

*actualidad en*  
**farmacología**  
**y terapéutica**

**aft**

VOL.18 Nº3  
REVISTA  
TRIMESTRAL

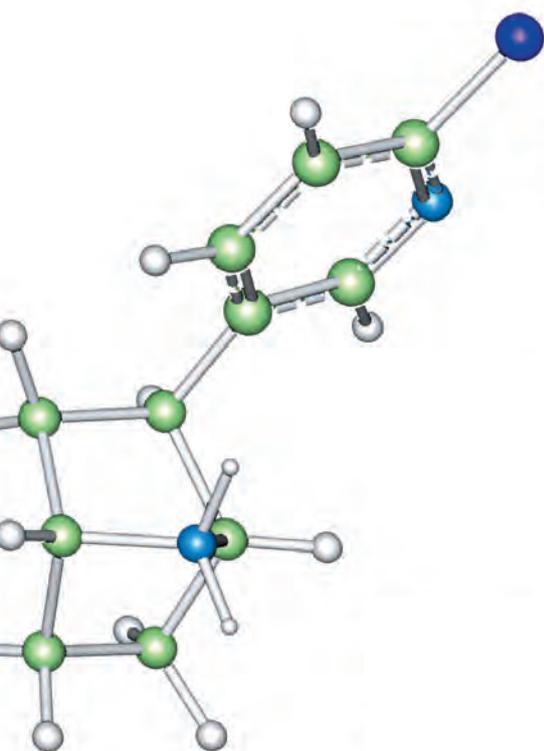
ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

**Moduladores del termorreceptor TRPV1  
desactivables metabólicamente en la farmacología**



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](http://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](mailto:info@ifth.es)

**I F** TEÓFILO HERNANDO

actualidad en  
**farmacología  
y terapéutica**

**aft**  
VOL. 18 Nº3  
REVISTA  
TRIMESTRAL

ORGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

**Moduladores del termorreceptor TRPV1  
desactivables metabólicamente en la farmacología**



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA  
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

INSTITUTO FUNDACIÓN  
**TEÓFILO HERNANDO**  
I+D del Medicamento / Drug Discovery



Sociedad Española  
de Farmacología

*fundación*  
Española de Farmacología

**FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA**

Sociedad Española de Farmacología  
Dpto. Farmacología. Pabellón III, 1ª Pl.  
Facultad de Medicina. UCM  
Avda. Complutense, s/n  
28040 - Madrid  
Telf. +34 647 987 722  
correo-e: [socesar@socesar.com](mailto:socesfar@socesar.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](mailto:ifh@uam.es)  
<http://www.ifth.es>

actualidad en  
**farmacología  
y terapéutica**

**CONSEJO DE REDACCIÓN**

**DIRECTOR**  
Antonio García García  
Universidad Autónoma de Madrid  
c.e. [agg@uam.es](mailto:agg@uam.es)

**REDACTOR JEFE**  
Luis Gandía Juan  
Universidad Autónoma de Madrid  
c.e. [luis.gandia@uam.es](mailto:luis.gandia@uam.es)

**VOCALES**  
Valentín Ceña Callejo  
Universidad Castilla La Mancha  
c.e. [valentin.cena@gmail.com](mailto:valentin.cena@gmail.com)  
José Brea  
Universidad de Santiago de Compostela  
c.e. [pepo.brea@usc.es](mailto:pepo.brea@usc.es)

Julio Cortijo Gimeno  
Universidad de Valencia  
c.e. [julio.cortijo@uv.es](mailto:julio.cortijo@uv.es)

Rosario Jiménez Monleón  
Universidad de Granada  
c.e. [rjmonleon@ugr.es](mailto:rjmonleon@ugr.es)

Francisco Sala Merchán  
Universidad Miguel Hernández  
c.e. [fsala@umh.es](mailto:fsala@umh.es)

**DISEÑO Y PUBLICIDAD**  
Arturo García de Diego  
c.e. [arturo.garcia@ifth.es](mailto:arturo.garcia@ifth.es)

**SECRETARÍA**  
María Fagoaga Torija  
c.e. [maria.fagoaga@ifth.es](mailto:maria.fagoaga@ifth.es)

**DIFUSIÓN**  
Estrella García de Diego  
c.e. [estrella.garcia@ifth.es](mailto:estrella.garcia@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<sup>ra</sup> José Cieza Nava  
**Patronos:**  
Francisco Abad Santos  
José María Arnaiz Poza  
Jesús Frías Iniesta  
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](http://www.ifth.es) y en la web de la Sociedad Española de Farmacología (SEF) [www.socesfar.com](http://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

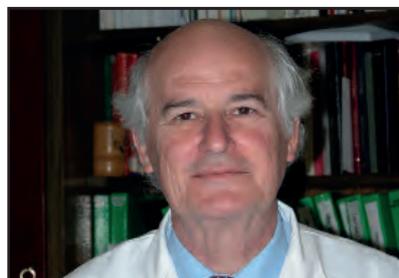
aft

VOL.18 Nº3  
REVISTA  
TRIMESTRAL

ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA



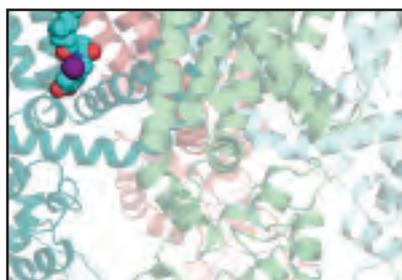
153



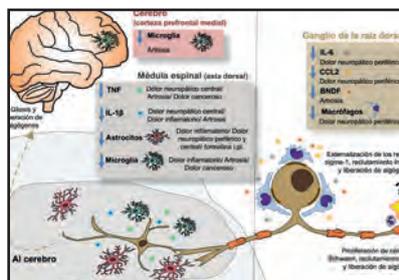
157



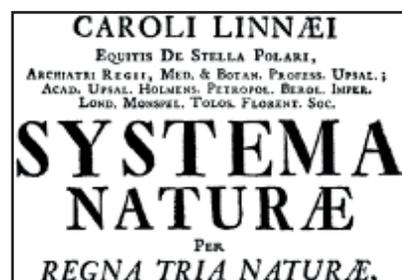
160



162



173



187

**162. Moduladores del termorreceptor TRPV1 desactivables metabólicamente en la farmacología del prurito**



# Vol 18 N°3

# Índice

## Septiembre 2020

### 153. EDITORIAL DEL PRESIDENTE

La ciencia como elemento de progreso

### 157. EDITORIAL DEL DIRECTOR

Diabólico PowerPoint

### 160. EDITORIAL INVITADO

Una sola Salud, ¿una sola Farmacología?

### 162. INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL

162. Moduladores del termorreceptor TRPV1 desactivables metabólicamente en la farmacología del prurito

173. El receptor sigma-1: una diana farmacológica que modula las interacciones neuroinmunitarias y neurogliales durante el dolor crónico

### 187. CULTURA Y FÁRMACOS

187. Historiofarmacoetimología de la hirudina

195. Medicina y literatura

197. "Call" bianual

198. Acrónimos

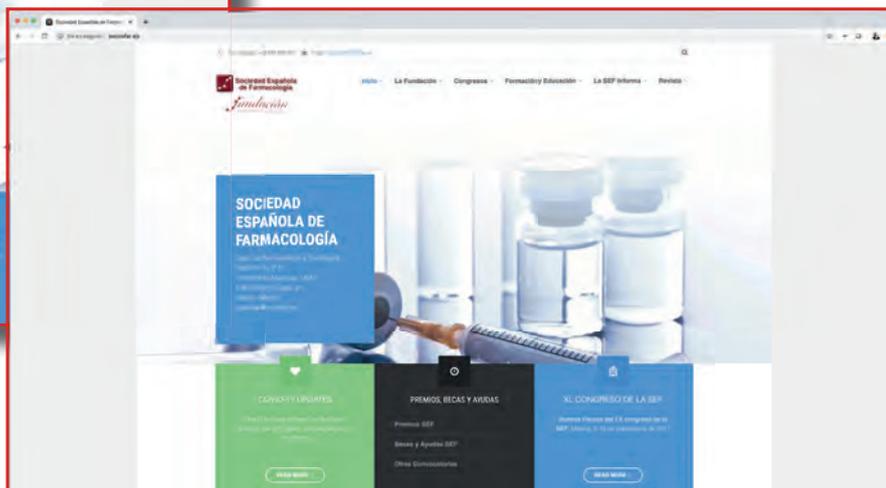
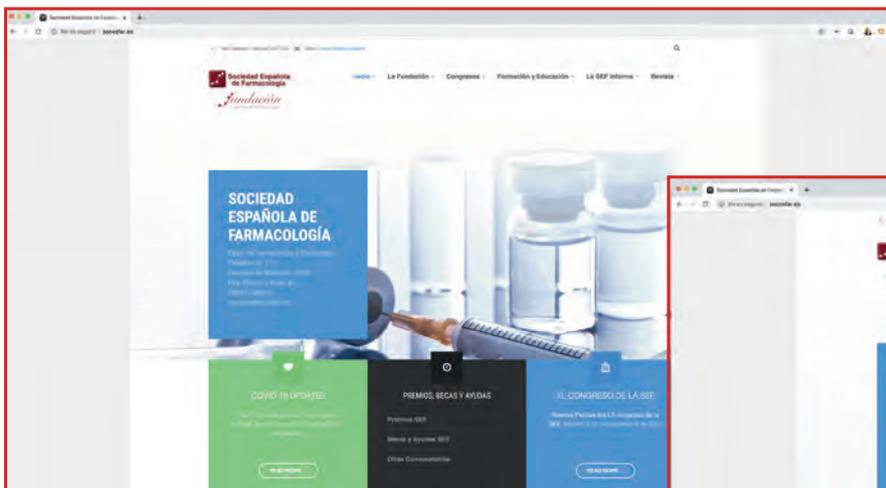
### 199. NUEVAS NORMAS PARA LOS AUTORES

