannon et al., 2018).

La eficacia clínica de tisagenlecleucel en LDCGB se basa en el estudio C2201, un ensayo clínico fase II, en pacientes adultos con LDCGB que habían recibido al menos 2 líneas de tratamiento previo y habían fracasado a autotrasplante de médula ósea, o bien no eran candidatos. La mejor tasa de respuesta global fue del 52%; el 40% de los pacientes tuvieron respuestas completas (Stephen J. Schuster, 2019).

La eficacia clínica de axicabtagene ciloleucel se evaluó en un ensayo multicéntrico de fase 2, con 111 pacientes con linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células B mediastínico primario o linfoma folicular transformado con enfermedad refractaria. Los resultados muestran altos niveles de respuesta duradera, con un perfil de seguridad que incluía mielosupresión, síndrome de liberación de citocinas y eventos neurológicos. La tasa de respuesta global fue del 81-83%, y la tasa de respuesta completa fue del 49-71% (Sattva et al., 2017).

Seguridad clínica de los medicamentos

CAR-T comercializados

A pesar de los aspectos comunes en el perfil de toxicidad, cada medicamento CAR-T anti CD19 puede presentar una mayor propensión a uno u otro tipo de toxicidad, que depende de la estructura del CAR, de la calidad de los linfocitos del paciente, de la indicación clínica en la que se utilicen, y de otros factores aun no del todo conocidos. Por tanto, habrá que tener en cuenta estas características particulares.

En general, el perfil de seguridad de los dos medicamentos está bien caracterizado y es manejable con la aplicación de pautas de gestión específicas.

En el caso de tisagenlecleucel, en LLA, el SLC fue el efecto adverso severo más común, aunque se limitó a las primeras 4-6 semanas tras la infusión y no hubo desenlaces fatales. En todos los casos, revirtió rápidamente con tocilizumab, administrado entre los días 2 y 11.

El evento adverso más común de cualquier grado en cualquier momento después de la infusión fue el SLC. Durante el mismo se produjeron aumentos transitorios en los niveles séricos de IL-6, IFN γ y ferritina. Se observaron tendencias similares en los niveles de otras citoquinas, incluidas la IL-10, IL-12, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-8 y TNF α . Además, se observó un aumento transitorio en el nivel de proteína C reactiva en la

mayoría de los pacientes, pero con gran variabilidad.

Los eventos neurológicos se detectaron en el 40%, pero la mayoría fueron transitorios, no incluyeron edema cerebral y parecieron ser más frecuentes en pacientes con SLC de grado superior.

Y, en relación con los efectos adversos hematológicos, los más frecuentes fueron neutropenia febril e hipogammaglobulinemia. La aplasia de células B (causante de esta última) se produjo en todos los pacientes que respondieron al tratamiento y se manejó satisfactoriamente con terapia de reemplazo de inmunoglobulina.

La neutropenia febril puede ser una consecuencia conocida tanto de la enfermedad subyacente como de la quimioterapia linfodepletiva recibida. Este efecto se informó en un 36,1% de los pacientes, dentro del período de 8 semanas después de la infusión.

En cuanto al síndrome de lisis tumoral, éste ocurre normalmente en pacientes con gran carga tumoral y/o en pacientes con neoplasias altamente proliferativas, como es el caso de la leucemia aguda (Shannon et al., 2018).

En el LDCBG, la incidencia de SLC fue algo menor (58%) y, en la mayoría de los casos, los pacientes respondieron a la administración de tocilizumab. Se observaron infecciones en el 44% de los pacientes. La neurotoxicidad fue algo inferior en estos pacientes (21%) (Stephen et al., 2019).

En el caso de axicabtagene ciloleucel, los eventos adversos más comunes fueron neutropenia (en el 78% de los pacientes), anemia (en el 43%) y trombocitopenia (en el 38%). El SLC de grado 3 o superior y los eventos neurológicos ocurrieron en el 13% y el 28% de los pacientes, respectivamente (Sattva et al., 2017).

Perspectivas que ofrecen las CAR-T

Como hemos comentado al comienzo del artículo, son enormes las posibilidades terapéuticas que brindan las CAR-T. Todo irá en función del receptor que se desee introducir, el cual, a su vez, será subsidiario de la diana a la que se dirija.

Pero esta actuación no tiene por qué limitarse a un receptor, sino que la célula T podrá expresar dos o más receptores en función de la utilización terapéutica.

Precisamente, al redactar estas líneas, se está celebrando en modo virtual el Congreso de la Socie-

dad Americana de Oncología (ASCO-2020) donde las CAR-T están teniendo un protagonismo singular. Además de los datos consolidados que hemos indicado en el apartado anterior, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos ha presentado varios estudios que muestran remisión de LDCGB en casi 7 años, y en leucemia linfocítica crónica (LLC), siguen libres de la enfermedad 9 años después de la administración de las células CAR-T. Todo ello va despejando dudas de los resultados a largo plazo, que son muy positivos.

Se han presentado otros estudios dirigidos a distintas patologías oncológicas, como linfoma no Hodgkin recidivante o refractario, con un 93% de respuesta positiva (con axicabtagene ciloleucel). Otros demuestran que los resultados en pacientes mayores de 70 años son los mismos que en los de menor edad.

También se han presentado estudios con células CAR alogénicas realizados con células T de donantes sanos a las que se les elimina la proteína clave para que no haya reacción inmunológica. Sin embargo, aún habrá que esperar para conseguir resultados sobre tumores sólidos por problemas de acceso. Y también habrá que esperar, aunque menos tiempo, en el caso de mieloma múltiple.

En definitiva, podemos concluir que estamos ante un campo apasionante, con unos resultados espectaculares en patologías sin alternativas, donde ya se puede hablar de distinta forma a lo habitual en oncología: las frases sobre resultados que hasta hace poco implicaban un éxito, como “libres de síntomas” o “libres de progresión”, van siendo sustituidas por “libres de enfermedad”.

Bibliografía

1. Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Oncolytics* 2016:3
2. Gross G, Gorochov G, Waks T, Eshhar Z. Generation of Effector T Cells Expressing Chimeric T Cell Receptor With Antibody Type-Specificity. *Transplant Proc.* 1989 Feb;21(1 Pt 1):127-30
3. Hannah E. Hughes-Parry, Ryan S. Cross and Misty R. Jenkins. The Evolving Protein Engineering in the Design of Chimeric Antigen Receptor T Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2020 , 21 (1), 204; <https://doi.org/10.3390/ijms21010204>
4. Miliotou AN, Papadopoulou LC. CAR T-cell Therapy: A New Era in Cancer Immunotherapy. *Curr Pharm Biotechnol.* 2018; 19 (1): 5-18
5. Santomasso B., Bachier C., Westin J., et al. The Other Side of CAR T-Cell Therapy: Cytokine Release Syndrome, Neurologic Toxicity, and Financial Burden. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019 :39, 433-444
6. Sattva S. Neelapu, Frederick L. Locke, Nancy L. Bartlett, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 2531-2544
7. Shannon L Maude, Theodore W Laetsch, Jochen Buechner, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378:439-448
8. Stephen J. Schuster, Michael R. Bishop, Constantine S. Tam, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2019; 380:45-56
9. Subklewe M, von Bergwelt-Baildon, M, Humpe, A. Chimeric Antigen Receptor T Cells: A Race to Revolutionize Cancer Therapy. *Transfus Med Hemother* 2019;46:15-24
10. Van der Steegen SJ et al *Nat Rev drug Discover* 2015;14:499-509
11. Dan Li, Xue Li, Wei-Lin Zhou, Yong Huang, Xiao Liang, Lin Jiang¹, Xiao Yang, Jie Sun, Zonghai Li, Wei-Dong Han and Wei Wang. Genetically engineered T cells for cancer immunotherapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy* (2019) 4:35

The mTOR pathway as a target for SARS-COV-2: Rapamycin as a possible alternative pharmacological therapeutic for COVID-19

Letícia Barbosa Teixeira¹, Wilson C. Santos^{1,2†}.

1 Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

2 Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento, Universidad Autónoma de Madrid, España.

Resumen

El número de personas fallecidas por COVID-19 ha aumentado exponencialmente en todo el mundo. La pandemia demuestra ser devastadora y, por lo tanto, existe una necesidad urgente de encontrar opciones de tratamiento que protejan a los pacientes infectados. Mientras tanto, no hay medicamentos ni vacunas disponibles para las poblaciones. Por lo tanto, la búsqueda de enfoques farmacológicos efectivos todavía se persigue y es una gran necesidad. Durante la infección por SARS-CoV-2, hay una activación agresiva del sistema inmune que conduce a la hiperinflamación sistémica, lo que causa la ola de citocinas proinflamatorias conocidas como “la tormenta de citoquinas”. La diana mamífera de la rapamicina (mTOR) es una serina / treonina quinasa que funciona como un regulador central del crecimiento y el metabolismo celular. La señalización de mTOR es una vía crítica involucrada en la supervisión del metabolismo celular, el desarrollo, la supervivencia, la senescencia, la tumorigénesis y la inflamación. La rapamicina y sus derivados son inhibidores específicos de la quinasa diana de rapamicina (mTOR) de mamíferos y, como resultado, son inmunosupresores y agentes antitumorales bien establecidos. En consecuencia, en el presente artículo analizamos la posibilidad de que la vía mTOR actúe como un objetivo para el SARS-Cov-2 y la rapamicina como una posible alternativa terapéutica farmacológica para COVID-19.

Palabras clave

COVID-19, Rapamicina, SARS-COV-2.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

The number of deceased individuals from COVID-19 has been exponentially increasing all over the world. The pandemic proves to be devastating and, therefore, there is an urgent need to find treatment options that protect infected patients. Meanwhile, no medicines or vaccines are available for the populations. Hence, the research for effective pharmacological approaches are still pursued and are a high necessity. During SARS-CoV-2 infection, there is an aggressive activation of the immune system leading to systemic hyperinflammation, which causes the wave of pro-inflammatory cytokines known as “the cytokine storm”. The mammalian target of rapamycin (mTOR) is a serine/threonine kinase that functions as a central regulator of cell growth and metabolism. mTOR signaling is a critical pathway involved in overseeing cellular metabolism, development, survival, senescence, tumorigenesis, and inflammation. Rapamycin and its derivatives are specific inhibitors of mammalian target of rapamycin (mTOR) kinase and, as a result, are well-established immunosuppressants and antitumorigenic agents. Consequently, in the present article we analyze the possibility of mTOR pathway to act as a target for SARS-Cov-2 and rapamycin as a possible alternative pharmacological therapeutic for COVID-19.

Key words

COVID-19, Rapamycin, SARS-COV-2.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

Presentation

The SARS-CoV-2 coronavirus has spread rapidly since December 2019 and has now caused COVID-19 pneumonia, a contagious and infectious acute respiratory disease, in almost every country in the world. The number of deceased individuals from COVID-19 has been exponentially increasing all over the world. The pandemic proves to be devastating and, therefore, there is an urgent need to find treatment options that protect infected patients. In the present article we analyze the possibility of mTOR pathway to act as a target for SARS-Cov-2 and rapamycin as a possible alternative pharmacological therapeutic for COVID-19.

The SARS-CoV-2 coronavirus has spread rapidly since December 2019 and has now caused COV-

ID-19 pneumonia, a contagious and infectious acute respiratory disease, in almost every country in the world. According to data obtained from the website <https://covid19.who.int> on June 10, 2020, there were 7.127.753 documented cases in the world with 407.159 deaths. The pandemic proves to be devastating, therefore, there is an urgent need to find treatment options that protect infected patients, either by reducing or preventing disease progression. Prior research has shown that SARS-CoV-2 is a retrovirus with high structural homology to the coronavirus found in bats (Zhu et al., 2020), and also has significant homology with the acute and severe respiratory syndrome (SARS) virus (Lu et al., 2020). However, the new coronavirus has genomic and biochemical characteristics that can be considered the main cause of its outbreak in humans (Figure 1; Li et al., 2020). Nevertheless, the pathogenic mechanism of the virus remains unclear.

FIGURE 1

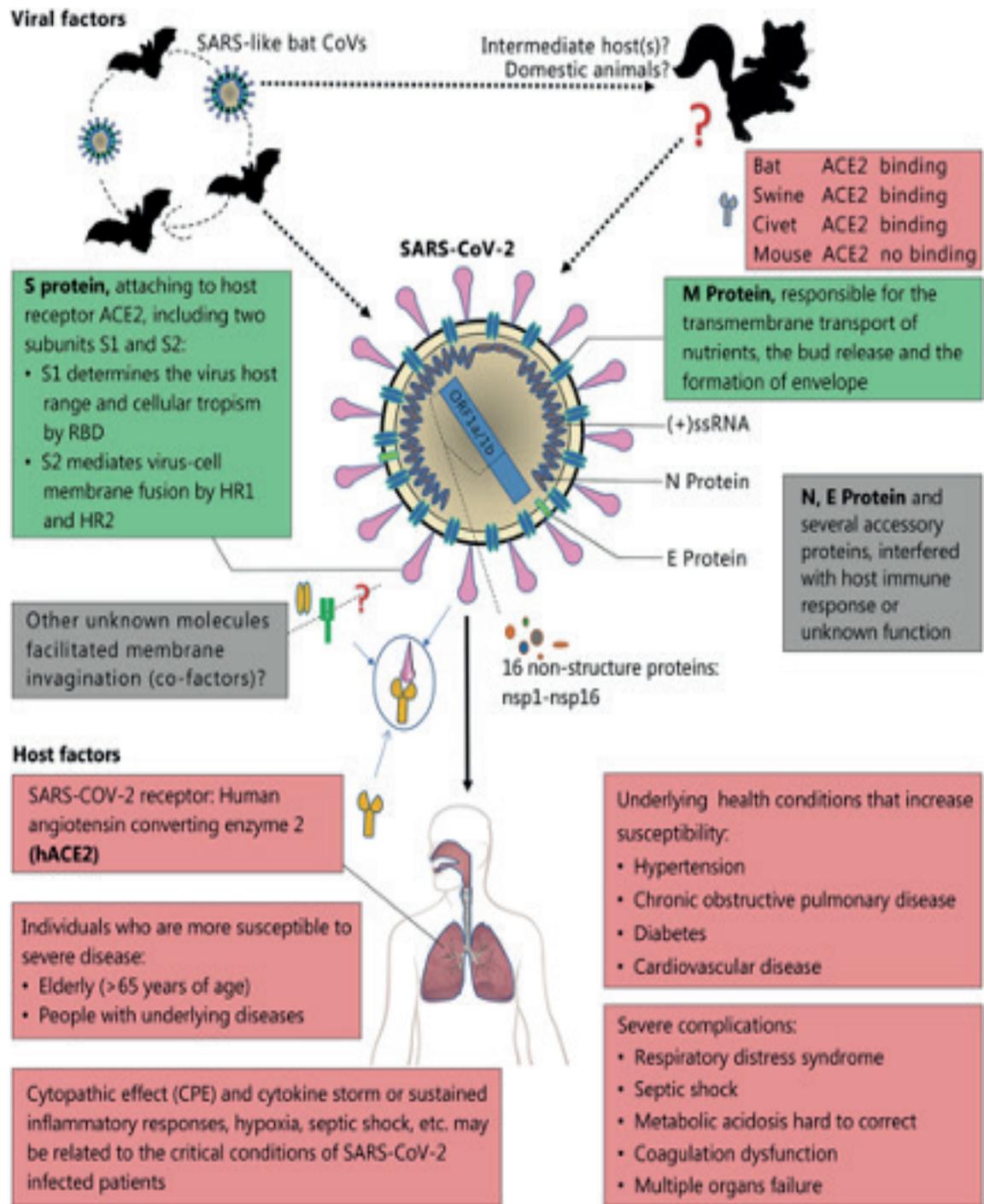


Figure 1. Viral and host factors that influence the pathogenesis of SARS-CoV-2. Bats are the reservoir of a wide variety of coronaviruses, including severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) -like viruses. SARS-CoV-2 may originate from bats or unknown intermediate hosts and cross the species barrier into humans. Virus-host interactions affect viral entry and replication. Upper panel: Viral factor. SARS-CoV-2 is an enveloped positive single-stranded RNA (ssRNA) coronavirus. Two-thirds of viral RNA, mainly located in the first open reading frame (ORF 1a/b), encodes 16 non-structure proteins (NSPs). The rest part of the virus genome encodes four essential structural proteins, including spike (S) glycoprotein, small envelope (E) protein, matrix (M) protein, and nucleocapsid (N) protein, and also several accessory proteins. S glycoprotein of SARS-CoV-2 binds to host cell receptors, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), that is a critical step for virus entry. The possible molecules facilitated membrane invagination for SARS-CoV-2 endocytosis are still unclear. Other virus proteins may contribute to pathogenesis. Host factors (Lower panel) can also influence susceptibility to infection and disease progression. The elderly and people with underlying disease are susceptible to SARS-CoV-2 and tend to develop into critical conditions. RBD, receptor-binding domain; HR1, heptad repeats 1; HR2, heptad repeats 2. Extract from: Guo et al. Military Medical Research (2020) 7:11.

Results have shown that SARS-CoV-2 can attack the beta-1 chain of hemoglobin, causing it to dissociate from Fe²⁺ and release porphyrin, thus inhibiting metabolism of the heme group and producing biochemical abnormalities in the blood of infected patients (Liu and Li, 2020). Additionally, as Fe²⁺ dissociates from hemoglobin in the blood, oxygen transport becomes highly compromised. It is believed that a combination of viral proteins plus porphyrins (the heme group of hemoglobin) causes a variety of inflammatory reactions in the patient, thus producing the severity of the disease. Several compounds are being investigated in clinical tests as potential pharmacological agents against SARS-CoV-2, including through the process of drug repurposing (Rosa and Santos 2020). Drug repurposing (reprofiling, drug repositioning, or re-tasking) is the process that redevelops a drug for use in a disease other than that of its original use. As such, drug repurposing is an essential and universal strategy in drug development, via identifying approved drugs that are authorized for the treatment of other diseases and applying them for new uses. The basic principle underlying drug repurposing is that a common molecular pathway can be responsible for many diseases, and previously approved drugs al-

ready have precise information available regarding formulations, dose, toxicity, pharmacology, and clinical trial data. We have recently described some advantages of this strategy: a) lower costs and reduced time to reach the market because some clinical trial steps may not be required, especially phases I and II; b) existing pharmaceutical supply chains are available for formulation and distribution; c) the possibility of combination treatment with other drugs that could be more effective than monotherapy; and d) it may facilitate the discovery of new mechanisms of action for existing drugs, as well as new classes of medicines (Rosa and Santos, 2020).

Rapamycin, or sirolimus (Figure 2), is an antiproliferative and immunosuppressive drug that is recommended in organ transplants and in the treatment of some cancer types. Rapamycin was discovered around 1970 by researchers who were analyzing the soil of Easter Island (Rapa Nui), from which rapamycin derives its name. Rapamycin was identified as a metabolic product of *Streptomyces hygroscopicus*, an actinobacterium resident in the soil of the island (Seto, 2012).

FIGURE 2

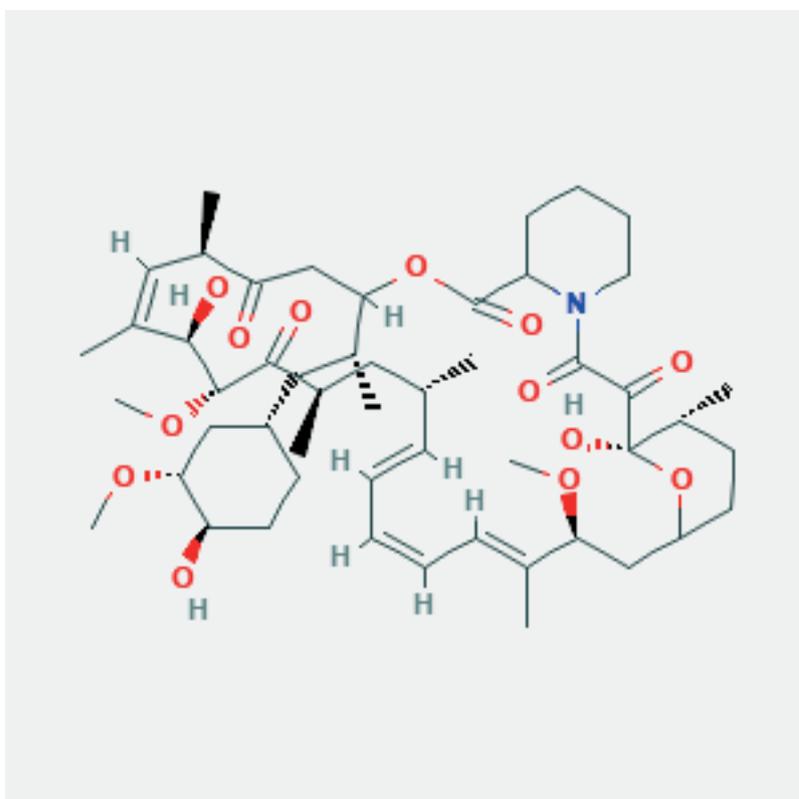


Figure 2. Rapamycin (Sirolimus); C₅₁H₇₉NO₁₃ (from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rapamycin-TN>, accessed in June 10th 2020).

Rapamycin's intracellular effects are mediated through the mechanistic target of rapamycin (mTOR) protein and its associated pathways through the mTOR Complex 1 (mTORC1) and mTOR Complex 2 (mTORC2). mTOR is a 289-kDa serine/threonine protein kinase and is encoded by the FRAP1 gene. mTOR signaling is a critical pathway involved in overseeing cellular metabolism, development, survival, senescence, tumorigenesis, and inflammation (Zou et al., 2016). Considering the regulatory functions mediated by mTORC1 and that its activation is increased in cancer cells, rapamycin is considered an important tool against cancer. Rapamycin allosterically inhibits the activity of mTORC1 by binding to immunophilin FK-506-binding protein 12 (FKBP12), forming a complex which then attaches to the FKBP12-rapamycin-binding domain (FRB) at the carboxy (C) -terminal of mTOR and interferes with its function. The mTORC1 complex is associated with several important metabolic functions, including very intricate regulatory mechanisms that integrate cell growth and proliferation, protein, lipid, and nucleotide synthesis, energy metabolism, and autophagy. When investigating the effects of rapamycin on mTORC1 and mTORC2 individually, it was found that rapamycin induces an extremely sensitive short-term inhibition of mTORC1, followed by inhibition of mTORC2 with long-term exposure (Zou et al., 2016). The potential use of rapamycin and its rapalogs (synthetic analogs) in the treatment of SARS-CoV-2 is based on the thought that these therapeutics may decrease the overproduction of macrophages seen in the lungs of infected patients similar to the way by which they prevent rejection of newly transplanted organs. During SARS-CoV-2 infection, there is an aggressive activation of the immune system leading to systemic hyperinflammation, which causes the wave of pro-inflammatory cytokines known as "the cytokine storm" (Guo et al., 2020). In SARS-CoV-2 infection, the cytokine interleukin 37 (IL-37) produces an immunosuppressive response through mTOR and is capable of increasing the activity of AMPK (Maiese, 2020). IL-37 inhibits class II histocompatibility complex (MHC) molecules and inflammation by blocking IL-1beta, IL-6, TNF, and chemokine (C-C motif) ligand (CCL). As a result, IL-37 with its ability to modulate mTOR and AMPK, could be considered a new target for controlling hyperinflammation seen during viral infections such as SARS-CoV-2. Thus, it is reasonable to consider the employment of rapamycin as an alternative therapeutic agent in COVID-19 (Pandey et al. 2020). Additionally, studies have shown that mTOR is capable of regulating viral infection activity. For example, the growth and expression of West Nile virus is dependent on mTORC1-mediated regulation of various cytokines. However, activation of mTOR has also been shown necessary for anti-hepatitis C activity. There are

indications that rapamycin is able to inhibit the intracellular activities of the virus and its subsequent release, effectively blocking the expression of viral proteins and the release of virions (Moccia et al, 2020). Previous studies have revealed potential clinical applications of rapamycin, such as by reducing Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection by up to 60%, as well as by significantly improving the prognosis of patients with severe pneumonia due to H1N1 (Dyall et al, 2017). Rapamycin binds to immunophilin in the cell to form an immunosuppressive complex that inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR) kinase, in turn halting formation of the mTORC1 protein complex that is thought to play an important role in viral replication. Studies have shown that rapamycin inhibits mTOR signaling pathways and thereby is capable of inhibiting MERS-CoV. Zhou et al. (2020) considered potential synergism between rapamycin and dactinomycin (an inhibitor of RNA synthesis used in the treatment of various cancers) to inhibit the mTOR signaling pathway and RNA synthesis, thus inhibiting DNA topoisomerases 2-alpha and 2-beta in HCoV infected cells.

Furthermore, studies have indicated that rapamycin can be neuroprotective in Alzheimer's disease (AD; Cai and Yan, 2013). Increasing evidence suggests that the accumulation of aggregated proteins in AD may be caused by mTORC1-mediated protein synthesis and defective autophagic degradation. It is believed that the mechanism by which rapamycin is able to reduce signs of age in tested animals is through the activation of autophagy, since mTORC1 is also an important modulator in maintaining longevity. It has been shown that genetic or pharmacological inhibition of mTOR signaling prolongs the useful life of invertebrates, including yeasts, nematodes, and fruit flies. To test the hypothesis that rapamycin may delay aging in mice, Wilkinson et al. (2012) used a genetically heterogeneous mouse model and analyzed various age-related pathologies, as well as the age-dependent spontaneous activity of 9-month-old mice after treatment with rapamycin. Their results suggested that age-dependent changes occurred more slowly in mice treated with rapamycin, including changes in the heart, liver, endometrium, and adrenal glands. Rapamycin has also been shown to decrease the age-related decline in spontaneous activity in mice. Schinaman et al. (2019) showed that treatment with rapamycin improved proteostasis in elderly muscles in an autophagy dependent manner in *Drosophila melanogaster*.

Rapamycin as a prophylactic proposal for the most severe cases of COVID-19 common to the elderly

The elderly are considered a high-risk group for serious symptoms or the worsening of pre-existing comorbidities due to infection by SARS-CoV-2. Concerning the elderly, it is broadly known that many physiopathological consequences arise as a result of natural aging, for instance cardiovascular, metabolic, and neurological diseases, as well as those arising from an inefficient immune system.

Rapamycin is often called a “youth drug” based on results of anti-aging laboratory tests. According to Zhavoronkov (2020), COVID-19 can be designated as “gerolavic infection” due to the rates of infection, severity, and higher lethality in the population over 60 years old. The greatest weakness of this group is the comorbidities common to people of this age. Thus, the use of rapamycin and rapalogs as protective agents with respect to the appearance of age-related comorbidities and immunosenescence might be relevant to all diseases that require a high level of immunocompetence to fight off the pathogen. With the possibility of the future availability of a COVID-19 vaccine, this idea suggests that the concomitant use of this vaccine as a “geroprotector” may enhance the immune response.

Additionally, various effects from the binding of rapamycin to its receptor have been described with properties beyond immunosuppression. Paradoxically, the drug and its rapalog derivatives have demonstrated an immunostimulatory effect (Mannick et al, 2014), such as an increase in the response of T cells when encountering a pathogen, either due to infection or vaccination. It is possible that an immunosuppressive agent could, in a special dose regimen, assume an immunostimulatory function. In fact, studies have demonstrated the immunostimulatory effects of rapamycin on the response of memory T cells (CD 8+) after infection by pathogens. More recent studies have been able to demonstrate that treatment of monkeys with rapamycin increases memory immune responses (Tunner, 2011).

Therefore, the use of rapamycin, or its derivatives, as a prophylactic measure and method to improve immune function prior to exposure to pathogens, such as SARS-CoV-2, may be a powerful pharmacological tool, especially if combined with specific prophylactic therapies, such as vaccination, to enhance its beneficial effects.

Indeed, careful tests must be elaborated to validate this proposal for therapeutic use; studies that aim to determine the role of biological age might be important in helping to develop proposals for clinical trials regarding COVID-19. Consequently, to evaluate the pharmacokinetics, pharmacodynamics, virological efficacy, tolerability, and safety of rapamycin as an adjuvant therapy in treating patients with COVID-19 seems to be of importance.

Given the challenges presented by COVID-19, and that the current care is primarily symptomatic, enormous resources are being utilized in attempts to develop new therapeutic strategies and possible vaccines. A number of investigations seek to repurpose existing antiviral treatments for COVID-19, however, other drugs not traditionally considered to have antiviral properties may also prove exceedingly useful. In this respect, mTOR and its associated pathways with mTORC1, mTORC2, and AMPK offer exciting potential as new antiviral therapies.

References

1. Cai, Z., Yanb, L.J. Rapamycin, Autophagy, and Alzheimer's Disease. *J. Biochem. Pharmacol. Res.* 2013, 1(2), 84–90.
2. Dyal, J., Gross, R., Kindrachuk, J., Johnson R., Olinger Jr., G., Hensley, L. Frieman, M., Jahrling, P. Middle East respiratory syndrome and severe acute respiratory syndrome: Current therapeutic options and potential targets for novel therapies. *Drugs*, 2017, 77, 1935–1966.
3. Guo, Y.R., Cao, Q.D., Hong, Z.S., Tan, Y.Y., Chen, S.D., Jin, H.J., Tan, K.S., Wang, D.Y., Yan, Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research* (2020) 7 (11), 2-10.
4. Li, S., Yuan, L., Guo Dai, G., Chen, R.A., Liu, D.X., Fung, T.S. Regulation of the ER Stress Response by the Ion Channel Activity of the Infectious Bronchitis Coronavirus Envelope Protein Modulates Virion Release, Apoptosis, Viral Fitness, and Pathogenesis. *Front. Microbiol.* 2020, 10: article 3022.
5. Liu, W., Li, H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv* 2020. Preprint. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v4>
6. Lu, R., Juan Li, X.Z., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Baoying Huang, H.S., Yuhai Bi, N.Z., Ma, X., Zhan, F., Tao Hu, L.W., Zhenhong Hu, H.Z., Zhou, W., Zhao, L., Yao Meng, J.C., Wang, J., Jianying Yuan, Y.L., Jinmin Ma, Z.X., Liu, W.J., Wenbo Xu, D.W., Holmes, E.C., Gao, G.F., Wu, G., Chen, W., Shi, W., Tan, W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020, 395: 565–74.
7. Maiese, K. The Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR): Novel Considerations as an Antiviral Treatment. *Current Neurovascular Research*, 2020, 17, 1-6.
8. Mannick JB, Del Giudice G, Lattanzi M, Valiante NM, Praestgaard J, Huang B, Lonetto MA, Maecker HT, Kovarik J, Carson S, Glass DJ, Klickstein LB. mTOR inhibition improves immune function in the elderly. *Sci Transl Med.* 2014; 6:268ra179.
9. Moccia F, Gerbino A., Lionetti, V., Miragoli, M., Munaron, L.M., Pagliaro, P., Pasqua, T., Penna, C., Rocca, C., Samaja, M., Angelone, T. COVID-19-associated cardiovascular morbidity in older adults: a position paper from the Italian Society of Cardiovascular Researches. *GeroScience* Published on line May 20, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00198-w>.
10. Pandey, A., Nikam, A.N., Shreya, A.B., Mutalik, S.P., Gopalan, D., Kulkarni, S., Padya, B.S., Fernandes, G., Mutalik, S., Prassl, R. Potential therapeutic targets for combating SARS-CoV-2: Drug repurposing, clinical trials and recent advancements, *Life Sciences*, 2020, 256 (117883). <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117883>.
11. Rosa SGV and Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev. Panam. Salud Publica*, 2020, 44 (20), 1-7.
12. Schinaman, J.M., Rana, A., Ja, W.W., Clark, R.I., Walker, D.W. Rapamycin modulates tissue aging and lifespan independently of the gut microbiota in *Drosophila*. *Scientific Reports*, 2019, 9, 7824, 1-10.
13. Seto, B. Rapamycin and mTOR: a serendipitous discovery and implications for breast cancer. *Clinical and Translational Medicine* 2012, 1 (29), 1-7.
14. Turner A.P., Shaffer V.O., Araki K., Martens C., Turner P.L., Gangappa S., Ford M.L., Ahmed R., Kirk A.D., Larsen C.P. Sirolimus enhances the magnitude and quality of viral specific CD8+ T-cell responses to vaccinia virus vaccination in rhesus macaques. *Am. J. Transplant.* 2011, 11,613–618.
15. Wilkinson, J.E., Burmeister L., Brooks S.V., Chan, C.C, Friedline, S., Harrison, D.E., Hejtmancik, J.F., Nadon, N., Strong, R., Wood, L.K., Woodward, M.A., Miller, R.A. Rapamycin slows aging in mice. *Aging Cell*, 2012, 11, 675–682.
16. Zhavoronkov, A. Geroprotective and senoremediative strategies to reduce the comorbidity, infection rates, severity, and lethality in gerophilic and gerolavic infections. *Aging* 2020, 12 (8), 6492-6510.
17. Zhou Y., Hou Y., Shen J., Huang Y., Martin W., Cheng F. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell Discov.* 2020, 6, 14. Published 2020 Mar 16. doi:10.1038/s41421-020-0153-3.
18. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G.F., Tan, W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382 (8): 727- 733.
19. Zou, Z., Chen, J., Yang, J., Bai, X. Targeted Inhibition of Rictor/mTORC2 in Cancer Treatment: A New Era after Rapamycin. *Current Cancer Drug Targets*, 2016, 16, 288-304.

Abordaje terapéutico en pacientes con infección por coronavirus SARS-COV-2

Clara Crespillo^{1,2}, Santiago Moreno^{1-3¶}.

1 Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

2 Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid.

3 Universidad de Alcalá (UAH). Madrid.

Resumen

La COVID-19 ha supuesto un reto de salud pública, responsable de enorme morbilidad y mortalidad en la población general. El agente causal es un coronavirus (SARS-CoV-2) para el cual no se conocían tratamientos antivíricos eficaces, ni siquiera basándose en la experiencia con pacientes infectados por otros coronavirus que causaron enfermedades respiratorias similares (SARS-CoV, MERS-CoV). El conocimiento que se ha adquirido de la enfermedad ha puesto de manifiesto la necesidad de administrar tratamiento antivírico eficaz contra el coronavirus pero también fármacos con actividad antiinflamatoria/inmunomoduladora que aliviara las complicaciones que aparecen en la segunda fase de la enfermedad. En la actualidad ningún fármaco ha mostrado ser eficaz contra el coronavirus en humanos, aunque se han utilizado diversos medicamentos con actividad *in vitro* (lopinavir/ritonavir, cloroquina/hidroxicloroquina, azitromicina, betaferón). Remdesivir se encuentra en fase de ensayos clínicos, con resultados preliminares alentadores. El tratamiento antiinflamatorio/inmunomodulador ha sido también ampliamente explorado. Los glucocorticoides a dosis bajas durante pocos días han mostrado la reducción de la mortalidad en un ensayo clínico aleatorizado, aunque los resultados no son aún definitivos. Tocilizumab ha sido ampliamente utilizado, con datos positivos en estudios observacionales, pero pendiente de los resultados de ensayos clínicos. En un escenario rápidamente cambiante, el interés despertado por la enfermedad ha puesto en marcha ensayos clínicos con fármacos y otras estrategias que, presumiblemente, deben proporcionar pautas de manejo para los pacientes afectados en los próximos meses.

Palabras clave

COVID-19, SARS-COV-2.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

COVID-19 is representing a challenge for public health systems due to the high morbidity and mortality in the general population. The responsible pathogen is a coronavirus (SARS-COVID-2) and there were no known treatments even when previous experience with other coronavirus responsible for respiratory diseases (SARS-CoV, MERS-CoV) was considered. Knowledge about the disease has established the need for administering not only effective antiviral therapy but also drugs with anti-inflammatory/immunomodulatory activity to treat other symptoms appearing in a second phase of the disease. Actually, no drug has shown to be efficient against coronavirus in humans, although *in vitro* several of them has shown anti-COVID activity (lopinavir/ritonavir; chloroquine/hydroxychloroquine; azithromycin, betaferon). There are several clinical trials going on with remdesivir showing promising results. Anti-inflammatory/immunomodulatory treatment has been also widely explored. Short courses of low dose glucocorticoids have shown a reduction in mortality in an aleatorized clinical trial, although the results are not conclusive. Tocilizumab has been widely used with positivity data in observational studies but clinical trials results are still pending. In a rapidly evolving scenario, many clinical trials on COVID treatment covering drug treatments and other therapeutic strategies are on-going and will likely provide, during the next months, established therapeutic protocols for these patients.

Key words

COVID-19, SARS-COV-2.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

Presentación

Se presenta una revisión de los fármacos utilizados y en investigación para el tratamiento de la COVID-19. Se consideran tanto los fármacos con actividad antivíricas como aquellos que se administran para el control de los fenómenos inflamatorios secundarios a la infección y que son, en gran medida, causantes del daño y del pronóstico de las personas afectadas. Para cada uno de los fármacos se revisa el grado de evidencia que justifica su uso y el estado actual de conocimiento, además de su posicionamiento en las guías de tratamiento. La revisión concluye con consideraciones generales sobre el tratamiento global de los pacientes hospitalizados y de grupos específicos de pacientes.

1. Introducción: origen del virus y su epidemiología.

Los coronavirus infectan comúnmente a humanos y animales. Son virus ARN de tamaño medio cuyo nombre procede de su característico aspecto en forma de corona en el microscopio electrónico. Existen cuatro subgrupos de coronavirus: alfa, beta, gamma y delta (McIntosh et al., 1967). Su afectación en humanos está descrita desde los años 60, siendo cuatro subtipos los que afectan más comúnmente a las personas: 229E (coronavirus alfa), NL63 (coronavirus alfa), OC43 (coronavirus beta), HKU1 (coronavirus beta) (Hamre and Procknow, 1966). Durante las epidemias de infecciones respiratorias anuales, durante los meses fríos del año, los coronavirus son la causa de hasta un tercio de las infecciones adquiridas del tracto respiratorio superior en adultos y además desempeñan un papel en las infecciones respiratorias graves, tanto en niños como en adultos (McIntosh et al., 1970). Otros coronavirus que infectan habitualmente a otros animales y que han evolucionado para ser capaces de infectar a los humanos son: MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome coronavirus*) del subgrupo beta, causante del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente, y el SARS-CoV (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus*), también subgrupo beta, causante del síndrome respiratorio agudo severo.

En diciembre 2019 fueron diagnosticados un gran número de personas con neumonía de similares características en Wuhan, una ciudad de la provincia china de Hubei, identificándose un nuevo coronavirus como la causa, siendo llamado SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*), causante de la COVID-19 (*coronavirus infectious di-*

sease 2019). Este virus se propagó rápidamente entre otros países dando lugar a una pandemia (“WHO Director-General’s remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020,” n.d.). A fecha de 15 de junio de 2020, se han confirmado cerca de 8 millones de casos y más de 400.000 muertes en 216 países, áreas o territorios, cifra que continúa aumentando a diario (“World Health Organization: Coronavirus disease 2019 pandemic,” n.d.).

En la siguiente revisión haremos un repaso sobre la evidencia actual en el tratamiento de la COVID-19, teniendo en cuenta por un lado que la información a este respecto se actualiza prácticamente a diario y por otro que en la actualidad no existen datos suficientes para recomendar el uso de ninguna terapia específica que haya demostrado la suficiente actividad contra el virus. Recomendamos al lector mantenerse actualizado al respecto tanto a través de los protocolos locales, como de organismos centrales como la Organización Mundial de la Salud, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) y el Centro para el control y la prevención de enfermedades en Estados Unidos (CDC). En la actualidad hay registrados más de 2.100 ensayos clínicos para el estudio del tratamiento de la COVID-19 (“COVID-19: ClinicalTrials.gov,” n.d.). En esta revisión narrativa resumiremos las recomendaciones actuales sobre el tratamiento y manejo de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19.

2. Tratamiento más utilizados en la COVID-19

2.1. Fármacos con actividad antivírica.

Remdesivir

Es un nuevo análogo de nucleótidos que ha demostrado tener actividad in vitro contra el SARS-CoV-2 (M. Wang et al., 2020). Los resultados disponibles hasta la actualidad de ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, comparado con placebo, sugieren que existe un beneficio clínico en los pacientes tratados, produciendo una reducción en el tiempo de recuperación (definida como un alta hospitalaria más precoz y reducción en la necesidad de oxígeno), aunque este efecto tendrá que ser confirmado en estudios más amplios. Su efecto en la reducción de la mortalidad continúa siendo incierto (Beigel et al., 2020)(M. Wang et al., 2020).

La dosis recomendada en adultos es de 200 mg vía intravenosa en el primer día seguida de 100 mg diarios. Con un grado de evidencia AI (“NIH COVID-19

Treatment Guidelines,” n.d.), se recomienda el uso de remdesivir durante cinco días en pacientes con COVID-19 hospitalizados con saturaciones de oxígeno menores a 94% en el aire ambiente (a nivel del mar) o aquellos que requieren oxígeno suplementario sin necesidad de ventilación mecánica. En aquellos pacientes con necesidad de ventilación mecánica u oxigenación por ECMO (sistema de oxigenación por membrana extracorpórea) se recomienda su uso con una evidencia BI (“NIH COVID-19 Treatment Guidelines,” n.d.). En estos pacientes, así como en los que no precisan ventilación mecánica y no presentan una mejoría clínica tras 5 días de tratamiento, no existen datos suficientes sobre la duración óptima del tratamiento, recomendándose extenderla hasta un total de 10 días con grado de evidencia CIII (“NIH COVID-19 Treatment Guidelines,” n.d.).

Por último, no existen datos suficientes para recomendar su uso en pacientes con infección leve o moderada. Tampoco está indicado su uso para pacientes con niveles de transaminasas superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad ni en pacientes con insuficiencia renal con filtrados (eGFR) <30 mL/min por 1,73 m².

Los efectos adversos más comunes incluyen náuseas, vómitos y toxicidad hepática. El remdesivir tuvo que ser suspendido de manera temprana en el ensayo de Wang et al (Y. Wang et al., 2020) en el 12% de los pacientes debido a los efectos adversos, incluyendo síntomas gastrointestinales, elevación de las transaminasas y empeoramiento del estado cardiopulmonar, que fueron más frecuentes que en el grupo placebo (5%).

Como conclusión, si el remdesivir está disponible, se recomienda su administración para pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, preferiblemente sin necesidad de ventilación mecánica.

Interferón beta

El interferón beta presenta actividad *in vitro* y buenos resultados en modelos animales frente al MERS-COV (Chan et al., 2013). Por este motivo, se ha probado su uso frente al SARS-COV habiéndose realizado múltiples estudios, la mayoría de ellos retrospectivos u observacionales, que han dado lugar a datos de baja evidencia. Se ha realizado un ensayo clínico aleatorizado abierto en Hong Kong con 127 adultos hospitalizados, distribuidos a una rama de tratamiento combinada con interferón beta, ribavirina y lopinavir/ritonavir (LPV/r) en aquellos que presentaban menos de 7 días de síntomas al inicio del estudio y ribavirina y LPV/r en los que presentaban más de 7 días de síntomas frente a un grupo control de tra-

tamiento con LPV/r. Los pacientes del primer grupo negativizaron antes la PCR de SARS-COV-2 en exudado nasofaríngeo (7 frente a 12 días de mediana), presentaron mejoría clínica más temprana (4 frente a 8 días) y alta hospitalaria más precoz (9 frente a 15 días). En un análisis de subgrupos se observaron estas diferencias únicamente en los pacientes con menos de 7 días de síntomas, y que por tanto recibieron interferón beta a diferencia de los demás (Hung et al., 2020). Los efectos adversos fueron similares en todos los grupos.

En otro ensayo clínico aleatorizado, comparado con placebo, el interferón intravenoso beta-1a no tuvo ningún beneficio, medido por los días libres de ventilación mecánica en pacientes graves, en un periodo de 28 días (mediana de 10,0 días vs. 8,5 días) ni tampoco en mortalidad (26,4% vs. 23,0%)(Ranieri et al., 2020).

Hidroxicloroquina/cloroquina

La cloroquina e hidroxicloroquina son fármacos antipalúdicos con actividad inmunomoduladora y antiinflamatoria. Ambos han demostrado presentar una potente actividad antiviral *in vitro* frente al SARS-COV-2 (Yao et al., 2020). Estos hallazgos promovieron el uso de la cloroquina a dosis de 500 mg vía oral dos veces al día en numerosos ensayos clínicos en China durante el brote de la COVID-19 (Gao et al., 2020). Sin embargo, dada la mejor tolerancia de la hidroxicloroquina, sumado a que ésta ha demostrado ser más eficaz *in vitro* que la cloroquina, se ha extendido su uso durante la pandemia. Dado que no se disponen de datos concretos sobre el uso de la hidroxicloroquina en la COVID-19, se debe considerar también una adecuada estrategia de dosificación, que ha sido extrapolada de la usada inicialmente en la cloroquina (Yao et al., 2020), utilizándose una dosis de carga de 800 mg diarios vía oral seguida de 400 mg diarios.

Sin embargo, la utilidad clínica de ambos fármacos parece ser muy limitada. En la actualidad, se están llevando a cabo ensayos clínicos aleatorizados con hidroxicloroquina, que han presentado resultados preliminares muy desalentadores, no encontrándose ningún beneficio (en mortalidad a 28 días ni en duración de estancia hospitalaria) en pacientes hospitalizados. El ensayo clínico RECOVERY, que compara hidroxicloroquina con manejo estándar de la COVID-19, ha cerrado el brazo de tratamiento de la hidroxicloroquina, pendiente de análisis más detallados (“No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19 – RECOVERY Trial,” n.d.). También se ha detenido el brazo de tratamiento de hidroxicloroquina en el en-

sayo clínico Solidarity de la OMS el 18 de junio 2020 por no haberse demostrado efecto en la reducción de la mortalidad en pacientes hospitalizados (“Solidarity clinical trial for COVID-19 treatments,” n.d.).

Otro ensayo clínico aleatorizado abierto con 150 pacientes hospitalizados con COVID-19 de grado leve (sin neumonía) a moderado (con neumonía sin hipoxemia), la hidroxicloroquina no mejoró el aclaramiento del SARS-COV-2 frente al manejo estándar (84 vs 81%) ni produjo una mejoría sintomática a los 28 días (60 vs 66%) (Tang et al., 2020). Sin embargo, existe una gran deficiencia de estudios que aporten un grado alto de evidencia, siendo muchas las limitaciones metodológicas en la evidencia disponible en la actualidad.

Por otro lado, la mayoría de los estudios observacionales publicados, tampoco han demostrado un beneficio de la cloroquina ni hidroxicloroquina, encontrándose además en algunos de ellos un aumento de los efectos secundarios o un mayor riesgo de intubación o muerte en los pacientes tratados (Geleris et al., 2020).