**Descárguese en formato electrónico la revista**



# *actualidad en farmacología y terapéutica*

**Puede realizar la descarga desde las direcciones web [www.socesfar.com](http://www.socesfar.com) y [www.ifth.es](http://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 elemento de progreso

**Tras un avance bastante lento del progreso de la humanidad desde el Renacimiento hasta casi la mitad del siglo XIX, los progresos que ha experimentado la humanidad en todos los aspectos en el último siglo han sido espectaculares. De hecho, es muy probable que si se pudiera trasplantar una persona que hubiera vivido a comienzos del siglo XVII al año 1.800 no habría encontrado grandes diferencias en la forma de vida y se podría haber adaptado relativamente bien a los modos y costumbres que imperaban en esos años.**

En cambio, una persona nacida en la primera mitad del siglo XIX que apareciera súbitamente en el año 2020 se encontraría con una sociedad que no sería capaz de reconocer y con una serie de adelantos tecnológicos que ahora son de uso cotidiano y que sería incapaz de utilizar. Esto es algo similar a lo que, probablemente, nos ocurriera también a nosotros si fuéramos trasladados súbitamente a un futuro próximo, digamos al año 2200.

El indudable avance en todos los parámetros que miden el bienestar de la sociedad que incluyen algunas variables como son la expectativa de vida, grado de alfabetización, acceso a fuentes de alimentación y agua potable, capacidad de progresión social, renta per cápita y nivel de pobreza y además de otros más subjetivos como los recogidos en el Índice Global de Felicidad elaborado por las Naciones Unidas está muy relacionado con el papel preponderante que han jugado los descubrimientos científicos en muchas áreas y su traslación al sistema productivo de los diversos países. Algunos de los descubrimientos que han supuesto verdaderas revoluciones científicas en la forma de entender el mundo y que

han tenido una clara repercusión en la vida cotidiana de las personas incluyen el descubrimiento de la máquina de vapor por James Watt, lo que llevó al inicio de la Revolución Industrial, la teoría de la relatividad de Einstein y, como una consecuencia de la misma la mecánica cuántica, y el descubrimiento de la estructura de la doble hélice del ADN por Watson y Crick.

Es muy evidente que la ciencia ha jugado siempre un papel preponderante tanto en el progreso de la humanidad como en la generación de riqueza que va asociada a dicho progreso. El avance científico está plenamente asociado al seguimiento del método científico. Los historiadores de la ciencia y los filósofos han establecido diversas teorías por las que se producen avances científicos. No voy a entrar en ellas puesto que discutir las sobrepasaría ampliamente la extensión de este editorial y quedaría fuera del objetivo del mismo. En el caso de la biomedicina hay una distinción inicial entre lo que se considera investigación básica e investigación clínica. Dicha distinción se refiere solamente al objeto de estudio: estructuras moleculares, células en cultivo o animales en el

La ciencia ha jugado un papel clave en el progreso de la humanidad y en la generación de riqueza

caso de la investigación básica y estudios en poblaciones de pacientes en el caso de la investigación clínica. La verdadera distinción dentro de la investigación en general y en la investigación biomédica en particular es mucho más simple, independientemente del objeto de estudio: buena investigación y mala investigación. ¿Qué es lo que diferencia la buena de la mala investigación biomédica? Simplemente, la aplicación rigurosa del método científico.

En la investigación biomédica básica, independientemente de utilizar métodos inductivos o deductivos, se parte de una o varias preguntas científicas que llevan a la elaboración de una o varias hipótesis que deben ser formuladas de tal manera que se puedan demostrar o falsar, tal como indica Karl Popper, si no son correctas. Dichas hipótesis deben tener un aspecto teleológico, es decir, asumir que en los seres vivos cualquier proteína, estructura o mecanismo, está ahí por algo y cumple una función. Adicionalmente, los datos experimentales obtenidos utilizando correctamente la metodología adecuada deben validar o rechazar las hipótesis planteadas.

El método utilizado en la investigación clínica se basa en los ensayos clínicos que tienen su propia metodología que incluye varias fases que exploran diferentes aspectos de la seguridad, eficiencia y dosificación de los fármacos incluidos en los diversos protocolos terapéuticos. El objetivo final consiste en determinar si tras una serie de premisas que incluyen, entre otras, una adecuada selección de los criterios de inclusión de los pacientes, una aleatorización adecuada de los mismos y el establecimiento de unos parámetros finales tanto primarios como secundarios (*end-points*) que son perfectamente evaluables y que indican la eficacia de los nuevos tratamientos en la terapéutica de la enfermedad objeto de estudio. El poder aplicar los conocimientos adquiridos durante el proceso de investigación básica a la terapéutica de una patología y, por tanto, poder modificar el curso de una enfermedad, a través de las pruebas proporcionadas por un ensayo clínico,

es uno de los grandes objetivos de la investigación biomédica básica.

En la aplicación del método científico hay un elemento importante que es el componente ético. La ética, entendida como parte de la moral, se refiere, en los ensayos clínicos, a la necesidad de que el paciente esté plenamente informado sobre en que consiste su participación en el ensayo clínico y cuales son los posibles riesgos en el mismo con el objeto de que firme un consentimiento informado que es un elemento fundamental para la inclusión de un paciente en cualquier ensayo clínico. Afortunadamente, no se volverán a repetir hechos como los ocurridos antes de la Segunda Guerra Mundial donde en algunas prisiones de Estados Unidos se inoculó sífilis a convictos sin informarles de lo que se estaban haciendo con el objeto de estudiar posibles terapias para la enfermedad o el experimento de Tuskegee que tuvo lugar entre 1932 y 1972 y que siguió a casi 400 varones negros, aparceros en diferentes plantaciones, infectados con sífilis sin informarles de la enfermedad que padecían y negándoles el acceso a la penicilina una vez que se estableció que el antibiótico era muy eficaz para tratar la enfermedad. Cuando este hecho salió a la luz pública, aparte del escándalo que supuso, se generó una estricta normativa regulatoria de la experimentación en la que participen seres humanos.

Aparte de esta ética moral hay una ética científica que, básicamente, consiste en que no hay atajos en la aplicación del método científico. Los resultados experimentales son los que son y lo que hay que hacer es interpretarlos a la luz de las hipótesis que se manejan y si no se pueden explicar con ellas, hay que buscar otras hipótesis nuevas. Ha ocurrido varias veces que algunos investigadores han falseado o maquillado datos forzándolos para hallar conclusiones que se ajustaran a sus hipótesis y, por tanto, faltando a las más elementales normas de la ética científica. Esto suele tener como causa el aspirar a una mejora en su carrera profesional y/o a un beneficio económico indudable. Un aspecto a considerar

La correcta aplicación del método científico es la base del progreso de la ciencia

La ética en la búsqueda del conocimiento es un valor fundamental para los científicos

especialmente es la importancia de la ética científica en el caso de los ensayos clínicos. Actualmente, debido a la pandemia causada por el coronavirus COVID-19 ha comenzado una carrera altamente competitiva para el desarrollo de una vacuna que, aparte de tener un efecto beneficioso para la salud pública en términos de ayudar a finalizar con la pandemia, supone una enorme tarta económica para la empresa que consiga generar antes la vacuna ya que el escenario actual de COVID-19 recoge la vacunación masiva de miles de millones de personas. En este escenario, es mucho más necesario adherirse estrictamente al método científico y a las normas éticas y de bioseguridad en el desarrollo de este tipo de compuestos, especialmente porque líderes políticos de varios países bien por un desconocimiento profundo del proceso temporal que conlleva la generación de una vacuna eficaz o por cálculos de marketing político están prometiendo la disponibilidad de la vacuna bien para finales de este año o comienzos del que viene, plazos que, teniendo en cuenta experiencias previas (tras 35 años, aún no hay vacuna para el VIH), parecen bastante cortos.