Es importante tener en cuenta la potencial toxicidad de estos tratamientos, habiéndose asociado a la prolongación del QTc, arritmias e incluso a una mayor tasa de mortalidad en pacientes tratados a dosis altas (Borba et al., 2020). Los pacientes con un intervalo QTc basal mayor de 500 milisegundos (con un QRS \leq 120 milisegundos) tienen un mayor riesgo de prolongación significativa del QT y de taquicardia ventricular polimórfica (Roden et al., 2020).

En la actualidad, por tanto, no existe evidencia suficiente para recomendar el tratamiento con hidroxicloroquina o cloroquina para el tratamiento de la COVID-19, dada la ausencia de evidencia de beneficio y el riesgo añadido de potencial toxicidad.

Azitromicina + Hidroxicloroquina

Esta asociación se ha descrito en estudios observacionales, que no han encontrado un beneficio clínico asociado. El primer estudio que sugirió el uso de azitromicina en combinación con hidroxicloroquina a dosis de 200 mg cada 8 horas (Gautret et al., 2020), asociaba el tratamiento con una reducción de la carga viral en pacientes con COVID-19 en los que pudieron obtener una muestra nasofaríngea a los 6 días de tratamiento, que era superior al tratamiento estándar (70% vs 12,5% $p=0,001$), y además referían una cierta actividad sinérgica de la asociación de ambos fármacos frente al tratamiento solo con hidroxicloroquina (100% vs 57%). Sin embargo este estudio presenta múltiples limitaciones metodo-

lógicas, además de un pequeño número de pacientes (n:26) (“Statement on IJAA paper I International Society of Antimicrobial Chemotherapy,” n.d.). Seis pacientes fueron retirados del análisis por distintos motivos, entre los que se encontraba el ingreso en cuidados intensivos, o la interrupción del tratamiento por efectos secundarios. Otra limitación es que el objetivo principal del estudio no fuera una variable clínica, sino la erradicación del virus, que aun siendo un punto importante, no tiene porqué tener una correlación directa con el curso clínico de los pacientes. Por último, existía una importante asimetría en las cargas virales, siendo significativamente más altas en los pacientes del brazo de monoterapia con hidroxicloroquina. Otros estudios observacionales con cohortes más largas no han demostrado un beneficio en esta asociación (Rosenberg et al., 2020) (Molina et al., 2020) (Million et al., 2020). Teniendo en cuenta todo lo anterior, no existen datos suficientes para apoyar el uso de esta combinación de fármacos para el tratamiento de la COVID-19, además del riesgo existente al administrar dos fármacos que se asocian con la prolongación del QTc favoreciendo la aparición de efectos adversos graves.

Lopinavir/ritonavir (LPV/r)

Lopinavir es un inhibidor de la proteasa del VIH administrado en combinación a dosis fijas con ritonavir, un potente inhibidor de la CYP3A4. Se ha estudiado su actividad *in vitro* desde hace años, para SARS-COV-1 demostrándose que inhibe su replicación viral (Ratia et al., 2008). Estos datos y otros posteriores con pequeñas series de casos en los que se sugería una reducción de las necesidades iniciales de oxígeno de la carga viral durante el tratamiento (Young et al., 2020), alentaron su uso inicial para el SARS-COV-2. No obstante, existían múltiples limitaciones metodológicas en las primeras series publicadas para la interpretación de estos datos. Además, en todos los estudios se han detectado altas tasas de eventos adversos digestivos (diarrea, náuseas, vómitos y hepatotoxicidad) que en muchos casos impedían la finalización del tratamiento. Cao et al, no demostró beneficios clínicos, ni de reducción de la carga viral, ni diferencias en la mortalidad a 28 días en un ensayo clínico aleatorizado abierto, comparativo de LPV/r con el tratamiento estándar (Cao et al., 2020). Por su parte, OMS ha retirado recientemente el brazo de LPV/r del ensayo clínico SOLIDARITY (“Solidarity clinical trial for COVID-19 treatments,” n.d.) en espera de obtener resultados suficientes por parte del ensayo clínico RECOVERY (“RECOVERY Trial,” n.d.).

Es imprescindible conocer el estado del paciente respecto al VIH, previo a su administración. En la actua-

lidad no existe evidencia suficiente para recomendar su uso para la COVID-19 fuera de ensayo clínico.

Otros: Oseltamivir, Favipiravir, Nitazoxanida, Umifenovir

El oseltamivir es un medicamento aprobado para el tratamiento de la gripe A y B. Se dirige contra la neuraminidasa distribuida en la superficie del virus de la gripe inhibiendo su propagación (McClellan and Perry, 2001). Sin embargo los únicos estudios que han evaluado la actividad del oseltamivir frente a los coronavirus, han encontrado una ausencia de actividad in vitro contra el SARS-COV (Tan et al., 2004).

Cuando la pandemia de COVID-19 inició en China, ocurrió inicialmente durante el pico de la temporada de gripe, por lo que un gran número de pacientes recibieron oseltamivir debido al desconocimiento inicial, hasta que se descubrió que la causa era un nuevo coronavirus (D. Wang et al., 2020). Estos estudios preliminares no encontraron ningún efecto del tratamiento con oseltamivir en los pacientes con COVID-19. Actualmente su eficacia se está evaluando en ensayos clínicos.

Por lo tanto, no está recomendado su tratamiento en pacientes con COVID-19 una vez que se haya descartado la gripe.

Favipiravir es un inhibidor de la ARN polimerasa que se utiliza en algunos países asiáticos para el tratamiento de la gripe. En un estudio realizado en China en pacientes con enfermedad leve-moderada (saturación basal de oxígeno >93%) su uso se asoció a tasas más rápidas de aclaramiento viral (4 vs 11 días de media) y una mejoría radiográfica, comparándose con LPV/r (Q. Cai et al., 2020). Sin embargo este estudio presenta limitaciones metodológicas (no aleatorio, abierto) por lo que son necesarios más datos para poder evaluar su función frente al SARS-COV-2.

Nitazoxanida es un derivado sintético de la sialicilamida. Se usa como agente antiparasitario de amplio espectro y está aprobado para infecciones por parásitos como *Giardia lamblia*. Se ha demostrado actividad in vitro contra el SARS COV-2 (M. Wang et al., 2020). Además presenta una actividad antiviral in vitro de amplio espectro (también para el influenza, virus respiratorio sincitial, parainfluenza, rotavirus y otros coronavirus) que se cree se debe a la interferencia con vías reguladas por el huésped que participan en la replicación viral y no en vías específicas del virus (Rossignol, 2016). Aunque estos resultados podrían ser prometedores, es necesario realizar estudios que evalúen su posible rol en el tratamiento para el SARS-COV-2.

El Umifenovir es un derivado de los ácidos carboxílicos indólicos, fue inicialmente desarrollado en Rusia en 1988 y posteriormente ha sido aprobado y usado en Rusia y China para infecciones asociadas con la gripe A y B, y otros arbovirus (Boriskin et al., 2008). Se ha demostrado su eficacia in vitro para virus como el Ébola, Herpesvirus Humano 8 (HHV-8) y el virus de la Hepatitis C (VHC)(Pécheur et al., 2016). Su mecanismo de acción es el bloqueo de la fusión del virus con la membrana celular así como la fusión del endosoma con el virus (Villalaín, 2010). Se ha demostrado su actividad in vitro contra el SARS-CoV-2 (Dong et al., 2020). Así mismo, se ha descrito en un estudio retrospectivo cierta actividad en el aclaramiento del SARS-COV-2 y mejoría radiológica (Deng et al., 2020), aunque existen resultados contradictorios, habiendo resultado inferior al favipiravir en estudios prospectivos (C. Chen et al., 2020). También se ha detectado un mayor efecto del umifenovir asociado a LPN/r que en monoterapia(Deng et al., 2020), aunque serían necesarios más estudios para evaluar su eficacia para el tratamiento de la COVID-19.

2.2. Fármacos con actividad antiinflamatoria/inmunomoduladora.

Inhibidores de la IL-6: Tocilizumab y Sarilumab.

El Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe los receptores de interleucina-6 (IL-6) tanto solubles como ligados a las membranas. La interleucina 6 (IL-6) es secretada por monocitos y macrófagos y uno de los principales impulsores de la respuesta inmunológica en pacientes con síndrome de liberación de citoquinas, así como de los síntomas secundarios.

En pacientes con COVID-19, los marcadores inflamatorios suelen estar elevados, así como las citocinas proinflamatorias (entre las que se encuentra la IL-6) como consecuencia de una cascada inflamatoria que puede resultar mortal, habiéndose comenzado a utilizar este tipo de fármacos en su tratamiento, con la hipótesis de que el bloqueo de esta vía inflamatoria puede prevenir la progresión de la enfermedad (Mehra et al., 2020).

Tocilizumab se está evaluando para el tratamiento de la COVID-19 en ensayos clínicos aleatorizados, aunque aún no hay datos disponibles. Los datos de estudios observacionales parecen sugerir una mejoría clínica de los pacientes. En un estudio observacional prospectivo abierto, con pacientes hospitalizados y graves a los que se trató con tocilizumab sin brazo comparador se observó una mejoría clínica de la mayoría de los pacientes (resolución de la fiebre), disminución de los niveles de proteína C reactiva, dímero

D y ferritina, aunque son necesarios ensayos clínicos aleatorizados para poder evaluar si existe un impacto en la mortalidad con el tratamiento. Además no se registraron efectos adversos que pudieran relacionarse con el tratamiento (Sciascia et al., 2020).

Los efectos secundarios más frecuentes del tratamiento con tocilizumab son elevación de las enzimas hepáticas (dosis dependiente) neutropenia y trombocitopenia, que suelen ser poco frecuentes. Se han notificado otros efectos adversos como riesgo de infecciones graves en el contexto de dosificación continua, reactivación de infección tuberculosa latente y aumento en la incidencia de otras infecciones bacterianas (“NIH COVID-19 Treatment Guidelines,” n.d.).

Actualmente el tocilizumab es el tratamiento de uno de los brazos de un gran ensayo clínico aleatorizado multicéntrico promovido por el gobierno de Inglaterra (*Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy*; RECOVERY trial), por lo que se obtendrán datos más fiables respecto a su utilidad en el tratamiento de la COVID-19 en un futuro próximo (“RECOVERY Trial,” n.d.).

Sarilumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado del receptor de la interleucina-6. Un ensayo clínico aleatorizado y comparado con placebo (ClinicalTrials.gov identificador NCT04315298), está evaluando el uso de una formulación intravenosa como dosis única de 400 mg o de 200 mg. Los datos preliminares se han conocido después de que un comité independiente de análisis de datos recomendara restringir el fármaco únicamente a pacientes críticos, dada la ausencia de efecto del fármaco en otros pacientes, y suspendiera el brazo de dosis de 200 mg al no obtenerse beneficio de este grupo sobre el brazo placebo. Hasta la fecha, no existen más resultados disponibles. Se está evaluando su eficacia en varios ensayos clínicos (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04327388, NCT04357860, NCT04386239, entre otros) aún pendientes de resultados.

Glucocorticoides

El uso de corticoides en pacientes con infecciones pulmonares graves se fundamenta en la disminución de la respuesta inflamatoria a nivel pulmonar que podría provocar un síndrome de estrés respiratorio agudo (SDRA) o shock refractario en pacientes críticos. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los beneficios superen los potenciales efectos secundarios, incluyendo en el caso de pacientes con infecciones virales, el potencial retraso en la eliminación del virus y el aumento del riesgo de infecciones secundarias.

La evidencia con otras neumonías de origen viral como el SARS y el MERS es que su uso no se relaciona con un aumento de la supervivencia, produciendo además un retraso en el aclaramiento viral tanto en el tracto respiratorio como en la sangre, además de presentar efectos adversos como la psicosis, la hiperglucemia, y la necrosis avascular (Stockman et al., 2006).

Sin embargo, existen datos recientes disponibles (actualmente en formato *preprint*), que sugieren que en concreto el tratamiento con dexametasona oral o intravenosa a dosis de 6 mg al día durante 10 días, puede desempeñar un papel en el tratamiento de pacientes graves por COVID-19. El ensayo clínico RECOVERY ha observado una reducción de la mortalidad a los 28 días en pacientes hospitalizados que requerían soporte respiratorio (riesgo relativo [RR] 0,65; IC del 95%: 0,48-0,88) o aportes de oxígeno (RR 0,80; IC del 95%: 0,67-0,96), comparados con el tratamiento habitual (Peter Horby FRCP, a et al., n.d.). Aunque en Reino Unido la dexametasona ha sido aprobada para todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieran oxígeno (“World first coronavirus treatment approved for NHS use by government - GOV.UK,” n.d.), se recomienda un uso cauteloso de la misma en espera de resultados definitivos, así como individualizar la indicación para cada caso. Actualmente la OMS continúa recomendando no utilizar glucocorticoides de manera rutinaria en pacientes con COVID-19 a menos que haya otras indicaciones específicas como exacerbación de EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) (“Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. WHO interim guidance,” n.d.). Además su uso no está recomendado para prevenir la enfermedad ni para el tratamiento de la COVID19 leve o moderada.

En caso de usarse, es importante recordar que además de la monitorización de los niveles de glucemia, sodio y potasio en sangre, manteniéndose alerta sobre los datos de una posible insuficiencia suprarrenal, es imprescindible el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Strongyloides stercoralis* en áreas endémicas previo al uso de glucocorticoides para evitar una posible hiperinfección (“Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. WHO interim guidance,” n.d.).

Otros: Anakinra, Baricitinib, Bevacizumab, Eculizumab,

Anakinra es un antagonista modificado del receptor humano de la IL-1 (IL-1RA) aprobado en 2001 en los Estados Unidos y en 2002 en Europa para

su uso en pacientes con artritis reumatoide. En la actualidad los datos disponibles sobre su uso para la COVID-19 están basados en series de casos y otros estudios observacionales, en los que no es posible clarificar su efectividad en el tratamiento dadas las múltiples limitaciones metodológicas de los estudios retrospectivos. Actualmente se está usando en ensayos clínicos, de los cuales algunos también usan tocilizumab como comparador (*ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT04339712 y NCT04330638).

Baricitinib es un inhibidor de la enzima de la familia de la quinasa Janus (JAK), y ha sido sugerido como un tratamiento para la COVID-19 a través de una búsqueda por inteligencia artificial, a pesar de lo cual hasta el momento no existen datos clínicos disponibles (Richardson et al., 2020).

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que evita la unión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) con los receptores endoteliales Flt-1 y KDR aprobado para el tratamiento de algunos cánceres. Hasta el momento no existen datos que apoyen su uso aunque se está evaluando en un ensayo clínico abierto de un solo brazo de 20 pacientes en China (*ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT04275414).

Eculizumab es un anticuerpo monoclonal de IgG humanizado que se une al complemento de la proteína C5 y evita la formación del complejo de ataque de membrana (MAC). Actualmente está siendo evaluando en un ensayo clínico (*ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT04288713) para la COVID-19 pero aún no existen datos clínicos disponibles que apoyen su uso.

2.3. Otros recursos terapéuticos: Plasma de suero convaleciente

Dado que el plasma de pacientes que se han recuperado de la COVID-19 presenta anticuerpos contra el SARS-COV-2 (X. Wang et al., 2020), existe la hipótesis de que pueda ayudar a suprimir el virus y modificar la respuesta inflamatoria en personas enfermas, como sucede en otras infecciones virales. Sin embargo en la actualidad los datos que apoyan su uso para la COVID-19 son escasos y se limitan a un pequeño estudio retrospectivo de cohortes y pequeñas series de casos (Duan et al., 2020)(Zeng et al., 2020)(Ye et al., 2020) Es posible que pueda presentar un beneficio clínico si se administra de manera temprana en el curso de la enfermedad. En un ensayo clínico abierto en el que se aleatorizaron pacientes ingresados con enfermedad grave o potencialmente mortal (ventilación mecánica, shock) a recibir tratamiento estándar con o sin plasma conva-

leciente, el grupo que recibió plasma convaleciente presentó una mayor tasa de aclaramiento del virus en exudado nasofaríngeo a las 72 h (87 vs 38%; OR:11.39 [95% CI, 3.91-33.18]; P<.001) que los que recibieron tratamiento estándar. No hubo diferencias significativas en las tasas de mejoría clínica, o mortalidad a los 28 días. El subgrupo de pacientes con enfermedad grave pero no potencialmente mortal, la tasa de mejoría clínica fue mayor en los que recibieron plasma convaleciente (91.3 frente al 68.2%, HR 2,15; IC del 95%: 1,07-4,32). El plasma convaleciente fue generalmente bien tolerado, presentando reacciones con la transfusión únicamente 2 de 52 pacientes. Sin embargo el ensayo se suspendió de manera prematura por escaso reclutamiento, lo cual pudo afectar a la capacidad de detección de diferencias entre los dos grupos (Li et al., 2020).

Por tanto, en la actualidad no existe evidencia suficiente para recomendar o desaconsejar el uso de plasma convaleciente o inmunoglobulinas de SARS-COV-2 para el tratamiento de la COVID-19, pero se están llevando a cabo ensayos clínicos aleatorizados, que muy probablemente podrán aportar más datos en los próximos meses (“NIH COVID-19 Treatment Guidelines,” n.d.).

3. Consideraciones generales en pacientes ingresados por COVID-19

3.1. Manejo de la medicación crónica del paciente

Los pacientes en tratamiento crónico de estatinas deberían continuar el tratamiento durante su ingreso dado que una alta proporción de los pacientes hospitalizados por COVID-19 tiene enfermedad cardiovascular subyacente, diabetes y otras comorbilidades. Además se han descrito casos de lesión cardíaca aguda como complicación de la COVID-19. Esta indicación debe individualizarse en pacientes con alteración de las transaminasas.

Aunque ha existido la hipótesis de que los pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores de la ECA/ARAII podrían presentar con mayor frecuencia eventos adversos por este motivo, no está indicada la suspensión de la medicación durante el ingreso de estos pacientes siempre que no exista una contraindicación específica para su suspensión, como hipotensión o fracaso renal agudo secundario a la COVID-19. Múltiples sociedades científicas se han posicionado al respecto (“A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19 | The International Society of Hypertension,” n.d.) (“Update on COVID-19 | European Society of Hypertension,” n.d.) (“HFSA/ACC/AHA Statement

Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19 - American College of Cardiology," n.d.). Por otro lado, tampoco se ha demostrado que los inhibidores de la ECA/ARAI protejan frente a la COVID-19 ni tengan un potencial efecto en el tratamiento de la misma.

Por último, la decisión de mantener o retirar tratamientos inmunomoduladores crónicos en pacientes con COVID-19 que requieren ingreso hospitalario debe individualizarse en función de la gravedad del paciente y el tipo de fármaco además de su indicación.

3.2. Tratamiento empírico para neumonía bacteriana

No se recomienda el uso de antibioterapia empírica de manera rutinaria para la neumonía confirmada por SARS-COV-2, ya que los datos proporcionados hasta el momento no parecen demostrar altas tasas de sobreinfección bacteriana. Sin embargo, en algunos casos puede ser difícil distinguir de manera inicial entre la COVID-19 y la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad, por lo que es razonable tratar de caracterizar la neumonía (solicitando tinción de Gram en esputo, cultivos de esputo, antígenos urinarios) e iniciar tratamiento antibiótico empírico en estos casos, reevaluando la necesidad de mantenerlo en función de la evolución del paciente, siguiendo los protocolos locales e internacionales.

3.3. Prevención de trombosis

Se ha sugerido en varios estudios que existe una alta tasa de complicaciones tromboembólicas en pacientes hospitalizados con COVID-19, especialmente en aquellos que están más graves, describiéndose altas tasas de eventos tromboembólicos (trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar) en pacientes ingresados en cuidados intensivos. Por tanto, es imprescindible realizar trombopprofilaxis farmacológica en todo paciente hospitalizado por COVID-19. En pacientes con alto riesgo trombótico se podrá aplicar además trombopprofilaxis mecánica, no existiendo datos suficientes para el aumento de la dosis de heparina (dosis intermedias o anticoagulantes), en pacientes sin diagnóstico ni sospecha de enfermedad tromboembólica, debiendo remitirse a los consensos de expertos, protocolos locales o internacionales (Thachil et al., 2020) ("Recomendaciones de trombopprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19 - Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia," n.d.).

3.4. Otras consideraciones: uso de medicación nebulizada

La medicación nebulizada está asociada con la aerosolización del SARS-COV-2 y su potencial transmisión. Por tanto, los pacientes que precisen terapia broncodilatadora y sea posible, se administrará inhalada. Si es imprescindible el uso de nebulización por broncoespasmo agudo se precisará una sala de aislamiento respiratorio y que el personal sanitario utilice un equipo de protección individual que incluya gafas, máscara FFP2 y careta o equivalente, entrando únicamente a la habitación el personal necesario para la atención adecuada del paciente.

4. Situaciones especiales: gestantes y niños.

Actualmente se dispone de escasa información sobre el efecto de la COVID-19 en las gestantes y los neonatos. Los datos iniciales sobre mujeres infectadas en el tercer trimestre de gestación se limitan a series de casos. Sin embargo en general los datos son tranquilizadores (ninguna paciente presentó enfermedad grave ni falleció y existió estrés fetal en 2 de 9 de los fetos, sin otras incidencias que afectara a los mismos), y no se ha descrito la transmisión vertical (Liu et al., 2020)(H. Chen et al., 2020). En una de las series más grandes de Wuhan, China, las gestantes no presentaron un mayor riesgo de padecer una enfermedad más grave que las mujeres no gestantes. De 147 gestantes diagnosticadas de COVID-19 (64 confirmadas, 82 sospechas y un caso asintomático), el 8% presentó enfermedad grave y el 1% crítica. Comparado con la población general en la que el 13.8% presentó enfermedad grave y el 6.1% crítica (World Health Organization, 2012)("Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)," n.d.).

Respecto al tratamiento en mujeres gestantes, no existen en la actualidad medicamentos aprobados ni tampoco se esperan en un futuro próximo, pues en general las gestantes y lactantes se excluyen de los ensayos clínicos. Se recomienda, en caso de que la gestante presente criterios de ingreso hospitalario, elegir un centro en el que pueda hacerse una estrecha vigilancia materno-fetal, y cuente con equipos multidisciplinares de neonatólogos, ginecólogos, obstetras e infectólogos. En todo momento la indicación del parto debe estar dictada por indicaciones obstétricas y nunca por el diagnóstico de COVID-19. Dado que los escasos datos que existen sobre los partos en mujeres infectadas han sido realizados por cesárea, no existen claras pruebas de transmisión vertical, aunque no se han podido descartar definitivamente ("COVID-19 FAQs for Obstetrician-Gynecologists, Obstetrics | ACOG," n.d.).

Respecto a la lactancia materna, hasta la fecha no se ha aislado el virus en la leche materna (H. Chen et al., 2020). En general, las sociedades científicas apoyan la lactancia materna, debiendo tratarse siempre de decisiones compartidas por la madre y el equipo médico, realizándose una adecuada higiene y usando mascarilla para evitar la transmisión del virus al bebé (“Care for Breastfeeding Women | CDC,” n.d.).

Los datos sobre la gravedad de la enfermedad en la infancia son limitados. En general, varios estudios con un gran número de pacientes que sugieren cursos sustancialmente menos graves en niños que en adultos, y menor necesidad de ingreso hospitalario, aunque hay descripciones de niños que han requerido cuidados intensivos (DeBiasi et al., 2020)(J. Cai et al., 2020)(Kam et al., 2020)(Tagarro et al., 2020). Dado que no se ha realizado un despistaje generalizado y las indicaciones para la realización de los tests se han modificado en el tiempo, la verdadera incidencia de la enfermedad grave en niños no está clara. Tampoco se disponen de datos suficientes para establecer los factores de riesgo para enfermedad grave en niños. Si se extrapolan los datos de los adultos, los niños con patología de base, inmunodeprimidos por cualquier motivo o con enfermedad cardiovascular subyacente podrían tener más riesgo de enfermedad grave.

Actualmente no existen fármacos aprobados para el tratamiento de la COVID-19 en niños, y no existe evidencia suficiente para recomendar el uso de antivirales específicos o agentes inmunomoduladores para el tratamiento de la COVID-19 en población pediátrica, debiéndose individualizar la decisión en cada caso.

References

1. A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19 | The International Society of Hypertension [WWW Document], n.d. URL <https://ish-world.com/news/a/a-statement-from-the-international-society-of-hypertension-on-covid-19/> (accessed 6.23.20).
2. Beigel, J.H., Tomashek, K.M., Dodd, L.E., Mehta, A.K., Zingman, B.S., Kalil, A.C., Hohmann, E., Chu, H.Y., Luetkemeyer, A., Kline, S., Lopez de Castilla, D., Finberg, R.W., Dierberg, K., Tapson, V., Hsieh, L., Patterson, T.F., Paredes, R., Sweeney, D.A., Short, W.R., Touloumi, G., Lye, D.C., Ohmagari, N., Oh, M., Ruiz-Palacios, G.M., Benfield, T., Fätkenheuer, G., Kortepeter, M.G., Atmar, R.L., Creech, C.B., Lundgren, J., Babiker, A.G., Pett, S., Neaton, J.D., Burgess, T.H., Bonnett, T., Green, M., Makowski, M., Osinusi, A., Nayak, S., Lane, H.C., 2020. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/nejmoa2007764>
3. Borba, M.G.S., Val, F.F.A., Sampaio, V.S., Alexandre, M.A.A., Melo, G.C., Brito, M., Mourão, M.P.G., Brito-Sousa, J.D., Baía-da-Silva, D., Guerra, M.V.F., Hajjar, L.A., Pinto, R.C., Balieiro, A.A.S., Pacheco, A.G.F., Santos, J.D.O., Naveca, F.G., Xavier, M.S., Siqueira, A.M., Schwarzbold, A., Croda, J., Nogueira, M.L., Romero, G.A.S., Bassat, Q., Fontes, C.J., Albuquerque, B.C., Daniel-Ribeiro, C.-T., Monteiro, W.M., Lacerda, M.V.G., 2020. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *JAMA Netw. Open* 3, e208857. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857>
4. Boriskin, Y., Leneva, I., Pecheur, E.-I., Polyak, S., 2008. Arbidol: A Broad-Spectrum Antiviral Compound that Blocks Viral Fusion. *Curr. Med. Chem.* <https://doi.org/10.2174/092986708784049658>
5. Cai, J., Xu, J., Lin, D., Yang, Z., Xu, L., Qu, Z., Zhang, Y., Zhang, H., Jia, R., Liu, P., Wang, X., Ge, Y., Xia, A., Tian, H., Chang, H., Wang, C., Li, J., Wang, J., Zeng, M., 2020. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin. Infect. Dis.* <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa198>
6. Cai, Q., Yang, M., Liu, D., Chen, J., Shu, D., Xia, J., Liao, X., Gu, Y., Cai, Q., Yang, Y., Shen, C., Li, X., Peng, L., Huang, D., Zhang, J., Zhang, S., Wang, F., Liu, J., Chen, L., Chen, S., Wang, Z., Zhang, Z., Cao, R., Zhong, W., Liu, Y., Liu, L., 2020. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering.* <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
7. Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, Jingli, Fan, G., Ruan, L., Song, B., Cai, Y., Wei, M., Li, X., Xia, J., Chen, N., Xiang, J., Yu, T., Bai, T., Xie, X., Zhang, L., Li, C., Yuan, Y., Chen, H., Li, Huadong, Huang, H., Tu, S., Gong, F., Liu, Y., Wei, Y., Dong, C., Zhou, F., Gu, X., Xu, J., Liu, Z., Zhang, Y., Li, Hui, Shang, L., Wang, K., Li, K., Zhou, X., Dong, X., Qu, Z., Lu, S., Hu, X., Ruan, S., Luo, S., Wu, J., Peng, L., Cheng, F., Pan, L., Zou, J., Jia, C., Wang, Juan, Liu, X., Wang, S., Wu, X., Ge, Q., He, J., Zhan, H., Qiu, F., Guo, L., Huang, C., Jaki, T., Hayden, F.G., Horby, P.W., Zhang, D., Wang, C., 2020.

- A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 382, 1787–1799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
8. Care for Breastfeeding Women | CDC [WWW Document], n.d. URL <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/care-for-breastfeeding-women.html> (accessed 6.23.20).
 9. Chan, J.F.W., Chan, K.H., Kao, R.Y.T., To, K.K.W., Zheng, B.J., Li, C.P.Y., Li, P.T.W., Dai, J., Mok, F.K.Y., Chen, H., Hayden, F.G., Yuen, K.Y., 2013. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J. Infect.* <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.09.029>
 10. Chen, C., Huang, J., Cheng, Z., Wu, J., Chen, S., Zhang, Y., Chen, B., Lu, M., Luo, Y., Zhang, J., Yin, P., Wang, X., 2020. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv.* <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
 11. Chen, H., Guo, J., Wang, C., Luo, F., Yu, X., Zhang, W., Li, J., Zhao, D., Xu, D., Gong, Q., Liao, J., Yang, H., Hou, W., Zhang, Y., 2020. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
 12. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. WHO interim guidance [WWW Document], n.d. URL <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19> (accessed 6.23.20).
 13. COVID-19: ClinicalTrials.gov [WWW Document], n.d. URL <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19> (accessed 6.22.20).
 14. COVID-19 FAQs for Obstetrician-Gynecologists, Obstetrics | ACOG [WWW Document], n.d. URL <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid-19-faqs-for-ob-gyns-obstetrics> (accessed 6.23.20).
 15. DeBiasi, R.L., Song, X., Delaney, M., Bell, M., Smith, K., Pershad, J., Anusinha, E., Hahn, A., Hamdy, R., Harik, N., Harnisch, B., Jantausch, B., Koay, A., Steinhorn, R., Newman, K., Wessel, D., 2020. Severe COVID-19 in Children and Young Adults in the Washington, DC Metropolitan Region. *J. Pediatr.* <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.007>
 16. Deng, L., Li, C., Zeng, Q., Liu, X., Li, X., Zhang, H., Hong, Z., Xia, J., 2020. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *J. Infect.* <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002>
 17. Dong, L., Hu, S., Gao, J., 2020. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov. Ther.* 14, 58–60. <https://doi.org/10.5582/ddt.2020.01012>
 18. Duan, K., Liu, B., Li, C., Zhang, H., Yu, T., Qu, J., Zhou, M., Chen, L., Meng, S., Hu, Yong, Peng, C., Yuan, M., Huang, J., Wang, Z., Yu, J., Gao, X., Wang, D., Yu, X., Li, L., Zhang, J., Wu, X., Li, B., Xu, Y., Chen, W., Peng, Y., Hu, Yeqin, Lin, L., Liu, X., Huang, S., Zhou, Z., Zhang, L., Wang, Y., Zhang, Z., Deng, K., Xia, Z., Gong, Q., Zhang, W., Zheng, X., Liu, Y., Yang, H., Zhou, D., Yu, D., Hou, J., Shi, Z., Chen, S., Chen, Z., Zhang, X., Yang, X., 2020. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>
 19. Gao, J., Tian, Z., Yang, X., 2020. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends.* <https://doi.org/10.5582/BST.2020.01047>
 20. Gautret, P., Lagier, J.-C., Parola, P., Hoang, V.T., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., Courjon, J., Giordanengo, V., Vieira, V.E., Dupont, H.T., Honoré, S., Colson, P., Chabrière, E., La Scola, B., Rolain, J.-M., Brouqui, P., Raoult, D., 2020. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents.* <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
 21. Geleris, J., Sun, Y., Platt, J., Zucker, J., Baldwin, M., Hripsak, G., Labella, A., Manson, D.K., Kubin, C., Barr, R.G., Sobieszczyk, M.E., Schluger, N.W., 2020. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/nejmoa2012410>
 22. Hamre, D., Procknow, J.J., 1966. A New Virus Isolated from the Human Respiratory Tract. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* <https://doi.org/10.3181/00379727-121-30734>
 23. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19 - American College of Cardiology [WWW Document], n.d. URL <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-a-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19> (accessed 6.23.20).
 24. Hung, I.F.N., Lung, K.C., Tso, E.Y.K., Liu, R., Chung, T.W.H., Chu, M.Y., Ng, Y.Y., Lo, J., Chan, J., Tam, A.R., Shum, H.P., Chan, V., Wu, A.K.L., Sin, K.M., Leung, W.S., Law, W.L., Lung, D.C., Sin, S., Yeung, P., Yip, C.C.Y., Zhang, R.R., Fung, A.Y.F., Yan, E.Y.W., Leung, K.H., Ip, J.D., Chu, A.W.H., Chan, Wan Mui, Ng, A.C.K., Lee, R., Fung, K., Yeung, A., Wu, T.C., Chan, J.W.M., Yan, W.W., Chan, Wai Ming, Chan, J.F.W., Lie, A.K.W., Tsang, O.T.Y., Cheng, V.C.C., Que, T.L., Lau, C.S., Chan, K.H., To, K.K.W., Yuen, K.Y., 2020. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)
 25. Kam, K.Q., Yung, C.F., Cui, L., Lin Tzer Pin, R., Mak, T.M., Maiwald, M., Li, J., Chong, C.Y., Nadua, K., Tan, N.W.H., Thoon, K.C., 2020. A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load. *Clin. Infect. Dis.* <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa201>
 26. Li, L., Zhang, W., Hu, Y., Tong, X., Zheng, S., Yang, J., Kong, Y., Ren, L., Wei, Q., Mei, H., Hu, C., Tao, C., Yang, R., Wang, Jue, Yu, Y., Guo, Y., Wu, X., Xu, Z., Zeng, L., Xiong, N., Chen, L., Wang, Juan, Man, N., Liu, Y., Xu, H., Deng, E., Zhang, X., Li, C., Wang, C., Su, S., Zhang, L., Wang, Jianwei, Wu, Y., Liu, Z., 2020. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19. *JAMA.* <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044>
 27. Liu, Y., Chen, H., Tang, K., Guo, Y., 2020. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J. Infect.* <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.028>
 28. McClellan, K., Perry, C.M., 2001. Oseltamivir: A review of its use in influenza. *Drugs.* <https://doi.org/10.2165/00003495-200161020-00011>
 29. McIntosh, K., Dees, J.H., Becker, W.B., Kapikian, A.Z., Chanock, R.M., 1967. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc. Natl.*

- Acad. Sci. U. S. A. <https://doi.org/10.1073/pnas.57.4.933>
30. MCINTOSH, K., KAPIKIAN, A.Z., TURNER, H.C., HARTLEY, J.W., PARROTT, R.H., CHANOCK, R.M., 1970. SEROEPIDEMIOLOGIC STUDIES OF CORONAVIRUS INFECTION IN ADULTS AND CHILDREN¹. *Am. J. Epidemiol.* 91, 585–592. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a121171>
 31. Mehta, P., McAuley, D.F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R.S., Manson, J.J., 2020. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
 32. Million, M., Lagier, J.C., Gautret, P., Colson, P., Fournier, P.E., Amrane, S., Hocquart, M., Mailhe, M., Esteves-Vieira, V., Doudier, B., Aubry, C., Correard, F., Giraud-Gatineau, A., Roussel, Y., Berenger, C., Cassir, N., Seng, P., Zandotti, C., Dhiver, C., Ravaux, I., Tomei, C., Eldin, C., Tissot-Dupont, H., Honoré, S., Stein, A., Jacquier, A., Deharo, J.C., Chabrière, E., Lévassieur, A., Fenollar, F., Rolain, J.M., Obadia, Y., Brouqui, P., Drancourt, M., La Scola, B., Parola, P., Raoult, D., 2020. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med. Infect. Dis.* <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101738>
 33. Molina, J.M., Delaugerre, C., Le Goff, J., Mela-Lima, B., Ponscarne, D., Goldwirt, L., de Castro, N., 2020. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med. Mal. Infect.* <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>
 34. NIH COVID-19 Treatment Guidelines [WWW Document], n.d. URL <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/> (accessed 6.23.20).
 35. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19 — RECOVERY Trial [WWW Document], n.d. URL <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19> (accessed 6.22.20).
 36. Pécheur, E.-I., Borisevich, V., Halfmann, P., Morrey, J.D., Smee, D.F., Prichard, M., Mire, C.E., Kawaoka, Y., Geisbert, T.W., Polyak, S.J., 2016. The Synthetic Antiviral Drug Arbidol Inhibits Globally Prevalent Pathogenic Viruses. *J. Virol.* <https://doi.org/10.1128/jvi.02077-15>
 37. Peter Horby FRCP, a, W.S.L.F., B, J.E.P., C, d M.M.M., C, MSc, J.B., DPhil, c L.L., c Natalie Staplin PhD, c, d C.B., FMedSci, PhD, e A.U., MPhil, f E.E., g Benjamin Prudon FRCP, H., DPhil, C.G., I, PhD, T.F., J, PhD, D.C., Rege, k K., FRCPATH, L, MD, C.F., PhD, m L.C.C., FRCPCH, n S.N.F., Thomas, O., PhD, Jaki, P, q K.J.P., PhD, r A.M., PhD, s K.R., Edmund, T., PhD, Juszczak, PhD, c J.K.B.M., DM, u R.H., C, d† M.J.L.P., C, D., n.d. Dexamethasone for COVID-19-Preliminary Report Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19-Preliminary Report RECOVERY Collaborative Group*. <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>
 38. Ranieri, V.M., Pettilä, V., Karvonen, M.K., Jalkanen, J., Nightingale, P., Brealey, D., Mancebo, J., Ferrer, R., Mercat, A., Patroniti, N., Quintel, M., Vincent, J.L., Okkonen, M., Meziani, F., Bellani, G., MacCallum, N., Creteur, J., Kluge, S., Artigas-Raventos, A., Maksimow, M., Piippo, I., Elima, K., Jalkanen, S., Jalkanen, M., Bellingan, G., 2020. Effect of Intravenous Interferon β -1a on Death and Days Free from Mechanical Ventilation among Patients with Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22525>
 39. Ratia, K., Pegan, S., Takayama, J., Sleeman, K., Coughlin, M., Baliji, S., Chaudhuri, R., Fu, W., Prabhakar, B.S., Johnson, M.E., Baker, S.C., Ghosh, A.K., Mesecar, A.D., 2008. A noncovalent class of papain-like protease/deubiquitinase inhibitors blocks SARS virus replication. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* <https://doi.org/10.1073/pnas.0805240105>
 40. Recomendaciones de trombopprofilaxis y tratamiento anti-trombótico en pacientes con COVID-19 - Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia [WWW Document], n.d. URL <https://www.covid-19.seth.es/recomendaciones-de-trombopprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-en-pacientes-con-covid-19/> (accessed 6.23.20).
 41. RECOVERY Trial [WWW Document], n.d. URL <https://www.recoverytrial.net/> (accessed 6.23.20).
 42. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [WWW Document], n.d. URL [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)) (accessed 6.23.20).
 43. Richardson, P., Griffin, I., Tucker, C., Smith, D., Oechsle, O., Phelan, A., Stebbing, J., 2020. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4)
 44. Roden, D.M., Harrington, R.A., Poppas, A., Russo, A.M., 2020. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) Treatment. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.047521>
 45. Rosenberg, E.S., Dufort, E.M., Udo, T., Wilberschied, L.A., Kumar, J., Tesoriero, J., Weinberg, P., Kirkwood, J., Muse, A., Dehovitz, J., Blog, D.S., Hutton, B., Holtgrave, D.R., Zucker, H.A., 2020. Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 in New York State. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630>
 46. Rossignol, J.F., 2016. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J. Infect. Public Health.* <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2016.04.001>
 47. Sciascia, S., Aprà, F., Baffa, A., Baldovino, S., Boaro, D., Boero, R., Bonora, S., Calcagno, A., Cecchi, I., Cinnirella, G., Converso, M., Cozzi, M., Crosasso, P., De Iaco, F., Di Perri, G., Eandi, M., Fenoglio, R., Giusti, M., Imperiale, D., Imperiale, G., Livigni, S., Manno, E., Massara, C., Milone, V., Natale, G., Navarra, M., Oddone, V., Osella, S., Piccioni, P., Radin, M., Roccatello, D., Rossi, D., 2020. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin. Exp. Rheumatol.*
 48. Solidarity clinical trial for COVID-19 treatments [WWW Document], n.d. URL <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments> (accessed 6.22.20).

49. Statement on IJAA paper | International Society of Antimicrobial Chemotherapy [WWW Document], n.d. URL <https://www.isac.world/news-and-publications/official-isac-statement> (accessed 6.22.20).
50. Stockman, L.J., Bellamy, R., Garner, P., 2006. SARS: Systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343>
51. Tagarro, A., Epalza, C., Santos, M., Sanz-Santaeufemia, F.J., Otheo, E., Moraleda, C., Calvo, C., 2020. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1346>
52. Tan, E.L.C., Ooi, E.E., Lin, C.Y., Tan, H.C., Ling, A.E., Lim, B., Stanton, L.W., 2004. Inhibition of SARS Coronavirus Infection in Vitro with Clinically Approved Antiviral Drugs. *Emerg. Infect. Dis.* <https://doi.org/10.3201/eid1004.030458>
53. Tang, W., Cao, Z., Han, M., Wang, Z., Chen, J., Sun, W., Wu, Y., Xiao, W., Liu, S., Chen, E., Chen, W., Wang, X., Yang, J., Lin, J., Zhao, Q., Yan, Y., Xie, Z., Li, D., Yang, Y., Liu, L., Qu, J., Ning, G., Shi, G., Xie, Q., 2020. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* m1849. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>
54. Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., Clark, C., Iba, T., 2020. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
55. Update on COVID-19 | European Society of Hypertension [WWW Document], n.d. URL <https://www.eshonline.org/spotlights/update-on-covid-19/> (accessed 6.23.20).
56. Villalain, J., 2010. Membranotropic effects of arbidol, a broad anti-viral molecule, on phospholipid model membranes. *J. Phys. Chem. B.* <https://doi.org/10.1021/jp102619w>
57. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., Peng, Z., 2020. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
58. Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., Xiao, G., 2020. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 30, 269–271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
59. Wang, X., Guo, X., Xin, Q., Pan, Y., Hu, Y., Li, J., Chu, Y., Feng, Y., Wang, Q., 2020. Neutralizing Antibodies Responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 Inpatients and Convalescent Patients. *Clin. Infect. Dis.* <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa721>
60. Wang, Y., Zhang, D., Du, G., Du, R., Zhao, J., Jin, Y., Fu, S., Gao, L., Cheng, Z., Lu, Q., Hu, Y., Luo, G., Wang, K., Lu, Y., Li, H., Wang, S., Ruan, S., Yang, C., Mei, C., Wang, Yi, Ding, D., Wu, F., Tang, X., Ye, X., Ye, Y., Liu, B., Yang, J., Yin, W., Wang, A., Fan, G., Zhou, F., Liu, Z., Gu, X., Xu, J., Shang, L., Zhang, Y., Cao, L., Guo, T., Wan, Y., Qin, H., Jiang, Y., Jaki, T., Hayden, F.G., Horby, P.W., Cao, B., Wang, C., 2020. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
61. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [WWW Document], n.d. URL <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (accessed 6.22.20).
62. World first coronavirus treatment approved for NHS use by government - GOV.UK [WWW Document], n.d. URL <https://www.gov.uk/government/news/world-first-coronavirus-treatment-approved-for-nhs-use-by-government> (accessed 6.23.20).
63. World Health Organization: Coronavirus disease 2019 pandemic [WWW Document], n.d. URL https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=Cj0K-CQjwuJz3BRDTARIsAMg-HxVenfnjxE6_63lVPa-m2QLc-14ce45HAg_W4GcX7KULJPKGwGtT2x2YaAs0TEALw_wcB (accessed 6.22.20).
64. World Health Organization, 2012. Research priorities for Chagas disease, human African trypanosomiasis and leishmaniasis. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.*
65. Yao, X., Ye, F., Zhang, M., Cui, C., Huang, B., Niu, P., Liu, X., Zhao, L., Dong, E., Song, C., Zhan, S., Lu, R., Li, H., Tan, W., Liu, D., 2020. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin. Infect. Dis.* <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
66. Ye, M., Fu, D., Ren, Y., Wang, F., Wang, D., Zhang, F., Xia, X., Lv, T., 2020. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J. Med. Virol.* <https://doi.org/10.1002/jmv.25882>
67. Young, B.E., Ong, S.W.X., Kalimuddin, S., Low, J.G., Tan, S.Y., Loh, J., Ng, O.T., Marimuthu, K., Ang, L.W., Mak, T.M., Lau, S.K., Anderson, D.E., Chan, K.S., Tan, T.Y., Ng, T.Y., Cui, L., Said, Z., Kurupatham, L., Chen, M.I.C., Chan, M., Vasoo, S., Wang, L.F., Tan, B.H., Lin, R.T.P., Lee, V.J.M., Leo, Y.S., Lye, D.C., 2020. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
68. Zeng, Q.-L., Yu, Z.-J., Gou, J.-J., Li, G.-M., Ma, S.-H., Zhang, G.-F., Xu, J.-H., Lin, W.-B., Cui, G.-L., Zhang, M.-M., Li, C., Wang, Z.-S., Zhang, Z.-H., Liu, Z.-S., 2020. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in Patients With Coronavirus Disease 2019. *J. Infect. Dis.* <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa228>

Farmacología Social

Antonio García Ruiz y Francisco Martos Crespo.

Dpto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga

En el año 2000, el Profesor Felipe Sánchez de la Cuesta, en el discurso de apertura de la Real Academia de Medicina de Granada, titulado "Panorama actual del Medicamento en España", decía textualmente: "*La farmacología médica es una ciencia que se encarga del estudio de la acción de los medicamentos en los seres humanos, incluyendo desde los mecanismos moleculares, hasta las consecuencias sociales y económicas*".

Con este pensamiento se puede entender que en los siguientes años dedicara buena parte de su energía a que la Farmacología Social fuese tomando cuerpo. Cuando se comenzó la implantación del ya famoso Plan Bolonia, dos profesores del Dpto. Antonio J. García y Paco Martos, fuimos los encargados de poner en marcha esa asignatura optativa con la que nuestro jefe había soñado, la Farmacología Social. En el fondo, es un homenaje y reconocimiento a nuestro querido maestro.

A lo largo de los 15 años de existencia la asignatura ha ido cambiando y amoldándose a la actualidad de cada momento. La docencia se basa en:

- Clases teóricas con participación y discusión abierta.
- Casos prácticos que el alumno debe resolver en clase. Grupos de trabajo auto formativos.
- Evaluación continuada con resolución de problemas.

Para no cansarles les cuento lo que hemos hecho este año.