La ciencia ha contribuido fundamentalmente al progreso y al desarrollo de la humanidad y dentro de ella, la investigación en biomedicina ha contribuido a incrementar la expectativa de vida y a curar un gran número de enfermedades que, hace algunos años, se consideraban mortales. Para poder generar esa riqueza y bienestar, la ciencia necesita una inversión continuada. Sería deseable que, a pesar de la crisis económica que se avecina, nuestro país no cometiera el mismo error que en la anterior crisis de 2007 donde, a diferencia de los países de nuestro entorno geográfico, se redujo marcadamente la inversión en I+D+i.

Valentín Ceña Callejo  
[valentin.cena@gmail.com](mailto: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

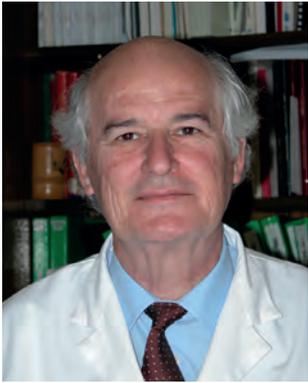
- Enviar al Secretario solicitud por escrito acompañada de un breve "curriculum vitae" o certificado acreditativo y avalada por dos Numerarios y/o de Honor. En caso de no contar con los mencionados avales, nosotros mismos te avalamos.
- Ser aceptado por la Junta Directiva.

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](mailto: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.

En palabras de Edward Tufte, “si el poder corrompe, el PowerPoint corrompe absolutamente”

## Diabólico PowerPoint

**En mi columna de la revista iSanidad he publicado recientemente un artículo que titulé “Lección magistral”. Antaño, este ampuloso nombre se daba a una lección que el opositor que optaba a una plaza docente, había preparado previamente, extraída a su antojo de su programa docente para una determinada asignatura, por ejemplo farmacología.**

Para ser profesor agregado de la Universidad de Valladolid, Facultad de Medicina (esta figura existía en los años de 1970) tuve que pasar por 5 ó 6 ejercicios, uno de los cuales era la lección magistral. Durante mi exposición de 1 hora tenía que demostrar mis dotes pedagógicas y presentar al tribunal de 5 catedráticos un hilado discurso, que lo basé en los mecanismos generales de acción de los antibióticos. Tiré de pizarra y diapositivas e hice todo lo posible por quedar bien.

La Lección conmemorativa en memoria del médico segoviano del Renacimiento Andrés Laguna, autor de una edición del Dioscórides llena de apuntes, aclaraciones y nuevas ideas farmacoterápicas, también se llama “Lección magistral” y a los ponentes que la imparten cada año, en el histórico y espectacular paraninfo de la Universidad de Alcalá de Henares, se les llama Maestros. La Lección se celebra cada año por Santo Tomás y la organizan conjuntamente la Fundación Lilly y la Universidad de Alcalá de Henares.

Don Fermín de Pas ostentaba el cargo de Magistral en la catedral de Vetusta,

un pecador cura que cuando subía al púlpito encendía a su audiencia con lo que se suponía era un sermón magistral, lleno de palabras. No necesitaba diapositivas pues el poder de la palabra, en sí misma, es infinito. El Magistral, junto con doña Ana Ozores, la Regenta, son los personajes centrales de la gran obra literaria del mismo nombre, que Leopoldo Alas Clarín, también con palabras magistrales retrata, el tumultuoso siglo XIX de Vetusta, actual Oviedo, y por ende, de la España de aquel nefasto periodo de nuestra historia. ¿Pero son magistrales las clases que hoy impartimos leyendo acriticamente decenas de imágenes de PowerPoint?

A propósito de mi artículo de iSanidad, Carlos Gancedo, profesor de investigación del CSIC, en el Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols”, ubicado en el Campus de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, me envió un sabroso comentario de Edward R. Tufte, profesor emérito de ciencia política, ciencia informática, estadística y diseño gráfico en la Universidad de Yale, EEUU. Lo publicó en la revista “Wired” (<http://archive.wired.com/wired/archive/11.09/>)

El PowerPoint  
ha barrido  
la pizarra  
radicalmente,  
uno de los  
mejores  
métodos  
docentes  
de todos los  
tiempos

[ppt2. html](#)). El título de este breve artículo es “PowerPoint is Evil” y me he permitido plagiarlo, con el debido crédito, para dar título a mi presente comentario.

Desde que se creara en 1984 y se adquiriera por Microsoft, el programa PowerPoint que no es más que un proyector de diapositivas, pero más ágil y rápido que los viejos proyectores, ha invadido todos los ámbitos de la comunicación, incluida la universidad, por supuesto. ¿Para qué molestarse en la utilización de la “obsoleta” pizarra y la tiza que mancha la mano y escribe lentamente, si con el PowerPoint podemos presentar el “Goodman y Gilman” entero, en miles de diapositivas, a lo largo de un curso académico? Es más cómodo, más rápido, una vez preparada no tenemos necesidad de volver a preparar la misma clase cada año ¿para qué?; llevamos en el bolsillo el diminuto “memolápiz” con cientos de diapositivas grabadas, elegimos la clase que nos toca y a leerlas a 100 o 200 alumnos. Leer diapositivas, 80, 100... en 1 hora. Cuanta más información y más diapositivas abigarradas, tanto mejor.

En noviembre de 2019 asistí a un atractivo simposio sobre señales celulares de calcio en Coimbra. En los 3-4 días que duró el simposio debí ver muchos cientos de diapositivas. Pero me impactó tanto la presentación de una competente científica que no consigo olvidarla. A una velocidad vertiginosa pasada cada pocos segundos una tras otra sus diapositivas, con varios gráficos en cada una de ellas o con tablas con decenas de números. Quería a toda costa, en los 20 minutos que duraba su presentación, mostrar a la audiencia los más mínimos detalles de su investigación de varios años. No me enteré de nada. Esto mismo ocurre en los Seminarios “Teófilo Hernando”, organizados conjuntamente por el Instituto Fundación Teófilo Hernando y el Departamento de Farmacología y Terapéutica, en Medicina de la UAM. Por este foro han pasado cientos de científicos de dentro y fuera de España; por tanto, he tenido la oportunidad de conocer el uso y abuso del PowerPoint por cada uno de nuestros invitados. Rarísima vez han recurrido a la pizarra;

en alguna ocasión, han presentado un limitado número de diapositivas que les servían de apoyo a su hilo argumental; y con mucha mayor frecuencia, los ponentes se limitaban a presentar abundantes datos, gráficas, tablas, complicados esquemas con flechitas para arriba, a la derecha, a la izquierda o para abajo, incomprensibles en el corto espacio de tiempo que la diapositiva permanece en la pantalla.

La típica clase teórica es hoy, casi siempre, una perorata de 55-60 minutos, con 60 y hasta 100 diapositivas que se leen, una tras otra, sin pestañear. Es la comodidad del PowerPoint que ha favorecido que muchos profesores acomodados que, diciendo lo mismo año tras año, se conviertan en meros transmisores de los saberes médicos. Son lectores de diapositivas que ni siquiera interpretan, pues solo disponen de unos segundos para cada imagen. No se detienen a hacer alguna reflexión personal sobre el tema tratado, plantear dudas y facilitar el desarrollo del pensamiento crítico, tan importante en la futura práctica profesional de los estudiantes.

En mi dilatada experiencia docente me ha parecido que una determinada clase fue magistral cuando, al terminarla, sentía que había atraído la atención de los alumnos y, por ello, me sentía satisfecho. Y la probabilidad de que eso aconteciera estaba relacionada con el grado de inquietud que tenía por hacerlo bien. En nuestro afán por adquirir y dominar la metodología docente podemos recurrir a alguno de los muchos libros escritos sobre el tema, o a cursos que organizan las facultades de pedagogía. Pero con ser interesantes, quizás no sean necesarios; basta aplicar el sentido común, tener el deseo de hacerlo bien y llegar al estudiante desde la experiencia, que solo se adquiere andando.

Resulta interesante el símil que hace Edward Tufte entre un fármaco y el PowerPoint. Se trata de un fármaco imaginario, ampliamente utilizado, que lo tomamos con la esperanza de que nos haga más bellos y atractivos. Sin embargo, resulta que el fármaco produce estupidez, nos hace malgastar nuestro tiempo y degrada

Leer  
decenas de  
diapositivas,  
sin  
comentarlas  
críticamente,  
es la clase  
“anodina” de  
hoy

la calidad y credibilidad de la capacidad de comunicarse. Obviamente, con este perfil el fármaco se retiraría del mercado en todo el mundo. Sin embargo, el PowerPoint se utiliza universalmente en todas las actividades de la vida, incluida la docencia. Lo que importa en las presentaciones es la estética y si hablamos de un fármaco aparece en la imagen un montón de comprimidos y cápsulas multicolores, el contenido es lo de menos; lo importante es deslumbrar a la audiencia con paisajes, montañas, lagos, bosques, monumentos, catedrales. Pero está claro que, si los datos que se presentan en esas “bonitas” diapositivas son irrelevantes o muy densos, de poco sirve el complemento estético de la presentación. Edward R. Tufte concluye (y yo con él) que el PowerPoint es una herramienta pedagógica útil que ha venido para quedarse. Sin embargo, se abusa de tal manera de él que, en vez de servir de complemento para una presentación, la ha sustituido diabólicamente. Para pensar.

Antonio García García  
[agg@uam.es](mailto:agg@uam.es)

# Una sola Salud, ¿una sola Farmacología?

**Antonio Rodríguez Artalejo**

Catedrático de Farmacología. Departamento de Farmacología y Toxicología. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid

---

**A partir de una experiencia profesional que ha transcurrido casi a partes iguales en varias Facultades de Medicina (Autónoma de Madrid, Lleida y Valladolid) y en una de Veterinaria (Complutense), me atrevo a tratar sobre las semejanzas y diferencias entre la farmacología humana y la farmacología veterinaria.**

---

Una sola Salud” supone una visión integradora de los múltiples determinantes de la salud pública que se ha traducido en un enfoque multidisciplinar y amplios espacios para la colaboración interprofesional...

El concepto de “Una sola Salud” (“One Health”) hace hincapié en la estrecha relación entre la salud humana, la salud de los animales y la “salud” del medio ambiente, hasta el punto de considerarlas un todo. Se trata de una noción muy arraigada en la profesión veterinaria, cuyo lema “hygia pecoris, salus populi” refleja la importancia para la salud humana del bienestar animal. “Una sola Salud” supone una visión integradora de los múltiples determinantes de la salud pública que se ha traducido en un enfoque multidisciplinar y amplios espacios para la colaboración interprofesional, como pueden ser los relacionados con las enfermedades zoonóticas, la resistencia a los antibióticos o la seguridad alimentaria. La colaboración interprofesional además de aumentar la tasa de éxito en la resolución de problemas complejos, unifica la visión de lo mismos. Por ello, he querido servirme del concepto “Una sola Salud” para introducir de forma quizás provocadora la pregunta, ¿Una sola Farmacología?

A primera vista podría considerarse que hay dos farmacologías distintas, la humana y la veterinaria, en razón de que el fin último de las mismas es el de

mejorar la salud de especies animales tan aparentemente lejanas entre sí como el *homo sapiens* y las principales especies de interés veterinario. En efecto, la diversidad de especies de las que se ocupa la veterinaria convierte a la farmacología veterinaria en una farmacología comparada, lo que la dota de una visión realmente amplia. Además, la farmacología veterinaria se ocupa de la utilización de los fármacos para la optimización de las producciones ganaderas y de evaluar los residuos de tratamientos farmacológicos en alimentos de origen animal y en el medio ambiente. Por su parte, la farmacología humana tiene una visión circunscrita a la especie humana, por lo que despierta mayor interés social, mueve muchos más recursos y, consiguientemente, avanza más rápido.

Pero para alcanzar su fin último, la farmacología humana y la veterinaria recurren a estrategias y transitan por caminos en buena medida comunes. Especialmente durante el proceso de descubrimiento y desarrollo inicial de los fármacos. Así, las dianas terapéuticas y los mecanismos de acción de los principios activos de un gran número

Para alcanzar su fin último, la farmacología humana y la veterinaria recurren a estrategias y transitan por caminos en buena medida comunes...

de los medicamentos de uso veterinario son los mismos que los de uso humano. No en vano las respuestas a las preguntas que los farmacólogos básicos se hacen resultan frecuentemente aplicables a una diversidad de especies animales. Sin embargo, las respuestas a las preguntas que los farmacólogos clínicos se hacen, sí que distinguen entre especies y, a veces, entre razas, que además pueden presentar patologías propias. Las enfermedades infecciosas son un buen ejemplo de ellas. Pero los métodos seguidos para responder a esas preguntas (análisis y simulación farmacocinética, ensayo clínico, farmacovigilancia, etc.) son comunes a la farmacología veterinaria y a la humana. Los caminos de la farmacología humana y de la farmacología veterinaria divergen cuando dan el salto desde las preparaciones *in vitro* y los modelos en animales de experimentación *in vivo* a las especies destinatarias de los medicamentos. Me gusta pensar que se apartan para ampliar el radio de acción y así extender el estudio de los fármacos a las especies animales y contextos más diversos.

La noción de dos farmacologías distintas se ve reforzada por la existencia de libros de "Farmacología Humana" y de "Farmacología Veterinaria", dirigidos a públicos distintos. La consulta frecuente de esos libros me ha llevado a comprobar que se trata de productos más parecidos de lo que sus compradores habituales pudieran creer. Al leerlos casi todo en ellos resulta familiar y, por eso mismo, se aprecia mucho lo que los diferencia.

Pero una cosa es la farmacología y otra los farmacólogos. Las personas tendemos a construir nuestra identidad a base de resaltar las diferencias con los otros. Es algo natural a nivel personal y también profesional, donde establecer diferencias es útil porque ayuda a configurar intereses particulares y delimitar competencias exclusivas. En la identidad de los farmacólogos se entremezclan elementos subjetivos y objetivos, relacionados con la etapa formativa, que incluye de modo fundamental la profesión de cada uno,

y el ejercicio profesional, que puede desarrollarse en ámbitos muy diversos. Ese cúmulo de vivencias condiciona la forma de entender la farmacología y frecuentemente acentúa las particularidades de la vertiente que cada cual cultiva.

La misión de la Sociedad Española de Farmacología (SEF) es la de promover la ciencia que le da nombre. La visión de la SEF es la de ser punto de encuentro de los farmacólogos. De todos los farmacólogos y de cada uno con su circunstancia. Y para ello disponemos de esta revista y de los congresos anuales de la Sociedad. Ambos ámbitos son idóneos para trasladar los variados puntos de vista de los farmacólogos sobre nuestra ciencia y hacerlo al margen de intereses laborales y profesionales que tratan de amoldar lo que se mira a la mirada del observador. Ojalá que desde miradores inevitablemente distintos seamos capaces de reconocer un mismo paisaje.

# Moduladores del termorreceptor TRPV1 desactivables metabólicamente en la farmacología del prurito

<sup>1</sup>Asia Fernández Carvajal, <sup>2</sup>Isabel Devesa, <sup>1</sup>Gregorio Fernández Ballester y <sup>1</sup>Antonio Ferrer Montiel<sup>¶</sup>.

<sup>1</sup>Instituto de Investigación, Desarrollo e Innovación en Biotecnología Sanitaria de Elche (IDiBE), Universidad Miguel Hernández, Av. de la Universidad s/n, 03202 Elche.

<sup>2</sup>AntalGenics, SL. Parque Científico de la Universidad Miguel Hernández. Ed. Quorum III, Av. de la Universidad s/n, 03202 Elche.

## Presentación

Los moduladores desactivables metabólicamente suponen una nueva estrategia farmacológica para el tratamiento del prurito y de otros síndromes cutáneos. Tras ejercer su acción sobre la excitabilidad de las terminaciones nociceptivas epidérmicas, estos compuestos son hidrolizados (desactivados) por las estererasas de la dermis en metabolitos inertes fácilmente eliminables. Como ejemplo de esta tecnología se presenta una familia de antagonistas del termorreceptor TRPV1 derivados del grupo farmacóforo de la capsaicina. El compuesto AG1529 se ha seleccionado como candidato para el desarrollo preclínico y clínico como anti-pruriginoso psoriásico.

## Agradecimientos

Nuestro grupo está financiado por el proyecto RTI2018-097189-B-C21 y RTC-2017-6507-1 de la AEI, con fondos FEDER de la UE "Una manera de hacer Europa; y un intramural de la UMH (PAR). AntalGenics por el desarrollo pre-clínico y clínico del compuesto AG1529, y los ingredientes cosméticos; y Prospera Biotech por el desarrollo del cosmético para pieles sensibles.

<sup>¶</sup>Correspondencia: [aferrer@umh.es](mailto:aferrer@umh.es)

## Resumen

El prurito es una modalidad sensorial altamente molesta para los humanos y animales. La señal pruriginosa induce al rascado de la zona afectada como método para calmar la sensación desquiciante que produce, llegando a causar heridas. Dependiendo de su duración, el prurito puede ser agudo si dura unos días, o crónico si persiste más de 6 semanas. Atendiendo al desorden que lo causa, se suele clasificar como pruritoceptivo, neuropático, neurogénico y psicogénico. El mecanismo molecular causante del prurito es multifactorial y complejo, implicando componentes periféricos y centrales. Periféricamente, el prurito es producido por una subpoblación de nociceptores que reconocen y transducen las señales pruriginosas. A nivel molecular los nociceptores pruriginosos expresan el termorreceptor TRPV1 que ha sido señalado como un blanco terapéutico para el tratamiento del prurito, por ser una encrucijada de las vías de señalización pruriginosa. Por ello, el desarrollo de antagonistas de TRPV1 de uso tópico es una estrategia farmacológica muy atractiva, especialmente para el tratamiento del prurito dermatológico. A diferencia de la capsaicina, los antagonistas de TRPV1 desactivables metabólicamente presentan como mayor ventaja su hidrólisis enzimática en la dermis, previniendo la aparición de efectos secundarios por acumulación dérmica. Además, estos compuestos no presentan el efecto urente característico de la capsaicina y muy molesto para los pacientes.