La asignatura tiene dos bloques, uno más farmacológico que se imparte los viernes de 11 a 12 de la mañana y otro más social los miércoles por la tarde de 16 a 18 horas.

El eje vertebrador de la parte farmacológica es el ciclo de vida del medicamento y así siguiendo el clásico hilo comparativo, los temas desarrollados giran en torno a:

1. *Concepción*: Industria farmacéutica. Historia, como se buscan nuevos medicamentos, como se hacen los estudios preclínicos, como son los estudios clínicos, tanto los pre-registros, como los post-registros.
2. *Nacimiento*: Que es el registro, FDA, AEMPS, EMA. Que son las patentes. Como se decide si se financian. Como se le pone el precio
3. *Vida*: El nombre y documentación. Clasificación ATC. Ficha técnica y prospecto. Otros tipos de medicamentos: OTC; Huérfanos; Esenciales. Usos especiales de medicamentos: uso compasivo y off-label. Uso no medico: toxicomanías y dopaje.
4. *Reproducción*: Genéricos y Biosimilares
5. *Retirada el Mercado*

En la parte social se intenta cubrir varias parcelas, y aunque el eje es más difuso la perspectiva empleada no deja de ser el medicamento en la sociedad. Básicamente hay 4 campos distintos:

1. *Marketing de Especialidades*:
 - a. Medicina de Familia. No existe esta asignatura curricular y en una sesión invitamos a tres médicos de familia de diferentes generaciones, un MIR alto, un adjunto normal y algún director o directora de centro de salud con la tesis leída para que expliquen lo que es su trabajo habitual.

- b. Especialidades no MIR. Cada año nos acompañan durante otra sesión de tarde un médico militar, un forense, un inspector médico o al médico de la cárcel para que cuenten su trabajo.
2. *Otras profesiones sanitarias.* Cada curso dedicamos dos sesiones de tarde para que los futuros médicos “escuchen” y pregunten a otros profesionales sanitarios con los que en un futuro no lejano deberán compartir y complementarse: enfermeros, farmacéuticos, nutricionistas y fisioterapeutas.
3. *El papel del paciente.* Cada año uno o dos personas, si es posible médicos que hayan tenido una enfermedad grave o tengan una patología crónica van a clase a exponerla y discutirla con los alumnos. Este año nuestro invitado ha sido el Catedrático de anestesia que ha superado la Covid, tras 18 días de ingreso en el hospital, ha grabado su experiencia y después ha debatido con los alumnos.
4. *Otras actividades:* Al alumno se le ofrece que haga una de estas 4 actividades durante el curso, a cada una de las cuales se le dedica una sesión:
- a. Papel de las ONGs: en este curso académico han intervenido dos asociaciones: Cruz Roja y Save the Children.
- b. Deporte como salud físico-mental.
- c. Actividad artística. Concurso de relatos cortos que se divulgan en la Facultad en el día del libro.
- d. El cine y la Medicina. En la Facultad contamos con una filmoteca de más de 300 títulos y el trabajo consiste en contar una enfermedad usando una película. Este año hemos visto 22 Ángeles y Amar la vida.

El alumno al final del período docente deberá: conocer el ciclo de vida de los medicamentos, ampliando sus conocimientos sobre el uso racional de medicamentos, asimismo sabrá por qué y cuando hay que evaluar un medicamento (también económicamente) y finalmente conocerá por qué y como mejorar la efectividad y eficiencia de las intervenciones sanitarias.

Afortunadamente la pandemia no nos ha alterado demasiado y el uso de las tecnologías del campus virtual nos ha permitido cumplir casi al 100 por 100 con el programa previsto.

Spanglish

Antonio García García.

Dpto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

Me envían una presentación de una empresa informática relacionada con el ensayo clínico. Entresaco algunas perlas: estudio “feasibility”; “pain points” identificados en el “customer journey map”; actividades “off-line”; “workshop de design thinking”; use el siguiente “link”.

Lo dejo aquí por si algún lector quiere molestarse en encontrar términos castellanos equivalentes y nos lo hace llegar.

Antonio García García
agg@uam.es

Pivotismos y neofármacos

por **Francisco Sala Merchán**

Con el paso del tiempo se van escuchando y leyendo cada vez más frases como: “*las dosis [del fármaco] usadas en el ensayo pivotal...*”, “*el estudio pivotal duró 41 semanas e incluyó 782 pacientes...*”, “*los costos estimados de ensayos pivota-les...*”, “*hemos analizado los resultados del estudio pivotal...*”, etcétera, algunas en fuentes de referencia como el Vademécum o los informes de la AEMPS. Como el sagaz lector habrá detectado inmediatamente, todas ellas pivotan alrededor de la palabra (adjetivo) pivotal.

Si la comunicación es oral, se observa además una pintoresca variedad en la pronunciación de dicho adjetivo. Porque hay quienes lo pronuncian como está escrito, es decir, como palabra aguda al no llevar tilde, pero otros la imaginan (la tilde) y la hacen llana (como la mayoría de las palabras en español); finalmente hay un grupo minoritario que la esdrújulan al estilo inglés, incluso añadiendo un deje que le da un aire mucho más presuntuoso.

En cualquiera de los casos anteriores, lo que el comunicador quiere comunicar es que el ensayo o estudio clínico (de fase III) aludido fue el **primero** en que se demostró la inocuidad y la eficacia de un medicamento en una indicación dada, que son las condiciones necesarias para su registro o **aprobación** como nuevo medicamento. Y lo que ha intentado hacer es “traducir” la expresión inglesa *pivotal trial* (or *study*).

Consideremos que la palabra inglesa *pivotal* proviene de la francesa *pivot*, igual que las españolas *pivote*, *pivotante*, *pivotar...* y *píbot*. Todas ellas se refieren a algo (o alguien) que sirve de apoyo, eje o centro, sobre lo que otro elemento puede girar u oscilar. Los aficionados al baloncesto no tienen dificultad en reconocer lo que es un *píbot* y su *pie de pivote*, obviamente aquel sobre el que se *pivota* (por cierto, que en el baloncesto de la NBA al *píbot* se le denomina *center*). Pero claro, elegir el término *pivotal* para calificar ese tipo de ensayo clínico supone

apostar por un **neologismo**... Tal vez acabe incorporándose a nuestros diccionarios de lengua española y, de hecho, ya está incluido en algunos diccionarios especializados (1), pero todavía se nos antoja innecesario.

El Profesor Antonio García advertía el problema en esta misma revista y ofrecía varias alternativas hace ya catorce años (2). Otros autores también las han considerado (1, 3); y casi todos recomiendan evitar el anglicismo *pivotal*. Entre las posibilidades están: **capital**, **central**, **principal**, **esencial**, **fundamental**, **nuclear**, **primordial**, **clave**, **crítico**, **decisivo**, **determinante**... incluso ¡**básico**!

Por supuesto que me uno a ellos en su intento de evitar el neologismo. No obstante, deberíamos recordar que la calificación de *pivotal* para un ensayo o estudio sobre un medicamento se debe a que aquel esté vinculado a la aprobación o registro farmacéutico de este. Se podría hacer explícita dicha característica, pero quizás haría demasiado larga la expresión, por ejemplo: ‘ensayo decisivo (clave, determinante) **para su aprobación**’. También podría dejarse sobreentendido dicho carácter, aunque me inclinaría por usar términos que contengan una cierta connotación temporal como son los adjetivos **principal** o **primordial**, ya que, como hemos comentado, esos estudios son los **primeros** que demostraron la inocuidad y la eficacia del medicamento.

Y tanta combinación “**pr**” me trae al periodo de exámenes en el que estamos (muy raros este año), donde vuelvo a notar en los escritos de mis estudiantes de Farmacología Básica el poder *contagioso* del “**propanolol**”. Tienen buena excusa, porque fuentes supuestamente prestigiosas como son el examen MIR, el Vademécum, o la mismísima AEMPS ya alternan sin pudor el uso del término propanolol con el correcto **propranolol**. De hecho, hasta mi procesador de textos marca que propranolol es incorrecto y propanolol correcto, qué cosas. Y es que la presencia de dos sílabas contiguas con erre tras consonante siempre resulta complicada, en cualquier idioma. Por eso, sigue siendo más frecuente “procastinar de motu propio el uso de ipratropio (ipatropio) o propanolol”, que “procrastinar *motu proprio* el uso de **ipratropio** o propranolol”, que es lo adecuado, por cacofónico que suene.

En cualquier caso, y para acabar con un poco de humor, los estudiantes también sacan en sus exámenes al creativo que llevan dentro y dejan constancia de nuevos y novedosos (nombres de) fármacos. Ahí van algunos en esta nueva minisección que podríamos bautizar como ‘*Farmacocretas*’:

Alelolol, nuevo betabloqueante cardioselectivo con efectos cromosómicos (más completo que atenolol).

Ciclofosfatina, antineoplásico citotóxico que no llegó a comercializarse porque dejaba demasiado hecho polvo al paciente (peor que ciclofosfamida).

Por último, la pandemia y el confinamiento de este curso ha hecho necesario el desarrollo de una vía de administración de fármacos más apropiada por su carácter familiar. Se trata de la **vía parental** en la que el fármaco se inyecta a los pacientes por sus respectivos padres o madres, y siempre con mucho cariño.

Referencias

1. María Verónica Saladrigas Isenring *Diccionario inglés-español de investigación clínica*. Versión 1.04; enero de 2019.
2. Antonio G. García. *Ensayo Clínico Pivotal*. AFT (2004) 4, 56.
3. Fernando A. Navarro *Diccionario de dudas y dificultades de traducción del inglés médico (3.ª edición)*. Versión 3.15; marzo de 2020.

Poemas para la crisis viral

por **Antonio García García**

El profesor Francisco Martos Crespo me envió, hace unas semanas, un largo centenar de poemas comentados por los alumnos de tercer curso de medicina, en el marco de la asignatura optativa “Farmacología Social”. Me comenta el doctor Martos, desde su Departamento de Farmacología, en Medicina de la Universidad de Málaga, lo siguiente: <<Para mi lo de la poesía comenzó como una actividad para dar un poco de alegría a los estudiantes, que estaban un poco alicaídos; al final estoy muy contento con el resultado.>> Espero que esta iniciativa, surgida del confinamiento viral que hemos sufrido, continúe y se potencie.

Es importante, y mucho, que nos esforcemos por incrementar la formación humanística de nuestros estudiantes futuros médicos. La crisis del COVID-19 ha servido para darnos cuenta de lo importante que es la cordial y respetuosa relación médico-paciente, de la que tanto habló y escribió el profesor Pedro Laín Entralgo. Esa inquietud por recuperar los valores de la relación médico-paciente, que se ha desdibujado tanto en los últimos tiempos de consultas masivas y abusiva tecnología, tenía que tener por fuerza un punto de inflexión. Es plausible que esta pandemia permita visualizar ese punto de inflexión y que la cordialidad, el esfuerzo y la solidaridad mostrada por el mundo sanitario, restituya la norma de esa relación, basada en el respeto mutuo y en el conocimiento médico.

Algunas de las poesías comentadas por los estudiantes malagueños han coincidido con algunas de las comentadas en los tres tomos del “Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM”, publicados en los últimos años con el apoyo de la Fundación Teófilo Hernando. Por ejemplo, la afamada “*Caminante son tus huellas / el camino y nada más...*” de don Antonio Machado, comentadas

certemente por las alumnas del profesor Martos, Concepción Caparrós y María Cristina Astorga que dicen que con esfuerzo, el caminante se irá abriendo paso en el pedregal del camino. O el maravilloso poema de Juan Ramón Jiménez quien, a modo del último adiós, cantó así: <<Y yo me iré. Y se quedarán los pájaros cantando.>>, comentado con gran sensibilidad por el alumno Francisco José Jiménez. O el afamado poema de Mario Benedetti “No te rinda”, comentado por varios estudiantes malagueños. Hay otros poemas de Rubén Darío, Gustavo Adolfo Bécquer, Luis Cernuda, Gerardo Diego, Miguel Hernández, Fernando Pessoa, José de Espronceda, Miguel de Unamuno, Gabriel Celaya, Pablo Neruda, Gloria Fuertes, Francisco de Quevedo o Walt Whitman. Y termina el poemario con el texto de Jesús la Buenaventura (Mateo 5,3-12). Magnífico. Enhorabuena, profesor Francisco Martos Crespo. Que cunda el ejemplo en las otras treinta facultades de medicina españolas.

Antonio G. García
agg@uam.es

¡Oh Capitán, mi Capitán!

por **Antonio García García**

Este poema de Walt Whitman se recoge en el “Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM” volumen I páginas 236-238, en edición no venal de 2017, apoyada por la Fundación Teófilo Hernando (don Arturo García de Diego) y el Decanato de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, cuando el decano era el profesor Juan Antonio Vargas. La reproduzco aquí con autorización de la autora del comentario a esta poesía, doña Estrella García de Diego:

El poema que nos ocupa pertenece al norteamericano Walt Whitman (1819-1892), considerado el padre del verso libre, y se enmarca dentro del conjunto de cuatro poemas *Memories of president Lincoln*, que escribió como homenaje póstumo a Abraham Lincoln tras su asesinato. Whitman trabajó como periodista, profesor, empleado del gobierno y enfermero voluntario durante la Guerra Civil estadounidense, suceso que le marcó profundamente. Su obra maestra, *Hojas de hierba*, sería publicada en 1855, aunque el poeta la modificaría innumerables veces a lo largo de su vida.

Cambiamos de escenario. En primer plano, un alumno ha comenzado la lectura en voz alta de un manual para, según se escucha, “medir la perfección de la poesía”: «Entender

la poesía, por el Doctor J. Evans, doctor en Filosofía. Para entender la poesía (...)». Como contraste, quien había negado la capacidad de “medir” la poesía y el arte, el profesor John Keating (Robin Williams), está recogiendo sus cosas en la habitación contigua. Se marcha para siempre tras el terrible suceso...

Keating comprende y se dispone a abandonar su empleo y a sus alumnos, pero una música que comienza a sonar nos va inundando el alma y nos anuncia la valentía de lo que va a acontecer. Todd se levanta, se yergue sobre su pupitre y recita: «¡Oh capitán! ¡Mi capitán!» El señor Nolan, sustituto de Keating, grita enfurecido, pero ya no puede detener la corriente; los compañeros se enarbolan sobre sus pupitres con miradas que rebosan orgullo y emoción, «¡Oh capitán! ¡Mi capitán!»

¡Oh, capitán!, ¡mi capitán!, nuestro terrible viaje
ha terminado,

el barco ha sobrevivido a todos los escollos,

hemos ganado el premio que anhelábamos,

el puerto está cerca, oigo las campanas, el
pueblo entero regocijado,

mientras sus ojos siguen firme la quilla, la
audaz y soberbia nave.

Mas, ¡oh corazón!, ¡corazón!, ¡corazón!

¡oh rojas gotas que caen,

allí donde mi capitán yace, frío y muerto!

¡Oh, capitán!, ¡mi capitán!, levántate y escucha
las campanas,

levántate, por ti se ha izado la bandera, por ti
vibra el clarín,

para ti ramilletes y guirnaldas con cintas,

para ti multitudes en las playas,

Lo que aquí se ha intentado reflejar es la escena final de la película "El Club de los poetas muertos" (Peter Weir, 1989). La acción se sitúa en un elitista y estricto colegio de Nueva Inglaterra (EE. UU), donde un grupo de alumnos descubrirá la poesía, el significado del *carpe diem* (aprovechar el momento) y la importancia vital de luchar por alcanzar los sueños, gracias a un excéntrico profesor, John Keating, que despierta sus mentes por medio de métodos poco convencionales. El grupo constituirá el "Club de los poetas muertos", algunos de cuyos lemas se basarán en el *Carpe Diem* o nuestro *Oh capitán, mi capitán*.

por ti clama la muchedumbre, a ti se vuelven
los rostros ansiosos:

¡Ven, capitán! ¡Querido padre!

¡Que mi brazo pase por debajo de tu cabeza!

Debe ser un sueño que yazcas sobre el puente,
derribado, frío y muerto.

Mi capitán no contesta, sus labios están pálidos
y no se mueven,

mi padre no siente mi brazo, no tiene pulso ni
voluntad,

la nave, sana y salva, ha anclado, su viaje ha
concluido,

de vuelta de su espantoso viaje, la victoriosa
nave entra en el puerto.

¡Oh playas, alegros! ¡Sonad campanas!

Mas yo, con tristes pasos,

recorro el puente donde mi capitán yace,

frío y muerto.

No sé si todos tenemos un Maestro (sí, con mayúscula), quizá haya quien tenga más de uno (padres, profesores, alguien que se nos cruzó en el camino) y, por mucho que la vida y el tiempo avancen imparables, nunca debemos olvidar y honrar a quien nos enseñó el camino (o la posibilidad de cambiar de camino) y nos llevó a buen puerto. La vida continúa y, aunque el Maestro se haya ido, queda la labor por él realizada, una puerta abierta para seguir sus enseñanzas (*la nave, sana y salva, ha anclado, su viaje ha concluido, de vuelta de su espantoso viaje, la victoriosa nave entra en el puerto*).

Farmacología en tiempos de la restauración. Un análisis histórico-literario a través de las obras de Felipe Trigo y de Pío de Baroja

Josep E Baños^{1,2†}, Miranda Rico^{2,3} y Elena Guardiola^{1,2}

1 Facultad de Medicina. Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya

2 Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona

3 Facultad de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona

Resumen

La Restauración borbónica coincidió con un período de notables descubrimientos científicos que condicionaron el paradigma que predominó en la medicina en los siglos siguientes. Ello fue debido a los importantes avances científicos que afectaron a la manera de concebir la práctica médica. Es el tiempo del desarrollo de la farmacología gracias a los avances en la fisiología experimental, el desarrollo de la química orgánica y la aparición de las primeras empresas farmacéuticas. En el presente artículo se revisa la obra de dos escritores médicos importantes de la literatura española de la época, Felipe Trigo y Pío Baroja. El primero fue el autor de *El médico rural* (1912) y el segundo escribió *El árbol de la ciencia* (1911), dos obras con innumerables referencias autobiográficas. Los medicamentos que aparecen en la obra tienen un gran interés para conocer la terapéutica de la época y cómo los avances científicos eran conocidos por los médicos.

Palabras clave

Felipe Trigo, Pío de Baroja, *El árbol de la ciencia*, *El médico rural*.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

The Spanish Restoration coincided with a period of great scientific discoveries that modelled the paradigm that was prominent in medicine in the next centuries. This was a consequence of medical advances that affected the way the medicine was practised. It was the time of the development of pharmacology as a consequence of the growth of experimental physiology, the development of organic chemistry and the birth of pharmaceutical companies. In this article we reviewed the work of two Spanish physicians writers, Felipe Trigo and Pío Baroja. The first wrote *El médico rural* (1912) and the second *El árbol de la ciencia* (1911), two novels with many autobiographical references. The drugs that appeared in the novels have a great interest to know the therapeutics of that time and how the physicians knew scientific advances.

Key words

Felipe Trigo, Pío de Baroja, *El árbol de la ciencia*, *El médico rural*.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

Presentación

Las obras literarias tienen gran interés para conocer el contexto histórico de cada época. La medicina no es una excepción ya que permiten conocer la percepción social de la enfermedad antes de que los avances médicos la cambiaran. El análisis de la terapéutica farmacológica en estas obras no ha sido motivo de interés. El presente artículo revisa esta situación en la Restauración, una época en que se cambió la concepción de la medicina como fruto de los avances científicos del siglo XIX. Para ello, analizamos *El médico rural* de Felipe Trigo y *El árbol de la ciencia* de Pío Baroja, dos escritores médicos de especial relevancia en la literatura española de la época.

Contexto histórico

Se conoce como Restauración el período que se inicia con la recuperación de la monarquía borbónica en la figura de Alfonso XII tras el fin de la I República en 1874, aunque no existe consenso en cuándo fue su final. Entre los momentos en que podría establecerse figura la subida al trono de Alfonso XIII, el inicio de la dictadura de Miguel Primo de Rivera en 1923 y la instauración de la II República en 1931. En cualquier caso, los años en que transcurrió la Restauración fueron importantes, ya que en este tiempo se realizaron numerosos descubrimientos científicos en el ámbito de la medicina, que conformarían un nue-

vo paradigma que aún persiste en su mayor parte. Baste recordar entre tales descubrimientos la etiología infecciosa de las enfermedades transmisibles de Louis Pasteur y Robert Koch, la teoría celular de Rudolf Virchow o la aparición de la industria farmacéutica alemana. Paralelamente, se desarrollaron aproximaciones conceptuales a la práctica médica con la orientación anatomoclínica, la concepción etiopatológica y la medicina de laboratorio. Esta última fue fruto, en gran parte, de las investigaciones de los institutos de fisiología de Alemania y de las figuras de François Magendie y de Claude Bernard en Francia. En España, la investigación biomédica se desarrolló con un cierto retraso y de manera minoritaria, aunque no inexistente. Los intentos realizados en la segunda mitad del siglo XIX cristalizaron con figuras importantes como Santiago Ramón y Cajal en la histología y Ramón Turró en la inmunología, entre muchos otros menos conocidos. La Restauración no fue exclusivamente una época política, ya que en este período se pusieron las bases que marcarían la dirección de los avances futuros en el ámbito biomédico.

Paralelamente a esta revolución científica, España pasó por una época de notable agitación social e intelectual. Cabe recordar que la época finisecular se inició con las consecuencias de la guerra hispanoamericana de 1898 que supuso la pérdida de la mayoría de las colonias ultramarinas. El impacto en la metrópolis fue muy importante y supuso el despertar de una clase intelectual que se rebeló frente a la España decimonónica, llena de pronunciamientos militares, guerras civi-

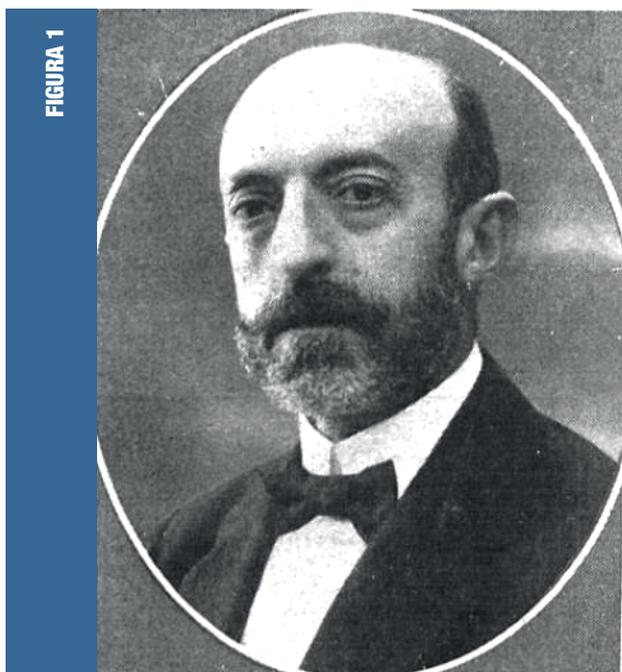


Figura 1. Felipe Trigo [Fuente: Mundo Gráfico, número 33 de 12 de junio de 1912, página 3].