## Palabras clave

Alloknesis, hiperknesis, picor, termorreceptor, TRP, vaniloide, fármaco blando.

## Conflicto de intereses

Los autores son inventores de la patente WO20188206742 (A1) que protege los moduladores desactivables metabólicamente. AFM, AFC y GFB son Fundadores de AntalGenics SL y socios de Prospera Biotech, y IDG es empleada de AntalGenics que actualmente está desarrollando AG1529 para el prurito psoriásico.

## Summary

### Metabolically deactivatable TRPV1 modulators (soft drugs) in the pharmacology of pruritus

Itching is a highly bothersome sensory modality for humans and animals. The pruritic signal induces scratching of the affected area as a remedy to calm the maddening sensation that it produces, causing injuries. Depending on its duration, pruritus can be acute if it lasts a few days, or chronic if it persists more than 6 weeks. According to the causative disorder, pruritus is usually classified as nociceptive, neuropathic, neurogenic and psychogenic. The molecular mechanism causing pruritus is multifactorial and complex, involving peripheral and central components. Peripherally, pruritus is produced by a subpopulation of nociceptors that recognize and transduce pruritic signals. At the molecular level, pruritic nociceptors express the TRPV1 thermoreceptor, which has been validated as a therapeutic target for the treatment of pruritus, being at the crossroad of different pruritic signaling pathways. Accordingly, the development of TRPV1 antagonists for topical use has been revealed as a highly attractive pharmacological strategy, especially for the treatment of nociceptive or dermatological pruritus. Unlike capsaicin, metabolically deactivatable TRPV1 antagonists (soft drugs) have as an advantage their metabolic deactivation in the dermis, preventing the appearance of side effects due to dermal accumulation. In addition, they do not have the characteristic burning sensation of capsaicin which is very annoying for patients.

## Key words

Alloknesis, hiperknesis, itch, thermoreceptor, TRP, vanilloid, soft drug.

## Conflict of interests

The authors are inventors of the patent WO20188206742 (A1) which protects metabolically deactivatable modulators. AFM, AFC and GFB are Founders of AntalGenics SL and shareholders of Prospera Biotech, and IDG is an employee of AntalGenics that is currently developing for psoriatic pruritus.

## Fisiopatología del prurito

El prurito o picor se define como una sensación desagradable que induce a rascarse para su alivio. Dependiendo de su duración, el prurito se puede catalogar como agudo si dura unos días o crónico si persiste durante más de 6 semanas (Potenzieri y Undem, 2012). El prurito crónico resulta altamente incapacitante para las personas que lo sufren afectando de forma dramática a su calidad de vida. El prurito se ha considerado como un síntoma causado por una picadura o por una enfermedad, aunque existe el debate de si el prurito crónico es por sí una patología ya que frecuentemente persiste una vez superada la patología que lo ocasionaba (Dhand y Aminoff, 2014).

Según su etiología el prurito se puede clasificar como: (i) picor pruritoceptivo, cuando está producido por la activación directa de las terminaciones nociceptivas dérmicas, bien por sustancias exógenas (picadura de insectos) o por un proceso inflamatorio cutáneo. También se le conoce como prurito dérmico o dermatológico; (ii) prurito neuropático, cuando está producido por un daño en el sistema nervioso somatosensorial, que puede ser causado por un virus (varicela, herpes) o por una herida; (iii) prurito neurogénico, cuando se produce la activación del sistema somatosensorial por agentes pruriginosos circulantes, sin necesidad de que se produzca un daño neuronal. El prurito neurogénico (también conocido como sistémico) suele estar asociado a enfermedades de órganos, metabólicas, o a medicamentos. Ejemplos de prurito neurogénico los encontramos en el prurito urémico asociado a la insuficiencia renal o al tratamiento de diálisis, y en el prurito asociado a colestasis o colestásico producido por un defecto en la excreción biliar. Y, por último, (iv) prurito psicogénico que viene causado por una enfermedad mental (Potenzieri y Undem, 2012; Dhand y Aminoff, 2014).

La patogenia del prurito es multifactorial y muy compleja, jugando el sistema somatosensorial un papel fundamental. Mecánicamente, el prurito se puede catalogar como histaminérgico si está mediado por el agente pruriginoso histamina, o como no histaminérgico cuando otros pruriginosos son los desencadenantes (TSL, proteasas, cloroquina, interleucinas, ácidos biliares). El prurito histaminérgico es de tipo pruritoceptivo o dermatológico y se origina por la liberación de histamina contenida en los mastocitos en respuesta a una sustancia externa o un proceso inflamatorio (Patel et al. 2011; Green y Dong, 2016). La histamina activa los receptores H1R y/o H4R en las terminales aferentes provocando la señal pruriginosa. La serotonina es otro agente que provoca picor pruritoceptivo cuya actividad periférica se ha asociado a su capacidad de liberar histamina de los mastocitos (Han et al. 2013, Green y Dong, 2016).

Sin embargo, la falta de eficacia farmacológica de los anti-histaminérgicos en el prurito serotoninérgico ha cuestionado este mecanismo, proponiéndose que la serotonina es capaz de disparar directamente señales pruriginosas en terminales aferentes a través del receptor 5-HT<sub>1</sub> (Patel et al. 2011; Green y Dong, 2016). El picor pruritoceptivo es normalmente un síntoma agudo molesto que dura unos días o semanas.

El prurito no-histaminérgico se puede presentar tanto como pruritoceptivo como sistémico o neuropático y suele ser el prurito crónico más común (Potenzieri y Undem, 2012; Dhand y Aminoff, 2014). Los pruriginosos que disparan este tipo de prurito son muy variados actuando en distintos tipos de neuronas sensoriales (Han et al. 2013). Así, por ejemplo, la cloroquina inicia la señal pruriginosa en las terminaciones aferentes de los nociceptores C que expresan el receptor MrgprA3. Los ácidos biliares activan las aferentes que expresan el receptor TGR5, la triptasa actúa a través del receptor PAR2, el imiquimod del receptor TLR7, y la IL-31 de su receptor IL-31R. La presencia prolongada de estos agentes pruriginosos suele conducir a una sensibilización a nivel central que potencia y cronifica la señal pruriginosa originando el prurito crónico, característico de patologías como la dermatitis, la psoriasis, la insuficiencia renal y la colestasis. La complejidad etiológica del prurito crónico ha sido un reto para en el desarrollo de terapias que ayuden a paliar su impacto en la salud. De hecho, no existen remedios farmacológicos que satisfagan plenamente a los pacientes con prurito crónico, siendo la terapia tradicional de rascarse la que mayor alivio produce. Un motivo por el que el rascarse calma el picor se debe a que activa fibras aferentes nociceptivas implicadas en la transducción del dolor. El mecanismo fisiológico por el que el dolor inhibe la señal pruriginosa no es del todo entendido, aunque parece que podría deberse a una acción a nivel de la médula espinal o a la existencia de una ruta paralela a la nociceptiva (Han et al. 2013, Dhand y Aminoff, 2014).

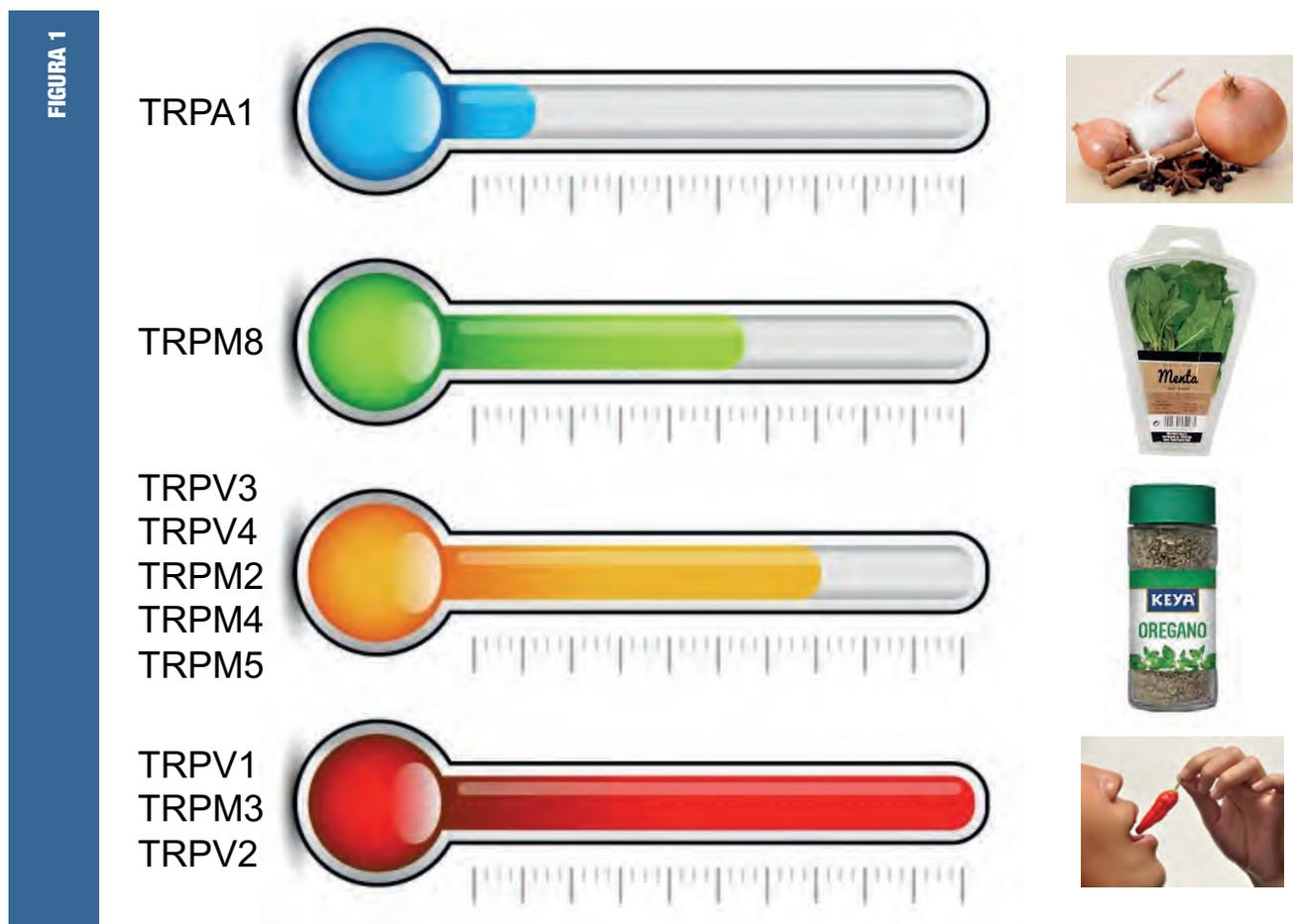
## TRPV1 como blanco terapéutico para el tratamiento del prurito crónico

Una propiedad común tanto para el prurito histaminérgico como el no histaminérgico es que está producido por una subpoblación de nociceptores que expresa el termorreceptor TRPV1. Este termorreceptor pertenece a la familia de los receptores sensoriales TRP (Transient Receptor Potential). Originalmente conocido como el receptor de la capsaicina (ingrediente picante de los chiles/guindillas), fue identificado molecularmente por el grupo del Prof. David Julius en la Universidad de California en San Francisco en 1997 (Caterina et al. 1997). Utilizando la aproximación de la clonación-expresión, y la capsaicina como

sonda específica, el Prof. David Julius fue capaz de aislar de entre los mRNAs de neuronas sensoriales el que codificaba al receptor TRPV1. La caracterización biofísica reveló que es un receptor polimodal que se activa por la acción de la capsaicina, una temperatura  $\geq 42^{\circ}\text{C}$ , el pH ácido extracelular y por la despolarización de la membrana. El umbral de temperatura de activación de TRPV1 coincide con el umbral de calor nocivo, por lo que se le asignó un papel fundamental como sensor térmico para la detección de temperaturas nocivas, acuñando el término termorreceptor. Tras la validación de TRPV1 como termorreceptor, se identificaron otros receptores TRP que se activaban por calor (TRPV2, TRPV3, TRPV4 y TRPM3), así como, por frío (TRPM8 y TRPA1). Todos ellos, junto con TRPM2, TRPM4 y TRPM5, conforman la familia de termorreceptores que cubren todo el espectro de temperaturas desde el frío al calor nocivo (Figura 1). De entre ellos, los más estudiados en terminales aferentes son TRPV1, TRPM8 y TRPA1

que han sido implicados en la patogénica del dolor y prurito crónicos (Szallasi 2011).

Molecularmente, el termorreceptor TRPV1 es una proteína integral de membrana compuesta por cuatro subunidades idénticas organizadas alrededor de un poro iónico que permite el flujo de los cationes  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  (Hellmich y Gaudet, 2014). Cada subunidad está organizada en dominios moleculares y funcionales. Así, se distingue un dominio de membrana compuesto de 6 segmentos helicoidales transmembrana (S1-S6) y un lazo anfipático que une los dominios S5 y S6 estructurando el filtro de selectividad iónica del receptor (Hellmich y Gaudet, 2014). Los segmentos S1-S4, contienen el sitio de unión para la capsaicina y antagonistas competitivos de ésta como la capsaicina. El canal dispone de un dominio citosólico en el extremo N-terminal que contiene varios subdominios repetidos de anquirina, cuyo papel está todavía siendo investigado. El extremo C-terminal también es citosólico y en él destaca un segmento de 25



**Figura 1.** Representación de la familia de termorreceptores cubriendo el espectro de temperaturas de frío nocivo (termómetro azul) a calor dañino (termómetro rojo). El termómetro verde representa la sensación a frío, y el amarillo las temperaturas templadas. Los termorreceptores son también activados por compuestos químicos, muchos utilizados como especias por los humanos. El TRPA1 es activado por ingredientes activos de la cebolla, ajo, wasabi, canela, así como agentes irritantes medioambientales. El receptor TRPM8 es activado por el mentol, lo que confiere a este compuesto la sensación refrescante. El TRPV3 es activado por compuestos activos del orégano y el clavo. El TRPV1 se activa por vanilloides presentes en chiles y pimientos

aminoácidos que se localiza paralelo a la monocapa lipídica interna interaccionando con los fosfoinositoles y el segmento S4-S5, y el denominado dominio TRP (Hellmich y Gaudet, 2014). Este dominio, altamente conservado en la familia de los termorreceptores, juega un papel fundamental en el acoplamiento alostérico de la unión de la capsaicina, el segmento S4-S5, y la compuerta intracelular del canal, facilitando la apertura del poro iónico (Gregorio-Teruel et al. 2015). Además, los dominios citosólicos contienen secuencias de fosforilación para las cinasas PKA, PKC y las cinasas de residuos de tirosina que juegan un papel en la modulación de la actividad funcional del canal, especialmente, en contextos patológicos.

Desde su aislamiento e identificación en neuronas sensoriales, se ha descrito que el receptor TRPV1 también se expresa, entre otros, en el tejido adiposo, el tejido cutáneo (queratinocitos y sebocitos), el sistema inmune y el sistema nervioso central, sugiriendo un papel para TRPV1 mucho más amplio que su actuación como sensor térmico periférico. En este sentido, el receptor TRPV1 también es activado por mediadores lipídicos como la anandamida (araquidonoil-etanolamida) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG) que pertenecen al grupo de compuestos conocidos como endocannabinoides por ser también ligandos de los receptores de cannabinoides CB1 y CB2 (Devesa y Ferrer-Montiel, 2014). Que TRPV1 comparta ligandos con CB1 y CB2 abre estrategias terapéuticas novedosas para el tratamiento de patologías complejas como el prurito crónico. En este sentido, moduladores de TRPV1 y de los receptores de cannabinoides muestran una actividad anti-pruriginosa (Hittaka y Tominaga, 2017; Xie y Hu, 2018).

## Farmacología del termorreceptor TRPV1

Desde su descubrimiento el receptor TRPV1 atrajo el interés de los departamentos de farmacología y las compañías farmacéuticas para el descubrimiento y desarrollo de antagonistas selectivos y potentes. Este interés estuvo reforzado cuando se divulgó que la delección genética del receptor reducía notablemente la hiperalgesia térmica inflamatoria (Caterina et al. 2000). Se consideró que TRPV1 era una diana terapéutica para el tratamiento del dolor crónico. Desde entonces se han protegido y divulgado un enorme número de antagonistas de TRPV1 que se han testado en diversas patologías en las que el receptor se ha implicado. El primer antagonista en desarrollo clínico fue el compuesto AMG517 (N-[4-[[6-[4-(Trifluorometil)fenil]-4-pirimidinil]oxy]-2-benzothiazolyl]acetamida) desarrollado por la empresa AMGEN. Este compuesto inhibía el receptor con una potencia nanomolar todos los modos de activación del recep-

tor (Ognyanov et al., 2006). Además, presentaba una buena disponibilidad oral y seguridad farmacológica en modelos preclínicos en animales. Sin embargo, en el estudio clínico en fase I en humanos el compuesto AMG517 produjo hipertermia en los voluntarios lo que detuvo su desarrollo clínico. Un efecto similar se observó para prácticamente todos los antagonistas desarrollados por las farmacéuticas que tuvieron que reorientar el desarrollo clínico de sus candidatos (Kort y Kym, 2012). Estudios posteriores han encontrado que el receptor TRPV1 juega un papel importante, todavía no del todo esclarecido, en el control de la temperatura corporal. Por ello, su inhibición indiscriminada en todos los tejidos y modos de activación podía producir una desregulación de la homeostasis térmica corporal. Estos resultados han impulsado la búsqueda de antagonistas que preferentemente actúen sobre uno de los modos de activación, sin afectar los otros, o que actúen sobre sitios de unión que queden expuestos en los receptores hiperfuncionales (antagonistas incompetivos).