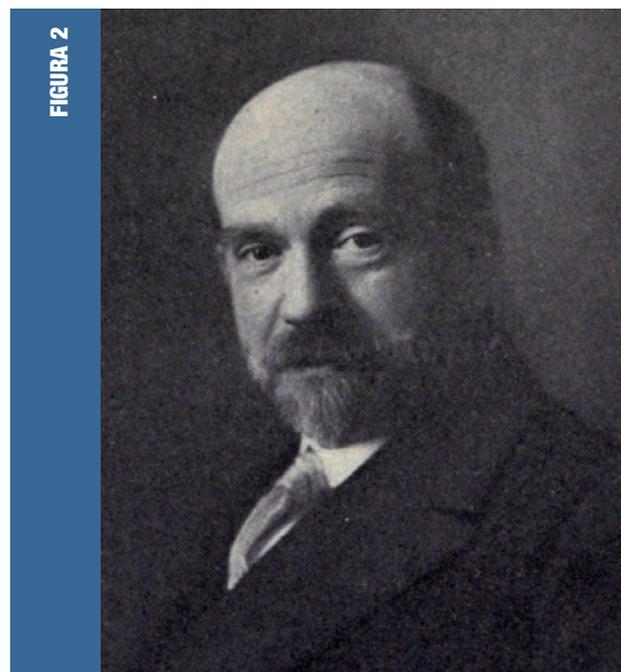


Figura 2. Pío Baroja en 1920.

les y de una injusticia social agravada por la estructura caciquil de la sociedad. La estabilidad pretendida por los políticos de la Restauración fracasó con diversos acontecimientos, como las campañas africanas que acabaron en el desastre de Annual, la huelga general de 1917, la dictadura de Primo de Rivera y, después, la II República con su trágico fin.

Mientras la turbulencia social se imponía durante este período, una de las mejores generaciones de intelectuales de la historia de España desarrollaba su actividad crítica y creativa. En este sentido es muy conocida la llamada Generación del 98; pero junto a ella destacaron numerosos escritores que lucharon desde las letras por llevar la sociedad española a los estándares europeos del siglo XX. Entre ellos destacaron dos médicos dedicados a la literatura, Felipe Trigo (Figura 1) y Pío Baroja (Figura 2).

Dos escritores médicos de la Restauración

Felipe Trigo Sánchez (1864-1916) nació en Villanueva de la Serena y estudió Medicina en la Universidad de Madrid. Tras licenciarse trabajó como médico rural en Trujillanos y Valverde de Mérida (1887-1892), hasta que ingresó en el Cuerpo de Sanidad Militar, donde ocupó diversos destinos hasta que participó en la campaña militar de Filipinas, donde fue gravemente herido. A su vuelta a España abandonó el ejército y volvió a ejercer la medicina en Mérida (1899-1905). El éxito de sus novelas le convenció

para dejar la medicina definitivamente, trasladarse a Madrid y dedicarse al periodismo y a la literatura de forma exclusiva y, además, con un gran éxito de público. Afecto de graves trastornos psicológicos, se quitó la vida en 1916. Fue especialmente conocido por su insistencia en la crítica social y la defensa de la igualdad de la mujer, con algunas novelas calificadas como eróticas por unos y pornográficas por otros. Sus obras más conocidas son *El médico rural* (1912) y *Jarrapellejos* (1914). La primera incluye numerosos elementos autobiográficos de gran interés para conocer la situación de la medicina de la época (Trigo, 1912).

Pío Baroja Nessi (1872-1956) nació en San Sebastián y estudió medicina en Madrid y Valencia, donde se licenció. Posteriormente se doctoró en la Universidad de Madrid con una tesis sobre el dolor. Trabajó algún tiempo como médico rural en Cestona (1894-1895), hasta que abandonó la práctica médica y se estableció en Madrid. En esta ciudad regentó una tahona familiar y se dedicó al ejercicio de la literatura. Se le considera uno de los principales novelistas españoles de la primera mitad del siglo XX. Dejó una extensa obra pero, para el objetivo de este trabajo, la que tiene un especial interés es *El árbol de la ciencia* (Baroja, 1911), una novela donde narra la vida de un estudiante de medicina en el Madrid de la época, así como su posterior experiencia como médico rural. La obra contiene importantes elementos autobiográficos, como confirmó después Baroja en sus memorias. En el presente artículo se describen

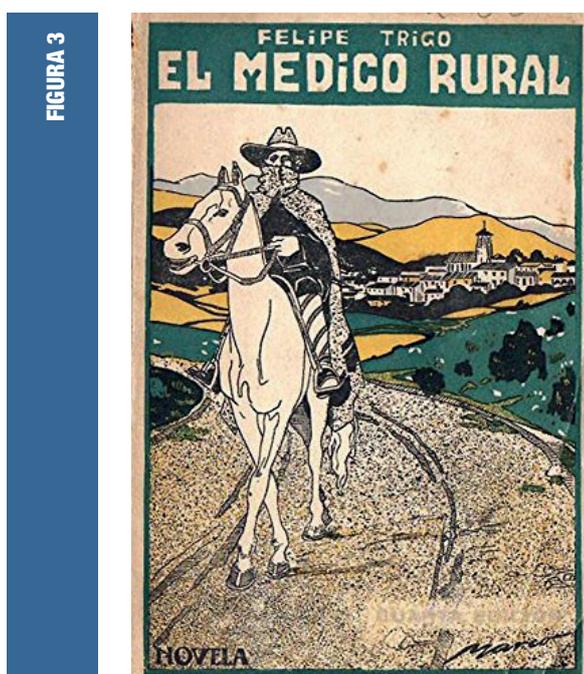


Figura 3. Portada de la primera edición de *El médico rural* (Felipe Trigo, 1912).

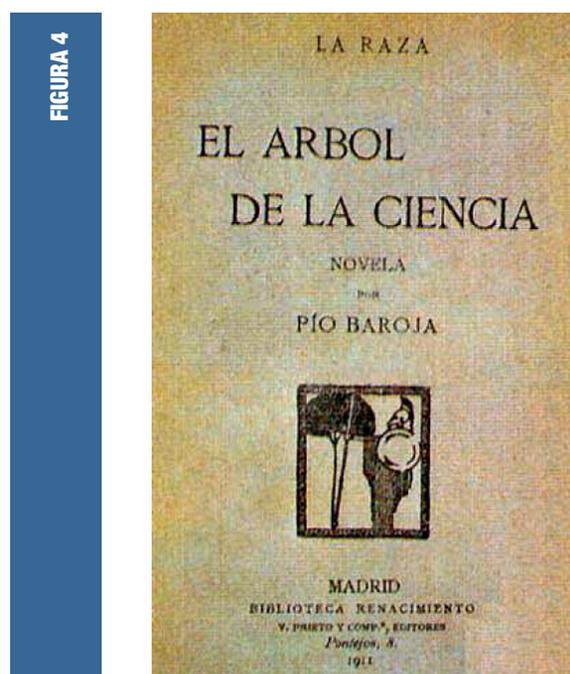


Figura 4. Portada de la primera edición de *El árbol de la ciencia* (Pío Baroja, 1911).

los fármacos utilizados por los protagonistas de dos obras, una de cada autor. Consideramos que el tiempo en el que ambos escritores ejercieron como médicos rurales se encuentra entre 1887, cuando Felipe Trigo tomó posesión de su plaza de médico titular en Trujillanos hasta 1905 cuando abandonó definitivamente la medicina y se trasladó a Madrid. Coincide este intervalo con el período en que Baroja ejerció de Médico (1894-1895). Se han revisado las dos obras con más elementos autobiográficos vinculados a su ejercicio de la medicina, *El árbol de la ciencia* (Figura 3), de Baroja, y *El médico rural* (Figura 4), de Trigo, con el objetivo de determinar los fármacos que emplearon los protagonistas en su actividad como médicos rurales y contextualizar su uso en el conocimiento farmacológico de la época (Tabla 1).

Los analgésicos

Cuatro son los analgésicos que aparecen en las obras revisadas. Dos pertenecen al grupo de los opioides, el láudano de Sydenham y la morfina, y dos no son opioides, la antipirina y el acetato amónico.

El empleo de los opioides como analgésicos aparece de forma repetida en la obra de Trigo. Uno de los primeros pacientes de Esteban, el protagonista de la novela, al que atiende al llegar al pueblo de destino presenta un problema digestivo, con un dolor de características cólicas y se le plantean dudas sobre qué tratamiento utilizar (Trigo, 1912):

Veía delante dos urgencias: calmar el dolor y expulsar los nocivos alimentos. Sino que daba la casualidad maldita de que una y otra indicación fuesen decididamente inconciliables: si administrase láudano o morfina, en el aparato digestivo paralizaríanse los planos musculares, reteniendo las materias dañosas por quién supiere cuántas horas y provocando acaso reabsorciones, infecciones; y si, al revés, daba un emético, exacerbaría los espasmos dolorosos, tan tremendos ya, exponiéndose a romper el intestino... de donde inferíase la probabilidad, bien lamentable, de convertir en mortal un trastorno pasajero [...] No debía retardar más cualquier resolución. Pálido, temblando, asacó lápiz y papel, y entre aquellos dos remedios capaces de originar una catástrofe, prefirió el menos ofensivo. Púsose a escribir: Ds. Láudano de Sydesham... Pero se detuvo al oírle a la vieja de las gafas:

—Vaya, don Esteban, disimule; le habernos molestao pa una simpleza, porque usted no diga que se mete una a excusá...; pues claro es que aquí no hace farta más que un vomi.

TABLA 1

- Analgésicos
 - Antipirina (EMR)
 - Láudano de Sydenham (EMR)
 - Morfina (EMR)
 - Acetato amónico (EMR)
- Anestésicos
 - Cloroformo (EMR)
 - Éter (EMR)
 - Cocaína (EMR)
- Antiinfecciosos
 - Quinina (EAC, EMR)
 - Quina (EMR)
 - Quina loja (EMR)
- Antisépticos
 - Bismuto (EMR)
 - Ácido fénico (EAC)
 - Inyecciones bóricas (EMR)
 - Sublimado (EMR)
- Eméticos
 - Ipecacuana (EMR)
- Hipnóticos
 - Bromuro de sodio (EMR)
 - Cloral (EAC, EMR)
 - Sulfonal (EAC)
 - Morfina (EAC)
- Laxantes
 - Aceite de ricino (EMR)
- Sueros y preparados biológicos
 - Suero antidiftérico (EMR)
 - Suero antitetánico (EMR)
 - Tuberculina (EAC)
- Uterotónicos
 - Ergotina (EAC)
 - Cornezuelo (EMR)
- Miscelánea
 - Aconitina (EAC)
 - Malvavisco (EMR)
 - Aceite de almendras dulces (EMR)
 - Yoduro de potasio (EMR)
 - Trinitrina (EMR)
 - Eserina (EMR)

Tabla 1. Fármacos empleados en *El médico rural* (EMR) (Felipe Trigo, 1912) y en *El árbol de la ciencia* (EAC) (Pío Baroja, 1911).

- ¿Un qué?

—Un vomitivo y un buen jarrao de agua caliente pa detrás.

“¡Ah!” —sorprendióse el joven mentalmente. En seguida, supliendo con aquella tan persuadida de la vieja la experiencia que a él faltábale, siguió escribiendo en la receta:

Ds. Láudano de Sydesham ... 4 gr. Y de ipecacuana en polvo... 3 gr. En 3 papeles.

—El vomitivo! —dijo—. Pongo también láudano, por si luego le siguiesen las molestias. Entonces le dan ustedes, en agua, doce gotas (pág. 13-14).

Así la duda entre el láudano o la morfina para aliviar el dolor, con el riesgo de paralizar la función intestinal o el emético para eliminar el contenido gástrico aun a riesgo de causar más dolor al paciente, se decide por el consejo de la anciana que seguro que había visto muchos más cólicos que él. Más adelante, y más experimentado, Esteban se encuentra delante de un parto distócico que ha tomado mal cariz, con la mujer con un gran sufrimiento y con amenaza vital para el feto y la madre, después de que la partera le hubiera administrado cuatro dosis de cornezuelo. En este caso decide (Trigo, 1912):

Mandó preparar un baño tibio, y de su botiquín portátil le propinó una gran dosis de láudano a la enferma. Mientras el agua se calentaba, él se dedicó a esterilizar aceite, al fuego. El láudano, por lo pronto, hizo a la parturienta descansar y expeler algún líquido amniótico, lo cual constituía una prueba de que el espasmo de la matriz iba cediendo. El baño, media hora después, acabó de dispararlo (pág. 209).

Durante muchos siglos el analgésico más utilizado fue el opio, en sus diversas formas, hasta el aislamiento de la morfina por Friedrich W. A. Sertürner (1783-1841) en 1805 y su comercialización en 1827. Pero el preparado opioide más popular fue el láudano, una formulación de opio con alcohol o vino, inventada por Paracelso (1493-1541) en el siglo XVI. Sin embargo, su popularización provino de Thomas Sydenham (1624-1689), quien obtuvo una auténtica tintura y le añadió azafrán, canela y clavo en 1660. A este preparado se le llamó “láudano de Sydenham”, aunque la Farmacopea española de 1905 le llamaba también “vino de opio compuesto” o “tintura de opio azafranada” (Sneider, 1996). Fue muy popular du-

rante el siglo XIX como analgésico y para el tratamiento de la diarrea. En esta última indicación, aún se utilizó durante muchas décadas del siglo XX en fórmula magistral.

Así, en tiempos de Trigo el láudano se prefería para administrarlo por vía oral y la morfina para la vía parenteral, después de la invención de la jeringa hipodérmica por Alexander Wood y Charles Pravaz en 1853. La morfina por vía oral no se utilizó de forma generalizada hasta las últimas décadas del siglo XX, con su empleo en formando parte del conocido cóctel o solución de Brompton, creado por Herbert Snow en 1896. Originariamente, contenía morfina o heroína, cocaína, etanol (ginebra en algunas recetas) y jarabe. Debía su nombre al hospital londinense de Brompton y se utilizó en pacientes con enfermedad neoplásica terminal. En la década de 1960 se le añadió además clorpromazina para el control de las náuseas, pero tenía sus días contados. Un preparado con estas características, con ginebra y cocaína, tenía poco futuro en la sociedad del siglo XX, especialmente cuando se demostró que no era superior a la solución de morfina. Más tarde, la disponibilidad de preparados de morfina de acción sostenida por vía oral fue su puntilla, aunque supuso la victoria del empleo de esa administración.

Trigo también describió el empleo de analgésicos no opioides como la antipirina y el acetato amónico, hoy ya abandonados. En el primer caso, lo describe cuando Esteban se encuentra a su propio hijo enfermo de lo que luego diagnosticará como difteria (Trigo, 1912):

El niño estaba atacado de violentas náuseas y de un frío que le tenía muy palidito, haciéndole temblar; al mismo tiempo, a la amenaza de un ataque, agitaba la cabeza u giraba medio estrábicos los ojos [...] Sin decir palabra, cogió una silla y púsose a reconocer al enfermito. Decíanle los circunstantes que aquello podía ser «alferecía», por indigestión, o alguna perniciosa. No hacía caso. Era una invasión capaz de corresponder a cien afectos graves [...] Mandó un baño. Mientras lo calentaban, fue al despacho y preparó una solución de antipirina y bromuro de sodio, cierto de que en la tempestad de nervios del pobre niño hacía falta un rápido calmante (pág. 60-61).

Más adelante, se comentarán las características del bromuro de sodio y el tratamiento que Esteban hizo de la enfermedad. Esteban escogió la antipirina, un fármaco que no se utiliza desde hace casi un siglo, pero que tiene un gran interés histórico.

El empleo de analgésicos no opioides tenía una larga tradición ya en el siglo XIX. Así, los extractos

de sauce, utilizados desde antiguo, tomaron carta de modernidad con su empleo para el tratamiento de las fiebres descrito por Edward Stone en 1763. Con la llegada de la química extractiva se aislaría su principio activo, el ácido salicílico, que después daría lugar al ácido acetilsalicílico, comercializado por Bayer en 1899. De forma paralela, Knorr sintetizó la fenazona en 1884, que pronto ganó gran popularidad como antipirético y acabó sustituyendo a la quinina en el tratamiento de las fiebres no palúdicas. Ya se recomendaba para el tratamiento de la fiebre reumática en 1885 y sus propiedades analgésicas fueron reconocidas poco después (Raviña, 2008). Hoechst la comercializó con el nombre de Antipyrin®, que sugería claramente la indicación y que con el tiempo fue más conocida por esta denominación que por la de su nombre genérico, tal como recogía la obra de Trigo. En 1886 la empresa Kalle comercializó la acetanilida como Antifebrin®, con gran éxito, tras el descubrimiento, de forma accidental, de sus propiedades antipiréticas por Kussmaul, Cahn y Hepp (Sneider, 1996). En 1908, Hoechst tomó el control de Kalle y prefirió promover la acetanilida, por su menor coste de producción, con lo que la fenazona perdió fuerza. La primera se siguió utilizando durante muchos años a pesar de sus efectos metahemoglobinizantes.

Otro de los analgésicos empleado por Esteban fue el acetato amónico, como se recoge en el siguiente fragmento, cuando trató a una paciente con dismenorrea (Trigo, 1912):

Dispuso un baño caliente y embrocaciones clorofórmicas. Luego, morfina. Insignificante el alivio. [...] Sin embargo, el médico recordó una fórmula de acetato amónico perdida en un viejo manual de terapéutica, y el éxito fue rápido y magnífico: a los diez minutos de ingerirla se vió la enferma libre de dolores (pág. 202).

Esteban obtuvo la mejoría de la paciente después de emplear otros remedios peculiares como las embrocaciones cloromórficas que serán consideradas más adelante. El acetato amónico ha desaparecido de la farmacopea actual, pero fue un preparado utilizado de forma amplia en el siglo XIX (Hatim, 1836; Guibourt, 1839; Ratier, 1839; Bossu, 1847), aunque no hemos encontrado referencias sobre su mecanismo de acción. En una de las obras sobre el tratamiento de la dismenorrea en la primera mitad del siglo XIX puede leerse (Roche y Sanson, 1832):

Los baños tibios, los pediluvios calientes, las inyecciones narcóticas, o con los cocimien-

tos de cicuta, yerba mora, cuando el prurito es muy vivo, o emolientes si es muy considerable el calor local, las medias lavativas, los baños de asiento, las sangrías locales, a veces la del brazo en las muy pletóricas, practicadas el día antes de la venida de la menstruación; y para uso interno las bebidas calmantes, como las emulsiones con el jara-be de diacodion, el extracto gomoso de opio en pequeñas dosis, y el acetato de amoníaco son los remedios más eficaces que suelen aplicarse contra este afecto, y esta terapéutica tiende a confirmar la opinión de que la dismenorrea es el síntoma de una neurosis del útero (pág. 255).

Los anestésicos

En varias ocasiones se emplean anestésicos, aunque con objetivos no siempre vinculados a la anestesia. Como se ha citado en la sección anterior, Esteban utiliza las embrocaciones clorofórmicas para tratar la dismenorrea. Esta alternativa terapéutica, hace tiempo en desuso, suponía que se derramaba lentamente el líquido sobre la parte enferma; hay referencias sobre su utilización en 1841, años antes de su empleo en anestesia general (Navarra, 1841):

Además, el cloroformo ha sido administrado en poción, loción, embrocación, fricciones, etc., no ya para producir la insensibilidad sino para atacar interna o tópicamente determinadas dolencias (pág. 367)

Y seguía aconsejándose en tiempos del ejercicio médico de Trigo (Anónimo, 1889). Esta aplicación tópica del cloroformo parece extraña en los tiempos actuales, pero en tiempos de Trigo gozaba de un buen prestigio tras demostrarse su eficacia anestésica en obstetricia.

La historia del nacimiento de la anestesia es de sobras conocida, por lo que aquí la recordaremos brevemente. Tras algunos escauceos de Horace Wells con el óxido nítrico y el fracaso de su intento, un socio suyo, Thomas T. G. Morton, lo consiguió en 1846 en una famosa demostración en el Massachusetts General Hospital con el empleo del éter. A pesar de sus indudables ventajas, el éter tenía un efecto irritante al ser inhalado y era inflamable. En 1847, el obstetra escocés James Simpson empezó a utilizar el cloroformo, que ganó una mayor aceptación que el éter, a pesar de que era hepatotóxico y depresor de la función cardiovascular (Kennedy y Longnecker, 1996). Pero el cloroformo era ya conocido en medicina, tras su descubrimiento por Soubeiran y Liewig

en 1831 y se empleaba de formas diversas, como hemos referido antes. Como ya se comentado, el éter permitió demostrar por primera vez la posibilidad de la anestesia quirúrgica. El protagonista de *El médico rural* lo utiliza, sin embargo, como un tratamiento paliativo en una anciana moribunda (Trigo, 1912):

La anciana agonizaba. Fijos los opacos ojos en el techo, hervía en su boca inerte el estertor de un lúgubre agujero [...] púsole a la enferma una inyección hipodérmica de éter y se apresuró a alejarse de la estancia fúnebre (pág. 50-51)

Tan extraña indicación vista con los ojos de hoy, no lo era en la época de la novela (Rodríguez y Abaytua, 1885):

Ningún otro agente farmacológico posee en grado tan alto esta propiedad excito-estimulante como el éter sulfúrico administrado en inyecciones hipodérmicas, según de elocuente manera lo sanciona la infinidad de hechos clínicos diseminados en la literatura médica contemporánea [...] En los casos de postración profunda, de imposibilidad de expulsar los exudados bronquiales y de amenaza de asfixia, Bart, loc. cit., ha visto, merced a las inyecciones hipodérmicas de éter sulfúrico, <<el retorno a la salud por una especie de prodigio>> resultado que no causará extrañeza. (pág. 16-18).

Otra sustancia anestésica que usa Esteban en varias ocasiones es la cocaína, por su efecto anestésico local (Trigo, 1912):

Una mañana, cuando al curar al niño del glaucoma alegrábase de ir oyéndole a su madre que se le habían calmado los dolores; cuando él atribuía el milagro a la instilación de cocaína dispuesta en la tarde anterior..., en cuanto separó los apósitos sufrió un espanto que le hizo empalidecer como ante un crimen. El ojo habíase vaciado: llenas las vendas de pus, no quedaba entre los párpados hundidos más que una úlcera afrentosa (pág. 63).

En otro paciente utilizó la cocaína para aliviar las otalgias consecuencia de una otitis, que el pacien-

te atribuye a una infestación por gusanos (Trigo, 1912):

De los de algún cuidado, el que inquietábale más era un porquero que vivía en el Altozano; aquejábanle dolores al oído. El buen hombre, en su ignorancia, se empeñaba en que tenía una gusanera. Reconocido con una lente, que mal que bien enfocaba dentro el sol (ya que Esteban carecía de especulum auricular), había podido verse una acumulación de porquería; y quitada ésta con inyecciones béricas, quedaba el fondo nacáreo y supurante de la otitis.

- ¡Don Esteban, que no, que no es inflamación, que son gusanos!; V'usté que como duermes y anda uno siempre con los cerdos!... [...] Le cambió el calmante de láudano y aceite de almendras dulces por otro de cocaína, y se marchó (pág. 98).