A pesar del aparente fracaso inicial de los programas de descubrimiento de moduladores de TRPV1, la modulación del receptor se ha estado realizando en la clínica con excelentes resultados en el tratamiento de diversas patologías, incluyendo el dolor y el prurito crónico. El compuesto más utilizado en la clínica es la capsaicina aplicada tópicamente, bien en cremas o ungüentos o en parches (Brederson y Szallasi, 2013). En la actualidad, los parches de capsaicina al 8% (Qutenza) se están utilizando para el tratamiento del dolor neuropático resistente a narcóticos, a neuropatías periféricas y también al prurito colestásico (Brederson y Szallasi, 2013). La actividad farmacológica de la capsaicina tópica es muy buena logrando reducir los síntomas de forma notable. Ello se debe a la capacidad de la capsaicina de desensibilizar y eliminar el receptor TRPV1 tras una exposición prolongada. Sin embargo, por su capacidad agonista, la aplicación tópica del vanilloide va acompañada inicialmente de un efecto abrasador muy molesto que limita la adhesión de los pacientes al tratamiento con la capsaicina. Así, por ejemplo, el parche al 8% de capsaicina sólo puede administrarse bajo anestesia local que reduzca la sensación urente del vanilloide. Además, la capsaicina presenta otro efecto secundario derivado de su pobre eliminación que cuestiona su uso prolongado. Se ha observado que la acumulación dérmica de capsaicina, junto con la exposición solar de la piel, puede rendir metabolitos con capacidad carcinogénica (Surh y Lee, 1995). Estos estudios, que requieren ser confirmados, suponen un motivo de preocupación en el tratamiento de síndromes crónicos. Algo similar ocurre con antagonistas como la capsacepina que también presenta una eliminación muy pobre. Por ello, se requiere el desarrollo de análogos de la capsaicina que presente un mejor índice terapéutico, especialmente para

el tratamiento de patologías crónicas, incluyendo el prurito. Uno de estos compuestos en fase clínica es la resiniferatoxina (RTX), un compuesto natural procedente de la *Euphorbia resinifera*, que tiene una potencia activadora y desensibilizadora muy superior a la capsaicina. Otro modulador del receptor TRPV1 en estudios clínicos es Asivatrep (PAC14028) de la compañía Koreana Amore Pacific. Este compuesto se está desarrollando para el tratamiento de la dermatitis atópica con unos buenos resultados de seguridad y eficacia (Lee et al. 2019). Tanto RTX como Asivatrep presentan una baja eliminación dérmica, aunque no hay datos a largo plazo que indiquen una potencial actividad oncogénica.

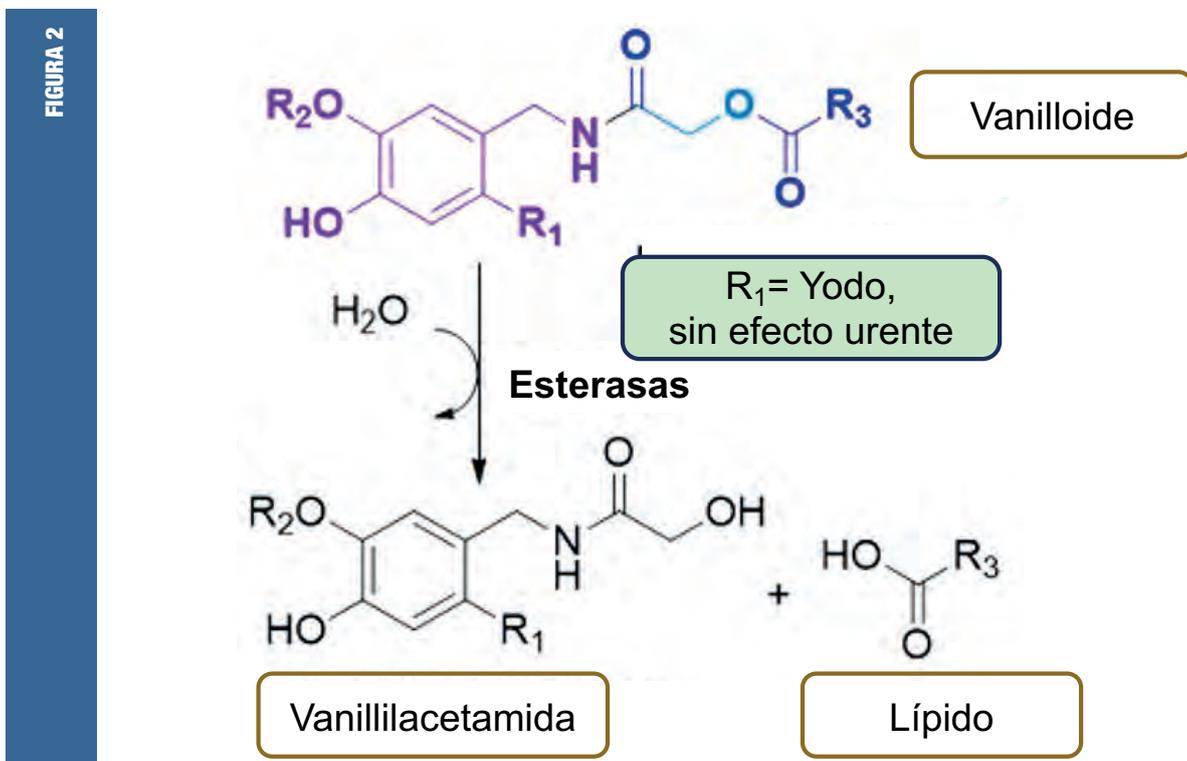
estrategia está basada en el concepto de pro-fármaco, en que el fármaco es liberado en su lugar de acción tras su conversión metabólica por esterasas hepáticas o tisulares (Rautio et al., 2008). Nuestra estrategia fue diseñar moléculas que tras ejercer su actividad en las terminales aferentes epidérmicas fueran hidrolizadas por las esterasas de la dermis (desactivación metabólica) con el fin de generar metabolitos fácilmente eliminables para evitar su acumulación dérmica (Aprile et al., 2019). Además, los moduladores desactivables aseguran una distribución sistémica nula de los compuestos, evitando así posibles efectos secundarios sistémicos (Figura 2).

### El concepto de modulador desactivable metabólicamente (*soft drug*)

Una alternativa terapéutica, explotada por nuestro grupo en colaboración con los Drs. Tracey Pirali y Armando Genazzani del departamento de farmacología de la Universidad del Piemonte Oriental en Novara, ha sido el uso de compuestos desactivables metabólicamente como moduladores del receptor TRPV1 expresado en las terminales aferentes epidérmicas. Esta

### Diseño de moduladores desactivables para TRPV1

En el diseño de moduladores desactivables metabólicamente para TRPV1, usamos de partida el grupo farmacóforo de la capsaicina, compuesto por un grupo vanilloide (4-hidroxi-5-metoxi bencil) unido a un octanilo mediante un enlace amida (Serafini et al., 2018). La estrategia consistió en sustituir el enlace amida por un enlace éster que enlazase el grupo vanilloide con la región alifática (Figura 2). La inclusión



**Figura 2.** Concepto de vanilloide desactivable metabólicamente (*soft drug*). El vanilloide tiene un enlace éster sensible a la hidrólisis por esterasas cutáneas que producen un metabolito inerte y fácilmente eliminable (vanillilacetamida) y un lípido asimilable por las células. La inclusión de un átomo de yodo en la posición R1 genera antagonistas de TRPV1.