La cocaína inauguró el camino de la anestesia local. Albert Niemann la aisló de las hojas de coca en 1860 y, como era costumbre en los químicos de la época, probó su sabor (de aquí la definición de las características organolépticas de tantas sustancias) y notó que se le adormecía la lengua. La cosa no pasó de ahí y la cocaína comenzó a utilizarse de forma recreativa ampliamente en algunos países europeos. En Austria, el joven neurólogo Sigmund Freud empezó a interesarse por ella y publicó la que quizás es la primera obra en la que se describen los efectos fisiológicos de la cocaína, *Über coca*, en 1884, en la que describió muy brevemente los efectos anestésicos locales. Freud creyó que, entre otras indicaciones, podía ser útil en la adicción a la morfina y así se la recomendó a un amigo suyo, Ernst von Fleischl-Marxow, con resultados nefastos. Un oftalmólogo amigo de Freud, Carl Koller, consideró que podía ser útil en anestesia ocular y así lo demostró en 1884. Poco tiempo después, el cirujano norteamericano William Halstead la probó con éxito en anestesia por infiltración y para realizar bloqueos nerviosos, con lo que se inició la era de la anestesia regional. En pocos años era de uso generalizado para inducir anestesia local, y así fue hasta la llegada de la procaína en 1905.

Los antiinfecciosos

La época de la terapéutica antiinfecciosa racional la inicia Ehrlich con el descubrimiento de los arsenicales como antilúéticos a principios del siglo XX, la continúa Domagk con las sulfamidas en la década de 1930 y la culminan Florey, Chain y Fleming con la pe-

nicilina en la siguiente. Por tanto, en la primera parte de la Restauración no existía ningún antiinfeccioso claramente eficaz, a excepción de uno, la quinina, utilizada profusamente contra el paludismo endémico de la época. Para ser justos, también debería recordarse la emetina para la disentería amebiana, el aceite de chaumoolgra para la lepra, las sales mercuriales -con muchas reservas- para la sífilis, y poco más (Raviña, 2008).

Las dos novelas se refieren en varias ocasiones a la quina y la quinina, mostrando su conocimiento por los lugareños y cómo se había convertido en un remedio popular por la elevada prevalencia de la enfermedad palúdica en ese tiempo y por el amplio uso que se hacía de los preparados.

Baroja reconoce en su obra la reputación de la quinina entre los pacientes, e incluso le pide al farmacéutico que los remedios que prescribe, incluso los más inocuos, reciban el mismo tratamiento pecuniario que la quinina, reconociéndole la importancia de un efecto placebo (Baroja, 1911):

Andrés estaba convencido de que, en la mayoría de los casos, una terapéutica muy activa no podía ser beneficiosa más que en manos de un buen clínico, y para ser un buen clínico era indispensable, además de facultades especiales, una gran práctica. Convencido de esto, se dedicaba al método expectante. Daba mucha agua con jarabe. Ya le había dicho confidencialmente al boticario:

- Usted cobre como si fuera quinina (pág. 164).

Trigo también reconoce el frecuente uso de la quinina en la población (Trigo, 1912):

Los enfermos de Esteban consistían en tres o cuatro con tercianas, aparte un chico con un ojo escrofuloso y una vieja que sufría del hígado; aunque no le hubiese faltado razón, pus, al *Cernical*, al advertirle que tendría poco trabajo, no dejaba de ser cierto que apenas había casa sin dos o tres con fiebre. Se las curaban solos, y antes faltaríale a una familia el pan que un frasco de quinina (pág. 26).

Como médico novel, Esteban es incluso desafiado por el barbero del pueblo a que diferencie entre la

ipecacuana y la quina (Trigo, 1912):

- Saludo al doctor, al joven doctor con todos mis respetos. ¿Querría el señor doctor decirnos de estas dos clases de polvos, cuál es la ipecacuana y cuál la quina loja? [...]

La consulta, más que para un médico, era para un farmacéutico acostumbrado quizá a diferenciar las medicinas. Él no había visto nunca, quizá, estos medicamentos, aunque en la terapéutica estudiase su color y su sabor [...] Gracias a que se le ocurrió tocarlos con la lengua y que el amargor intenso de la quina le dio la solución (pág. 15).

Muestra aquí Trigo el conocido amargor de la quina que se comentará más tarde. Esta denominación, quina loja, se refiere a que durante mucho tiempo la quina provenía del Corregimiento de Loja, hoy Ecuador, donde parece que fue descubierta y de donde se abasteció Europa durante mucho tiempo.

La quinina se obtuvo tras la extracción de la corteza de la quina por parte de Pelletier y Caventou en 1820. Hasta entonces se utilizaba el polvo de esta planta para tratar las fiebres palúdicas y todo tipo de fiebres. El pueblo incaico había usado estos remedios mucho antes de la colonización española. No obstante, las circunstancias de su llegada a Europa son aún motivo de debate. Tradicionalmente se aceptaba que se empleó para tratar unas fiebres maláricas que presentó la condesa de Chinchón, esposa del virrey de Perú en el siglo XVII. Linneo clasificó más tarde los árboles de la quina como pertenecientes al género *Cinchona*, lo que se ha querido entender como un recuerdo a la condesa, aunque en tal caso habría sido más coherente hablar de *Chinchona*, como recoge la Real Academia Española al emplear el término como sinónimo de quina. No todos los autores coinciden con esta historia tradicional y los hay que inclinan por la teoría que fue el Corregidor de Loja (Ecuador) Juan López de Cañizares el protagonista de la curación por gracias a la intervención de Pedro Leyva, un curandero de la tribu de los Malacatos. Al saber de la enfermedad del virrey (y no de la condesa), López de Cañizares le pidió a este el remedio tribal para sus fiebres (Raviña, 2008). Fuera cual fuera la situación real, el polvo de quina llegó a Europa de manos de los jesuitas, por lo que se le conocía como polvos de la condesa, pero también como *pulvis jesuitarum*. En los siglos siguientes su empleo se extendió por toda Europa como un remedio eficaz contra las fiebres palúdicas.

La aparición de la quinina como consecuencia de los trabajos de Pelletier y Caventou desterró el empleo

del polvo de la quina, debido a su fácil y fiable dosificación. Su eficacia la hizo muy popular para el tratamiento y la prevención del paludismo. Anecdóticamente, debe recordarse que la creación de la famosa agua tónica provino de la necesidad de que las tropas británicas en la India consumieran quinina para prevenir el paludismo. El sabor amargo de la quinina les llevó a mezclarla con agua de soda y azúcar para favorecer la ingesta y así nació la tónica. No pasó mucho tiempo hasta que a alguien se le ocurrió añadir un poco de ginebra, con la excusa de una prevención de la malaria más aceptable. Había nacido el *gin tonic*.

Los antisépticos

Existen diversas referencias al empleo de antisépticos. Por ejemplo, para tratar la herida de una coxa en una mula (Trigo, 1912) se sugiere el empleo del “cocimiento de quina, el bismuto y trapos limpios” (pág. 106).

La utilización de sales de bismuto por sus propiedades antisépticas y bactericidas viene de lejos. Se habían utilizado en múltiples enfermedades infecciosas, como la sífilis y algunas afecciones gastrointestinales, hasta que la llegada de los antibióticos y la toxicidad potencial de estos compuestos los fue excluyendo de la terapéutica. Algunas de sus sales insolubles aún se utilizan tópicamente por sus propiedades astringentes y germicidas en polvos secantes y pomadas. Entre los preparados más utilizados se encuentran el subcarbonato de bismuto, el subgalato de bismuto, el subnitrito de bismuto y el subsalicilato de bismuto. En este sentido, debe recordarse que algunas sales de bismuto, como el subcitrato de bismuto coloidal y el dicitratobismutato tripotásico, se emplean por sus propiedades bactericidas y citoprotectoras en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal en la actualidad.

En *El médico rural* aparece la referencia a las inyecciones “béricas” en el tratamiento antiséptico de las otitis (episodio ya citado más arriba):

De los de algún cuidado, el que inquietábale más era un porquero que vivía en el Altozano; aquejábanle dolores al oído /.../. había podido verse una acumulación de porquería; y quitada ésta con inyecciones béricas, quedaba el fondo nacáreo y supurante de la otitis (pág. 98).

Una búsqueda bibliográfica exhaustiva no permite encontrar estas inyecciones béricas más que en el texto de Trigo, por lo que creemos que es un error ortográfico o tipográfico y que, en realidad, se refería a “inyecciones bóricas”. Así, Galán García (1993)

transcribe en su tesis sobre la medicina en la novela de escritores médicos españoles este fragmento también como “inyecciones bóricas”. Algunas referencias bibliográficas del tiempo de Trigo muestran que el empleo de las inyecciones o irrigaciones de soluciones que contenían ácido bórico eran frecuentes en la época. Por ejemplo, la famosa solución de Dakin-Carrel, publicada en 1915, contenía hipoclorito sódico (0,45 % a 0,5 %) y ácido bórico (4 %) y se utilizó con gran éxito para limpiar y tratar la infección de las heridas abiertas durante la I Guerra Mundial (Antunovic et al., 2013).

En *El árbol de la ciencia*, Baroja emplea de forma figurada otro ácido, el ácido fénico, para referirse a su experiencia como médico (Baroja, 1911):

Andrés contó sus impresiones en Alcolea; Iturrioz le escuchó atentamente.

— ¿De manera que allí no has perdido tu virulencia ni te has asimilado al medio?

— Ninguna de las dos cosas. Yo era allí una bacteridia colocada en un caldo saturado de ácido fénico (pág. 197).

El ácido fénico, fenol o ácido carbólico fue una sustancia de gran importancia en el desarrollo de la cirugía en el siglo XIX. Fue descubierto por Runge en 1834 y Laurent lo obtuvo de forma pura en 1841. Su interés médico lo estableció Joseph Lister (1827-1912) con la intención de utilizarlo como antiséptico en cirugía y en el tratamiento de heridas. Así, promovió el empleo del ácido fénico para limpiar los instrumentos quirúrgicos, la piel de los pacientes y las manos de los cirujanos. Además, inventó un aparato que permitía la difusión del antiséptico en el quirófano. Los resultados fueron publicados en 1867 no sin problemas, pues se basaban en las teorías de Pasteur aún no aceptadas (Lister, 1867). En las reuniones de la asociación británica eran entonces frecuentes las burlas e incluso, en 1873, la revista *The Lancet* advertía a la comunidad médica sobre las ideas de Lister. Sus contribuciones, sin embargo, hicieron la cirugía más segura y en el centenario de su muerte se le reconoció como “el padre de la cirugía moderna” (Pitt y Aubian, 2012).

Los antisépticos aparecen de nuevo en la obra de Trigo para referirse a la preparación de una traqueotomía que ha de realizar Esteban en su propio hijo, aquejado de difteria (Trigo, 1912): “Aguas hervidas, sublimados, algodones, gasas y jofainas e instrumentos quemados en alcohol” (pág. 65). El “sublimado” es el nombre con el que se conocía a algunas sales de mercurio como el cloruro mercuríco (sublimado corrosivo) y el cloruro mercurioso (cloruro dulce o calomelanos).

El uso de los derivados mercuriales en medicina es también antiguo y la primera referencia escrita es del médico árabe al-Kindi (c. 800-873), que lo incluía en un preparado para tratar lo que presumiblemente debía ser una gonorrea. Su uso se extendió de forma importante tras la aparición de la sífilis en el siglo XV, ya que numerosos médicos aconsejaron el empleo del mercurio para tratarla; persistió durante siglos y no empezó a ser desplazado hasta la llegada de los arsenicales en el siglo XX, aunque el empleo de pomadas mercuriales siguió aún algunas décadas después. Un famoso aforismo médico aún repetido por los profesores de terapéutica en el siglo XIX era “Una noche con Venus, toda la vida con Mercurio”, haciendo referencia a las prácticas amorosas (Venus) y al tratamiento de las enfermedades venéreas resultantes (Mercurio). En 1881 Robert Koch demostró que las concentraciones bajas de cloruro mercúrico eran eficaces para destruir la mayoría de los microorganismos que estudió, con lo que abrió el camino a su empleo como desinfectante, que se prolongó hasta bien avanzado el siglo XX. Muchos hemos conocido en nuestra piel el amplio empleo del desinfectante más popular entre 1950 y 1980, la famosa Mercromina®, comercializada en España en 1935, que contiene merbromina o mercurocromo, un compuesto organomercurial. En las últimas décadas ha sido ampliamente sustituida por la povidona yodada o la clorhexidina.

La ipecacuana

Este conocido emético debió ser uno de los fármacos más utilizados en la época de las obras analizadas, si tenemos en cuenta la familiaridad con la que aparece. Como hemos visto se cita al lado del láudano en la disyuntiva que tiene Esteban en utilizar éste para calmar los dolores cólicos o la ipecacuana para vaciar el estómago. También aparece en el reto al que el barbero somete a Esteban para saber de sus conocimientos sobre los medicamentos: le hace distinguir entre la quina y la ipecacuana.

La ipecacuana (*Cephaelis ipecacuanha*) es un arbusto tropical propio de América, cuyo rizoma contiene emetina y cefelina. Se utilizaba en el tratamiento de la disentería amebiana, pero fue abandonándose su empleo a favor de medicamentos más seguros, como la diloxanida y el metronidazol, a partir de 1950 (Lee, 2008). En forma de jarabe se utilizó hasta finales del siglo XX para inducir el vómito en intoxicaciones por vía oral producidas por sustancias no irritantes, pero también se abandonó al no ofrecer ventajas sobre otros tratamientos (Vale et al., 1986). Anecdóticamente, existen descripciones actuales de miopatías y cardiomiopatías como consecuencia de su uso repetido para inducir el vómito por parte de pacientes con trastornos alimentarios (Rashid, 2006).

Los hipnóticos

En una sección anterior, en una cita de la obra de Trigo referida al empleo de antipirina, se citaba también un fármaco sedante, el bromuro de sodio (Trigo, 1912):

Mientras lo calentaban, fue al despacho y preparó una solución de antipirina y bromuro de sodio, cierto de que en la tempestad de nervios del pobre niño hacía falta un rápido calmante (pág. 61).

Este compuesto fue utilizado durante el siglo XIX y principios del XX como antiepiléptico, hipnótico y ansiolítico, aunque en otros países la sal potásica gozó de más predicamento. Clouston demostró su efecto antiepiléptico en 1868 y fue el primer fármaco con eficacia anticomicial probada. Se siguió utilizando en esta indicación hasta la llegada del fenobarbital, aunque su empleo como sedante persistió durante muchos años y en algunos países aún pueden encontrarse preparados de venta libre que lo contienen. Anecdóticamente, a mediados del siglo XIX se describió su efecto para producir impotencia, con lo que ganó fama de anafrodisíaco. Esta fama le acompañó durante años y durante la II Guerra Mundial corrió el rumor que los soldados británicos lo recibían de forma oculta en el té con aviesas intenciones. Los rumores de su empleo en la tropa persistieron durante largo tiempo y aún estaban presentes entre los reclutas del ejército español a mediados de la década de 1980.

En *El árbol de la ciencia*, Andrés confraterniza con Lamela, un estudiante rezagado dado a la bebida y con una concepción curiosa de la eficacia de los hipnóticos (Baroja, 1911):

Estaba convencido de que no había hipnótico como el vino, y que a su lado el sulfonal o el cloral eran verdaderas filfas (p. 79).

El cloral, o más bien el hidrato de cloral, fue sintetizado por primera vez por Justus Liebig en 1832. Fue el padre de la farmacología, Rudolf Buchheim, junto a Oskar Liebreich, quien descubrió su acción hipnótica en 1869 y fue el primer hipnótico seguro que se comercializó. A pesar de su gusto desagradable y las molestias gástricas que causaba, llegó a tener un éxito comercial extraordinario. Aunque inicialmente se pensó que los efectos del hidrato de cloral se debían a su metabolización a cloroformo, esta sospecha no se pudo demostrar y en 1875 von Mering, del

laboratorio de Schmiedeberg, sugirió que en realidad se convertía a tricloroetanol. La hipótesis fue largamente discutida, hasta que Butler publicó en 1948 evidencias irrefutables en esa dirección. Más tarde, la aparición de los ansiolíticos modernos, como las benzodiacepinas, limitó su empleo generalizado. Actualmente, el hidrato de cloral sigue aún utilizándose en pediatría en algunos países (Sneader, 1996).

El descubrimiento de las propiedades del Sulfonal® o sulfometano fue consecuencia de los estudios que Kast realizó en 1887 para atender la petición de Baumman, de Friburgo, de determinar la actividad biológica de algunos compuestos azufrados recién sintetizados. El primero, el sulfometano, mostró un notable efecto hipnótico en animales, que fue confirmado después en estudios clínicos. Como consecuencia de estos estudios, Bayer lo comercializó en 1888. Su sabor agradable, la ausencia de gastrotoxicidad y la falta de afectación cardiovascular le convirtieron en un fármaco de gran éxito hasta que fue progresivamente desplazado por los barbitúricos muchos años después (Sneader, 1996). Su principal limitación era que la instauración lenta de su efecto, una propiedad poco deseable en un hipnótico o sedante.

Baroja recoge el empleo de la morfina como hipnótico utilizado por el propio Andrés, una vez la tragedia se ha adueñado de su vida tras la muerte de su mujer en el parto (Baroja, 1911):

Andrés entró en el cuartucho donde dormía, se supo una inyección de morfina y quedó sumido en un sueño profundo (pág. 302).

El empleo de la morfina como hipnótico se debía obviamente a su potente efecto narcótico, que favorecía su uso en esta indicación en ocasiones. No obstante, la identificación de su capacidad adictiva ya se conocía desde poco después de ser utilizada por vía parenteral. Recuérdese a este respecto la conocida como “ enfermedad de los soldados” descrita en la guerra civil norteamericana de 1861-1865 y en la guerra franco-prusiana de 1870-1871, primeras muestras de la capacidad adictiva de la morfina.

El aceite de ricino

Este laxante fue ampliamente utilizado en la sociedad española durante mucho tiempo y fue el más popular, junto con el agua de Carabaña (un preparado mineromedicinal con propiedades laxantes osmóticas debidas a su alto contenido de sulfato de sodio, originario del pueblo madrileño de Carabaña). No es extraño que aparezca en la obra de Trigo, en este

caso para explicar una artimaña en su empleo que permitía excusar el consumo de bebidas alcohólicas (Trigo, 1912):

La práctica, o séanse las señoras (que lo sabrían por otros médicos), les enseñaba procedimientos útiles a que no aludían los libros: una buchada de aguardiente fuerte, por ejemplo, encallaba la boca y dejaba tomar sin repugnancia el aceite de ricino (pág. 98).

El aceite de ricino se extrae de las semillas del *Ricinus communis*, que contiene aproximadamente la mitad de aceite. Los enzimas intestinales liberan el ácido ricinoleico, que es el principio activo que actúa sobre la mucosa intestinal. Su utilización médica es muy antigua y principalmente se ha empleado como purgante. Su desagradable gusto y su efecto intestinal le hizo ser temido por los niños desde tiempos de los egipcios (Brunton, 1996). A dosis altas produce náuseas, vómitos, dolor cólico y diarrea aguda incoercible. Por esta razón, fue utilizado como instrumento de tortura y de castigo en regímenes dictatoriales como recoge, por ejemplo, la película *Amarcord* de Federico Fellini en referencia a las prácticas de la policía fascista italiana. Fue utilizado de forma frecuente para practicar purgas en la lógica de la medicina galénica hasta la primera mitad del siglo XX, pero en la actualidad apenas se utiliza al haberse substituido por laxantes más seguros.

Los sueros y preparados biológicos

Las enfermedades infecciosas eran una causa frecuente de atención médica en la España del siglo XIX. Así se refleja en la obra de Trigo con frecuencia. Destacan, sin embargo, además del paludismo, las enfermedades que causaban una muerte atroz por las manifestaciones clínicas espectaculares que producían. Antes de la llegada de los antibióticos y de la implantación de la vacuna correspondiente, la difteria constituía una grave amenaza para la población infantil. En este caso, Trigo describe como la contrajo su hijo y cómo la atendió con los medios disponibles en la época (Trigo, 1912):

Se aterró. No pudo dudarlo. Las fauces y la nariz de uno de aquellos enfermitos tapizábanse de membranas resistentes, que eran expulsadas con la tos. ¡Difteria!... Persuadióse el médico... ¡y no sería otra cosa lo que su hijo padecía! [...] Llevaba la misión de traer cánulas laríngeas y suero antidiftérico (pág. 63).

El niño había contraído la difteria, como mostraban las membranas, y la única posibilidad era la colocación de una cánula que asegurara la respiración y el suero que evitara los efectos de las toxinas diftéricas, dejando la traqueotomía como última opción. La producción de falsas membranas en el aparato respiratorio y la progresiva disnea que llevaba a la asfixia le dio el nombre popular de “garrotillo”, por analogía al garrote vil, método de ejecución que fue oficial en España desde 1820 hasta la derogación de la pena de muerte en 1978. Durante gran parte del siglo XIX el único tratamiento para salvar la vida de los afectados era la intubación o la traqueotomía. Sin embargo, esto no solucionaba el problema de la toxina diftérica, que podía causar lesiones orgánicas muy graves. Emil Behring (1854-1917), en colaboración con Shibasaburo Kitasato (1852-1931), obtuvieron en 1890 el suero antidiftérico que aplicado en una niña el año siguiente le salvó la vida. En 1892, Hoechst ya la comercializó y la enfermedad empezó a poderse curar.

Si la difteria era una enfermedad terrible, no era peor enemigo el tétanos. También se lo encontró el protagonista de *El médico rural* (Trigo, 1912):

Un comprador de granos, residente en Oyarzábal, y venido al pueblo por sus compras, en la posada cayó repentinamente enfermo con una terrible enfermedad que le agarrotaba todo el cuerpo en espasmos convulsivos. Las piernas, los brazos, los músculos del pecho y de la cara, contraíanse a cada contacto con calambres espantosos. No podía tragar ni respirar. Si en los trismos se cogía la lengua con los dientes, partiáse la y se desangraba. El tétanos, el horrible y espantoso tétanos, en fin. Grave, dispuso Esteban que se avisara a su familia, luego de ver la impotencia del cloral y los baños que dispuso. Peor al cuarto día, le anunciación a la recién llegada esposa la necesidad de que trajeran suero antitetánico de Oyarzábal, y, a no haberlo, de Madrid [...] El enfermó curó. El crédito de Esteban quedó asentado con firmeza inconvencible (pág. 68-69).

Descrito por primera vez por Hipócrates y descubierto el mecanismo de la enfermedad en 1825, la vacuna del tétanos no llegaría hasta bien avanzado el siglo XX. Mientras tanto, la única posibilidad terapéutica provenía de nuevo de la sueroterapia. En este caso, de nuevo Behring y Kitasato obtuvieron la que llamaron antitoxina tetánica, conocida como suero antitetánico, en 1890.

Otra de las plagas de la época fue la tuberculosis. En la obra de Baroja se encuentran referencias a los des-

cubrimientos microbiológicos de la época y al intento de Koch de tratarla con la tuberculina (Baroja, 1911):

No se había podido encontrar el bacilo de Koch en la sangre del niño; sin embargo, esto no le dejó a Hurtado completamente satisfecho [...] Meses antes se había dicho que Roberto Koch había inventado un remedio eficaz para la tuberculosis: la tuberculina. Un profesor de San Carlos fue a Alemania y trajo la tuberculina [...] Se hizo el ensayo con dos enfermos a quienes se les inyectó el nuevo remedio. La reacción febril que les produjo hizo concebir al principio algunas esperanzas; pero luego se vio que no sólo no mejoraban, sino que su muerte se aceleraba (pág. 139-141).

La tuberculina es una combinación de proteínas que se utiliza en el diagnóstico de la tuberculosis. Fue descubierta por Robert Koch en 1890 y se creyó que podría ser su tratamiento, aunque poco después se vio que no era así. La terapéutica eficaz debió esperar a Waksman y la estreptomocina casi sesenta años más tarde. Sin embargo, el valor terapéutico de la tuberculina ha sido revisado recientemente, para restituirle el que se le negó en su tiempo (Cardona, 2006).

Los uterotónicos

El empleo de estimulantes de la motilidad uterina, primero como infusiones de cornezuelo y después como sus propios alcaloides, fue frecuente en el siglo XIX, aunque su aplicación no siempre era la adecuada. En la obra de Baroja se muestra un caso de indicación correcta (Baroja, 1911):

Intentó provocar la expulsión de la placenta por la compresión, pero no lo pudo conseguir. Sin duda estaba adherida. Tuvo que extraerla con la mano. Inmediatamente después dio a la parturienta una inyección de ergotina, pero no pudo evitar que Lulú tuviera una hemorragia abundante (pág. 301-302).

Esteban muestra las consecuencias de una utilización inadecuada por una partera y por el médico que lo narra en *El médico rural* (Trigo, 1912):

Operada o no, creo que se muere esa infeliz; ya está que no puede con el alma. La criatura

tiene un brazo fuera desde ayer, y presenta las costillas. Pues bien; dice para esto mi buen *Remediavagos*: «Versión, cefalotripsia, embriotomía, según los casos». Lo peor es que la partera, antes de llamarme, le había atizado el cornezuelo cuatro veces... ¡cuatro!, y, en fin, seamos claros, compañero: la primera por mi culpa, porque vino a consultarme, leí yo aquí, y hallé: «Si retarda el parto la atonía de la matriz, masaje y cornezuelo»... ¡Una atrocidad, lo reconozco, según las consecuencias! [...] Agotada por los inútiles esfuerzos, yacía de espaldas en la cama, cubierta de sudor, y con un brazo de la criatura, hinchadísimo, en completa procidencia. Seguía el terrible tetanismo que hubo de causarla el cornezuelo, y parecía imposible pensar en más que una operación desesperada... sacándola a pedazos aquel hijo, ya sin vida... (pág. 207-208).

El cornezuelo (*Secale cornutum*) es el micelio condensado y maduro de un hongo en forma de clavo conocido como *Claviceps purpurea*. Es uno de los hongos más famosos de la historia de la farmacología junto al *Penicillium notatum* (Raviña, 2008). El nombre de ergot, con el que conoce a sus derivados, proviene del francés *ergot de seigle* (espolón del centeno). Durante la Edad Media, la intoxicación por pan de centeno contaminado con el hongo supuso una auténtica plaga y causó numerosas muertes. El ergotismo, como se llama la intoxicación, se manifestaba con gangrena de las extremidades, abortos y convulsiones. No se conoció la causa hasta el siglo XVII, lo que permitió que solo se produjeran casos esporádicos a partir de entonces, pero todavía en 1951 una intoxicación en Francia afectó a 200 personas (Sneader, 1996).

La propiedad del cornezuelo para estimular el útero fue reconocida pronto y ya en el siglo XVI se utilizaba en Europa para reducir la duración del parto. En 1898, Stearns publicó el primer artículo sobre su empleo como oxitócico. Pocos años después, David Hosack, de la Universidad de Columbia, advertía en 1824 del riesgo de utilizarlo para acelerar el parto y que solo debía emplearse para controlar las hemorragias postparto. De ahí, la frase popular que “Con útero lleno, no des cornezuelo del centeno” (Raviña, 2008).

En la edad de oro de la química extractiva de productos naturales, el cornezuelo no fue una excepción. Así, Charles Tanret obtenía la ergotina en 1875, aunque estaba desprovista de actividad farmacológica. En 1905, Barger, Carr y Dale obtuvieron la ergotoxina, un complejo que ya muestra actividad adrenolítica, y tres años después aislaron también la histamina y la tiramina del cornezuelo. Por fin, en 1918 Arthur

Stoll consiguió aislar la ergotamina, el primer alcaloide de uso en obstetricia y medicina interna (Raviña, 2008). En los años siguientes, Dudley y Dale aislaron la ergometrina o ergobasina, un potente alcaloide muy activo por vía oral.

Hasta la llegada de los alcaloides puros, e incluso después, fue común el empleo de formulaciones que contenían alcaloides totales. El nombre de ergotina, que emplea Baroja, proviene del que tenían preparados comerciales como la Ergotine Yvon® o la Ergotine Bonjean®.

La miscelánea

El pesimismo schopenhaueriano de Baroja alcanza de forma plena a *El árbol de la ciencia* y su protagonista. Este no puede soportar la pérdida de su mujer tras un parto desgraciado y procede a quitarse la vida (Baroja, 1911):

Sobre la mesilla de noche se veía una copa y un frasco de aconitina cristalizada de Duquesnel. Andrés se había envenenado. Sin duda, la rapidez de la intoxicación no le produjo convulsiones ni vómitos. La muerte le había sobrevenido por parálisis inmediata del corazón (pág. 303).

La aconitina es una sustancia presente en las raíces del acónito (*Aconitum napellus*), conocida desde muy antiguo y extremadamente tóxica, que comparte fama de veneno vegetal con la cicuta. Fue descubierta por Geiger y Gesse en 1833 y cristalizada por Duquesnel en 1872. Actúa sobre los canales de sodio, por lo que se había utilizado como antiarrítmico y en la neuralgia del trigémino. Las manifestaciones iniciales de la intoxicación son las náuseas y los vómitos, a los que siguen la insuficiencia respiratoria y, finalmente, la parada cardíaca. Baroja debía tener un buen conocimiento de su farmacología ya que detalla la ausencia de algunos efectos y la causa final de la muerte.

Las dos novelas también recogen la utilización de algunos remedios más populares, que se emplean poco en la actualidad y en el entorno de la medicina natural (Trigo, 1912):

Sin embargo, tío Potes, el barbero, y otros vecinos guardaban provisiones de todos los remedios usuales: purgas, vomitivos, calmantes, quinina, malvavisco... (pág. 14).

El malvavisco se obtiene de la *Althaea officinales*. Se ha utilizado desde antiguo como planta medicinal en

la medicina popular por sus propiedades protectoras y reparadoras de las mucosas, por lo que se ha empleado ampliamente en los procesos inflamatorios respiratorios y digestivos.

En el caso del porquero con problemas de oído ya comentado, Esteban también utiliza el aceite de almendras dulces, un remedio popular, para el tratamiento de afecciones cutáneas, por su capacidad hidratante y suavizante (Trigo, 1912):

Le cambió el calmante de láudano y aceite de almendras dulces por otro de cocaína, y se marchó (pág. 98).

También *El médico rural* muestra que el empleo de tratamientos placebos seguidos de toda la parafernalia posible en el proceso diagnóstico no era un tema ajeno para los practicantes de la medicina de la Restauración (Trigo, 1912):

Cerró la ventana; encendió la lámpara del oftalmoscopio; miró con lentes; le metió en la boca al viejo un espéculo vaginal; hizo funcionar una maquinilla eléctrica..., justamente porque había que deslumbrar con una suerte de magia negra a estos desdichados por quienes nada podía hacer... y lo de siempre... ¡yoduro de potasio! (p. 224).

La razón de la prescripción no era naturalmente el tratamiento del hipotiroidismo, ya que el yoduro de potasio se empleaba desde inicios de siglo para el tratamiento de múltiples enfermedades, como la sífilis, el lupus vulgar o la psoriasis. Aún hoy algunos dermatólogos lo emplean para el tratamiento de algunas dermatosis inflamatorias (Sterling y Heymann, 2000).

Finalmente, aparecen algunos medicamentos bien conocidos en el siglo XXI. Así, en *El médico rural*, Esteban ilustra de la forma siguiente la ignorancia de un colega (Trigo, 1912):

Sin embargo, en la conversación acerca de la enferma no tardó en advertir que el colega, vestido hoy de botas, polainas y elegante traje campesino, como un rey en trance de cazar, soltaba enormes disparates, aludía a la mama como una glándula de <<estructura tubulosa>>, no arracimada; le llamaba tejido cedula al tejido celular, y confundía con la trinitrina y la eserina (pág. 166).

La trinitrina es el nombre que se utilizaba en tiempos de Trigo para referirse a la nitroglicerina. El origen del término tiene su interés. Tras descubrir que el nitrito de amilo aliviaba el dolor anginoso, William Murrell probó con la nitroglicerina en el tratamiento de la angina de pecho. Esta había sido descubierta por Ascanio Sobrero en 1847. Murrell empezó tratando a sus pacientes con dosis pequeñas y diluidas de nitroglicerina y la eficacia fue tal que, tras su publicación en 1879 (Murrell, 1879), se adoptó este tratamiento de forma amplia. Curiosamente, Alfred Nobel recibió nitroglicerina para su cardiopatía poco antes de morir y le escribió a un amigo: “¿No es una ironía que me hayan prescrito que tome nitroglicerina? La llaman trinitrina para no asustar al farmacéutico y al público.” Por la misma razón, los médicos prefirieron llamarla trinitrato de glicerilo (Sneader, 1996). Aún es un remedio eficaz para la indicación primigenia.

La eserina o fisostigmina es el conocido principio activo de la planta *Physostigma venenosum* o haba del Calabar, utilizada por las tribus del África occidental tropical en los juicios de brujería. La semilla fue llevada a Inglaterra por un oficial médico destinado en Calabar. En 1864 fue aislada por Jobst y Hesse y se la llamó fisostigmina; el primer uso terapéutico fue el tratamiento del glaucoma, iniciado en 1877. Desconocemos en qué otra indicación pudiera haberse utilizado en los años de Trigo.

Conclusiones

En los últimos años ha ido tomando fuerza la idea de que las obras literarias pueden colaborar de forma notable a la formación médica, pero también a la práctica a través del empleo de la escrituroterapia y de la biblioterapia como tratamientos coadyuvantes de numerosas enfermedades. Sin embargo, el análisis de estas obras no ha tenido en cuenta otros aspectos como el conocimiento del empleo de los fármacos en épocas pasadas, tanto aquellos ya abandonados como los que aún se utilizan. Más allá del placer de la lectura y del conocimiento, las obras literarias pueden ayudar a comprender cómo era el conocimiento y las creencias sobre los fármacos y cómo se produjo su introducción en la práctica médica. En este sentido, la lectura de algunas obras de Trigo y Baroja, dos médicos que acabaron dedicándose a la literatura, ayuda a comprender cómo se introdujeron los primeros medicamentos modernos, ya fuera a partir de la química extractiva de principios naturales como de las aportaciones de la naciente industria farmacéutica. No podemos olvidar la instructiva frase del filósofo danés Soren Kierkegaard: “La vida solo puede comprenderse mirando hacia atrás, pero debe vivirse mirando hacia adelante”.

Bibliografía

1. Anónimo. Memorándum terapéutico y farmacológico. Los avisos sanitarios; 10 de junio de 1889, pp. 165-250.
2. Antunovic FA, Fernández CA, Aranda EE, Ale VS, Marecos C. La solución de Dakin-Carrel. *Flebología Linfología*, 2013; 8:1230-1235.
3. Baroja P. El árbol de la ciencia. Renacimiento, Madrid, 1911. Se ha consultado la edición de Caro Raggio/Cátedra, Madrid, 1985.
4. Bossu A. Acetato de amoníaco. En: *Novísimo tratado de medicina para uso de los médicos prácticos... traducido al castellano... por Don Antonio Sánchez de Bustamante*. Imprenta de Don Alejandro Gómez Fuentesnebro, Madrid, 1847. p. 485.
5. Brunton LL. Agents affecting gastrointestinal water flux and motility; emesis and antiemetics; bile acids and pancreatic enzymes. En: Hardman JG, Limbird LE (eds.)
6. Goodman & Gilman's *The pharmacological basis of therapeutics*. 9ª ed. McGraw-Hill, Nueva York, 1996, pp. 917-936.
7. Cardona PJ. Robert Koch tenía razón. Hacia una nueva interpretación de la terapia con tuberculina. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2006; 24(6):385-391.
8. Galán García MI. La medicina en la novela de escritores médicos españoles (1882-1913). Tesis doctoral. Madrid: Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, 1993, pp. 92-93.
9. Guibourt. Amoníaco (acetato de). En: *Diccionario de medicina y de cirugía prácticas... traducido al español por Don Felipe Losada Somoza*. Vol. 2. Imprenta del Colegio de Sordo-Mudos, Madrid, 1839, pp. 256-257.
10. Hatín J. Curso completo de partos y de enfermedades de mugeres y de niños. Vol. 2. Imprenta de los hijos de Doña Catalina Piñuela, Madrid, 1836.
11. Kennedy SK, Longnecker D. History and principles of anesthesiology. En: Hardman JG, Limbird LE (eds). Goodman & Gilman's *The pharmacological basis of therapeutics*. 9ª ed. McGraw-Hill, Nueva York, 1996, pp. 295-306.
12. Lee MR. Ipecacanha: the South American vomiting root. *J R Coll Physicians Edinb*, 2008; 38:355-360.
13. Lister J. On the antiseptic principle in the practice of surgery. *Lancet*, 1867; 90(2299):353-356.
14. Murrell W. Nitroglycerin as a remedy for angina pectoris. *Lancet*, 1879; 1:80-81.
15. Navarra JO. Memoria acerca de las utilidades de la segunda vacunación. Imprenta de la prosperidad, Barcelona, 1841.
16. Pitt D, Aubain JM. Joseph Lister: father of the modern surgery. *Can J Surg*. 2012;55(5):E8-E9.
17. Rashid N. Medically unexplained myopathy due to ipecac abuse. *Psychosomatics*, 2006;47(2):167-169.
18. Ratier F. Amoníaco (acetato de) (terapéutica). En: *Diccionario de medicina y de cirugía prácticas... traducido al español por Don Felipe Losada Somoza... Vol. 2*. Imprenta del Colegio de Sordo-Mudos, Madrid, 1839, pp. 257-261.
19. Raviña E. Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos. Vol. 1. Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, 2008.
20. Roche LC, Sanson LJ. De la dismenorrea. En: *Nuevos elementos de patología médico-quirúrgica, ó compendio teórico y práctico de medicina y cirugía*. Traducida al castellano y aumentada con notas por D. Mariano Delgras. Segunda Edición. Vol. 2. Imprenta que fue de Fuentesnebro, Madrid, 1832.
21. Rodríguez y Abaytua N. La medicación hipodérmica de éter sulfúrico en el tratamiento de la adinamia. Imprenta y librería de Nicolás Moya, Madrid, 1885.
22. Sneader W. *Drug prototypes and their exploitation*. John Wiley & Sons, Chichester, 1996.
23. Sterling, JB, Heymann WR. Potassium iodide in dermatology: A 19th century drug for the 21st century-uses, pharmacology, adverse effects, and contraindications. *J Am Acad Dermatol*, 2000; 43:691-697.
24. Trigo F. El médico rural. Renacimiento, Madrid, 1912. Se ha consultado la edición de Ediciones Turner, Madrid, 1974.
25. Vale JA, Meredith TJ, Proudfoot AT. Syrup of ipecacuanha: is it really useful? *BMJ*, 1986; 293:1321-1322.

Nuevas normas para los autores (actualizados en marzo de 2020)

Perfil y objetivos

La revista "Actualidad en Farmacología y Terapéutica" (AFT) se creó en 2002. Es el órgano portavoz de la Sociedad Española de Farmacología (SEF). Se edita conjuntamente por la SEF y por el Instituto Fundación Teófilo Hernando de la Universidad Autónoma de Madrid (IFTH). Se gestiona, edita y distribuye desde el IFTH, y sus costes de edición se cubren a partes iguales por la Fundación Española de Farmacología (FEF) y por la Fundación Teófilo Hernando.

AFT es una revista de formación continuada, dirigida a todos los profesionales sanitarios relacionados con el uso de medicamentos para prevenir y tratar las enfermedades humanas. Se trata, pues, de una revista de actualización farmacoterápica, cuyos rigurosos contenidos se elaboran a partir de fuentes bibliográficas internacionales de calidad contrastada. Se edita en lengua española y tiene como diana fundamental, pero no exclusiva, a los profesionales sanitarios de España y Latinoamérica. A partir de 2020, los artículos de farmacoterapia incorporan también un resumen en inglés.

Tipos de colaboraciones

La mayoría de los artículos que se publican en AFT se elaboran por los miembros de su Consejo de Redacción y sus colaboradores. Sin embargo, también se considerarán las colaboraciones que lleguen a la Redacción de forma espontánea. Las secciones de AFT y sus objetivos, son como sigue:

1. Editorial del presidente de la SEF (1.500 palabras). Incluye comentarios de la sociedad y sus actividades, u otros aspectos farmacoterápicos que considere oportuno destacar.
2. Editorial del director de AFT (1.500 palabras). Temas relacionados con el medicamento, la ciencia farmacológica, la educación continuada, y la cultura relacionada con los fármacos.
3. Editorial invitado (1.500 palabras). Comentario de personalidades relacionadas con el medicamento (Sanidad, Industria Farmacéutica, fundaciones, sociedades científicas).
4. Revisión de farmacoterapia (10.000 palabras, excluyendo tablas, figuras y bibliografía). Actualiza-

ción de un tema frontera relacionado con la I+D+i del medicamento, con un medicamento recientemente comercializado o con el tratamiento de una determinada enfermedad.

5. Casos farmacoterápicos (1.500 palabras). Comentario de casos clínicos reales con orientación farmacológico-terapéutica.
6. Cultura y fármacos. En esta sección se recogen artículos sobre aspectos culturales o históricos relacionados con un determinado fármaco o con un científico de renombre. También se comenta el uso inapropiado de anglicismos y términos relacionados con los fármacos, si como comentarios sobre novedades editoriales relacionadas con la farmacología y la terapéutica (textos, monografías). La sección de "Poesía y medicina" también incluida aquí.
7. La SEF informa. Esta sección incluye Noticias de la SEF, congresos, simposios, premios y otras actividades.

Redacción de las colaboraciones

Los tipos de colaboraciones son muy variados. Por ello, se describen aquí unas normas generales válidas para todas y, posteriormente, se describirán unas normas más específicas para los artículos de más extensión. Las normas de estilo general son las siguientes:

- 1ª Redacción en forma clara y concisa.
- 2º Utilizar solo los nombres genéricos de los fármacos, aceptados internacionalmente, en minúscula ("La adrenalina" y no "La Adrenalina").
- 3º Recurrir al artículo que precede al fármaco ("La adrenalina eleva la frecuencia cardiaca". Es incorrecto escribir "Adrenalina eleva la frecuencia cardiaca"; en este caso se hace una defectuosa traducción del inglés: "Adrenaline augments the cardiac frequency", en inglés no hay artículo, en español sí).
- 4ª Poner el título de cada artículo en letras mayúsculas.
- 5º Autores y filiación. Escribir nombre de cada autor, seguido de su apellido o apellidos, y el centro de trabajo de cada uno, debajo del título de cada colaboración.

Para los **artículos originales** de Revisiones de Farmacoterapia y otros artículos más extensos, se seguirán las normas siguientes (además de las anteriores):

- Los artículos monográficos sobre un fármaco tratarán todos los aspectos relacionados con el mismo: grupo farmacológico, estructura química, mecanismo de acción, farmacocinética, eficacia (sustentada en ensayos clínicos irreprochables), y efectos adversos e indicaciones.
- Los artículos con referencias al tratamiento de enfermedades concretas, harán énfasis en el tratamiento farmacológico, farmacocinético y pautas terapéuticas. Las referencias a la descripción de la enfermedad y a su diagnóstico deben ser mínimas (una página inicial, a lo sumo); el protagonista debe ser el medicamento y las alusiones a la enfermedad deben ser las mínimas para poder razonar las distintas opciones terapéuticas, y los ensayos clínicos que las sustenten.
- La extensión de los artículos será de 10.000 palabras y no más de 5 figuras o tablas.
- **Portada:** Contendrá el título del trabajo en letras mayúsculas, el nombre de cada autor seguido del o de los apellidos; departamento, servicio y centro en el que se ha realizado.
- **Presentación:** Consistirá en una corta frase de no más de ocho líneas mecanografiadas, distinta del resumen, que resaltará el interés del trabajo e inducirá a su lectura. Se escribirá en hoja aparte.
- **Resumen:** Se iniciará su redacción en hoja aparte y su extensión no será superior a las 200 palabras. Esta página debe ir al principio. El resumen se redactará en español e inglés.
- **Texto:** El texto del trabajo debe iniciarse en hoja aparte y redactarse siguiendo una secuencia lógica en hojas consecutivas. Se organizará con epígrafes y subtítulos que faciliten su lectura.
- **Bibliografía:** Se citará en el texto mediante el primer apellido y año de publicación (en paréntesis); por ejemplo, (Alonso et al., 1961). En la relación bibliográfica, que se ubicará al final del texto principal, las referencias aparecerán, por orden alfabético. Las citas bibliográficas deben seleccionarse escrupulosamente sin que la necesaria limitación (por razones de espacio) merme la calidad y el rigor científico de los trabajos.
- **Las referencias de artículos y revistas seguirán el estilo Vancouver e incluirán:** apellidos e inicial del nombre/s del autor o autores en su totalidad, título, publicación (con abreviaturas), año, volumen, primera y última página. Ejemplo:

Baron, EJ, Gates, JW. Primary plate identification of group A beta-hemolytic streptococci utilizing a two-disk technique. J. Clin Microbiol, 1979; 10: 80-84.

- **Las referencias de libros incluirán:** apellidos e inicial del nombre/s del autor o autores en su totalidad, título, editor/es la (si lo hay), editorial, lugar y año de publicación y páginas. Ejemplo:

Sabath, LD, Masten, JM. Análisis de los agentes antimicrobianos. En: Lennett, E. H, Spaulding, EH, Truant J. (ed.): Manual de Microbiología Clínica. Salvat, Barcelona, 1981, pp. 437-440.

- **Frases para entresacar:** En otra hoja aparte se reseñarán cinco frases entresacadas del texto, que resalten los aspectos más relevantes del mismo.
- **Iconografía:** Las tablas, figuras, cuadros, gráficas, esquemas, diagramas, fotografías, etc., deben numerarse con números ordinales, utilizando, tanto en el texto como en su título, la palabra completa "sin abreviaturas" (V.G.: tabla 1, figura 3). Las tablas, en formato Word, llevarán su título (a continuación del número correspondiente) en su parte superior. Las figuras, cuadros, gráficas, esquemas, diagramas y fotografías portarán su título, a continuación del número correspondiente en su parte inferior. Cada uno de estos materiales iconográficos se remitirá en formato digital (jpeg, tiff, eps), separados del artículo, en un archivo de imagen con una resolución de 300 ppp (puntos por pulgadas).
- **Nota importante:** no pegar las imágenes en un documento de Word, puesto que reduce notablemente su calidad. Enviar siempre en los formatos anteriormente especificados.

Remisión de las colaboraciones

Los trabajos deben ser inéditos y no estar en fase de publicación, o haberse publicado, en ninguna otra revista. La carta y el Ms. debe enviarse por correo electrónico en la que se especifique que el trabajo es original y no se ha publicado en otra revista.

Redacción

Actualidad en Farmacología y Terapéutica
Instituto Fundación Teófilo Hernando
Parque Científico de Madrid
Campus de Cantoblanco, UAM, Madrid
c.e: maria.fagoaga@ifth.es

La secretaria del IFTH, doña María Fagoaga, acusará recibo de la colaboración y el Redactor Jefe prof. Luis Gandía, gestionará la evaluación del manuscrito y su eventual aceptación.

XL

National Meeting
of the Spanish
Society of
Pharmacology

Madrid, 8-10 october 2021