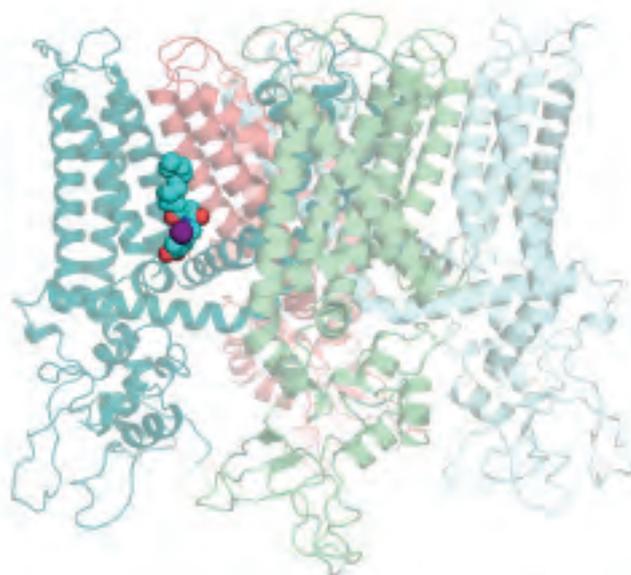
del enlace éster dotó a las moléculas de sensibilidad a la hidrólisis por esterasas, liberando el grupo vanilloide que presenta una elevada tasa de eliminación renal, y un grupo alifático formado por un ácido graso fácilmente asimilable por las células. La diversidad química se incrementó modificando el ácido graso de la región alifática. Además, esta estrategia permitió diseñar tanto agonistas como antagonistas del receptor. Para el diseño de los antagonistas se incorporó un átomo de yodo en la posición 2 del grupo vanilloide (4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil) (Figura 2). De esta forma, utilizando la reacción multicomponente de Passerini se sintetizó una quimioteca de 42 compuestos, conteniendo 21 agonistas y 21 antagonistas del termorreceptor TRPV1 (Serafini et al., 2018). Se realizó un cribado molecular utilizando la microfluorografía de  $\text{Ca}^{2+}$  aprovechando la permeabilidad del receptor TRPV1 al catión divalente. El cribado identificó el compuesto 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetil dodecanoato (inicialmente identificado como compuesto 36, renombrado como AG1529) como el antagonista más potente, con una  $\text{IC}_{50}$  de  $0.9 \pm 0.5 \mu\text{M}$ , y una eficacia de inhibición del  $\approx 80\%$  del receptor TRPV1 humano (Serafini et al., 2018). Como era esperable, el compuesto AG1529 es un inhibidor competitivo de la capsaicina que se une al mismo sitio de unión que el vanilloide (Figura 3). La caracterización *in vitro* de su actividad sobre el receptor TRPV1 humano además reveló que AG1529 inhibía parcialmente la activación del receptor TRPV1 por pH ácido extracelular, pero era ineficaz en la activación del receptor por calor

( $\geq 43^\circ\text{C}$ ) y la despolarización de la membrana celular, sugiriendo una moderada modalidad en su actividad inhibitoria (Serafini et al., 2018).

El análisis de su selectividad inhibitoria se realizó en los termorreceptores TRPA1 y TRPM8 humanos expresados recombinantemente *in vitro*, observándose que el compuesto AG1529 mostraba un efecto modesto sobre ambos receptores. A una concentración de  $10 \mu\text{M}$  inhibía parcialmente ( $\leq 40\%$ ) la actividad de ambos termorreceptores, pero no alteraba la actividad de los canales de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  activados por voltaje. Hay que indicar que la actividad cruzada entre los termorreceptores es conocida. Así, por ejemplo, la capsaicina inhibe parcialmente a ambos receptores y el mentol es capaz de interactuar con el receptor TRPV1 (Takahashi et al., 2016). Además, hay que considerar que, compuestos con actividad preferencial sobre uno de los receptores, y marginal sobre los otros pueden tener un valor farmacológico añadido para el tratamiento de patologías/síntomas multifactoriales como el prurito y el dolor crónicos.

El estudio de la actividad de AG1529 en neuronas sensoriales primarias de rata en cultivo reveló que el compuesto no afectaba el disparo de potenciales de acción evocados eléctricamente, inhibiendo fuertemente aquellos provocados por la aplicación de capsaicina y moderadamente los inducidos por acidificación extracelular. Del mismo modo, mostró una actividad inhibitoria modesta sobre los potenciales de acción evocados por la activación de TRPA1. En con-

FIGURA 3



**Figura 3.** El compuesto AG1529 se une al sitio de unión de la capsaicina en el receptor TRPV1. Modelo molecular del receptor TRPV1 mostrando la interacción del compuesto AG1529. Se muestra sólo la interacción con uno de los sitios de unión de los cuatro disponibles en la estructura del receptor.

junto, las propiedades funcionales exhibidas por el compuesto AG1529 le convirtieron en un compuesto líder para continuar su desarrollo preclínico, siendo un antagonista competitivo de la capsaicina, con un buen perfil farmacológico in vitro tanto en su potencia y eficacia inhibitoria, como en la preferencia inhibiendo las modalidades de activación química del receptor TRPV1, y acción modesta sobre otros termorreceptores presentes en las terminales aferentes.

### Validación preclínica de moduladores desactivables de TRPV1

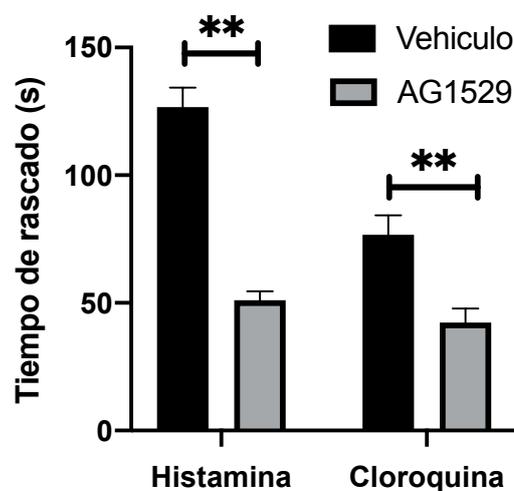
Para estudiar la validación preclínica del compuesto AG1529, en primer lugar, se evaluó in vitro su actividad atenuando la excitabilidad de las neuronas sensoriales primarias estimulada por agentes inflamatorios y, en particular, por la histamina. Es conocido que la histamina incrementa la excitabilidad de las neuronas sensoriales a través de la potenciación de la actividad de TRPV1, por lo que los antagonistas de TRPV1 son candidatos para contrarrestar la acción estimuladora de la histamina. Para estos ensayos se usaron las matrices multielectrodo (MEA) que permiten el registro de la actividad eléctrica de poblaciones de neuronas. El MEA es especialmente útil para el estudio de poblaciones neuronales heterogéneas como son las neuronas sensoriales. Estos estudios mostraron que el compuesto AG1529 reducía nota-

blemente la excitabilidad neuronal aumentada por la exposición de las neuronas sensoriales a la histamina o a una sopa inflamatoria conteniendo histamina, disminuyendo la actividad del receptor TRPV1 potenciada por el pruriginoso.

A continuación, se ensayó la actividad del compuesto AG1529 in vivo en un modelo de prurito provocado por la administración intraplantar de histamina (Figura 4). El compuesto AG1529 (100  $\mu\text{g}$ ), también administrado intraplantarmente, redujo significativamente el prurito inducido por el agente pruriginoso (Serafini et al., 2018). Esta actividad se confirmó en un modelo de administración subcutánea de la histamina, en el que el compuesto AG1529 se aplicó formulado en un ungüento al 0.1 y 1%. A ambas dosis se observó una reducción significativa del comportamiento pruritofensivo de los animales, indicando una actividad antipruriginosa de la aplicación tópica del compuesto AG1529. Hay que indicar que estos ensayos mostraron que la aplicación de AG1529 no produce una reacción nocifensiva como la capsaicina, indicando que el compuesto AG1529 no induce un efecto abrasador cuando se administra tópicamente.

Además, hay que destacar que, en experimentos similares, en los que se administró el pruriginoso cloroquina (Figura 4), también se observó un efecto del compuesto AG1529 atenuador del rascado de la región afectada por el pruriginoso, sugiriendo que también puede tener un efecto farmacológico sobre el prurito no histaminérgico, lo que amplía las aplica-

FIGURA 4



**Figura 4.** Actividad anti-pruriginosa del compuesto AG1529. Se muestra la actividad anti-pruriginosa evocada por histamina (125  $\mu\text{g}$ ) y cloroquina (200  $\mu\text{g}$ ) de 100  $\mu\text{g}$  de AG1529. Los compuestos se administraron intraplantarmente. Datos representan la media  $\pm$  SD, con  $n=6$ .  $**p<0.01$ , ensayo de t-student (Serafini et al. 2018).

ciones terapéuticas de una formulación tópica conteniendo el compuesto AG1529.

Los estudios preclínicos en animales también incluyeron la evaluación de su actividad en un modelo de dolor inflamatorio inducido por la administración intramuscular del adyuvante de Freund (CFA) en una pata del animal (ipsilateral) (Serafini et al., 2018). La administración de CFA produce una inflamación que cursa con hiperalgesia térmica. Estos experimentos revelaron: (i) el compuesto AG1529 administrado intraperitonealmente o intravenosamente eliminó la hiperalgesia térmica en la pata ipsilateral producida por el CFA; (ii) el compuesto AG1529 no afectó el umbral de temperatura de la pata contralateral, corroborando su baja actividad sobre la activación térmica del receptor; y, (iii) la administración intravenosa de una dosis de 20 mg/kg no afectó la temperatura corporal de los animales (i.e. no produjo hipertermia), ni evidenció síntomas de toxicidad. Estos resultados sugieren un efecto farmacológico sobre el dolor inflamatorio y un buen perfil de toxicidad del compuesto.

Por último, también se caracterizó la estabilidad metabólica con el fin de corroborar que el compuesto AG1529 era desactivado por esterasas (Serafini et al., 2018). Estos experimentos contemplaron dos ensayos complementarios. Por una parte, se evaluó la cinética de desactivación del compuesto por las carboxiesterasas humanas CE1 y CE2, obteniéndose una  $k = 0,0255 \text{ min}^{-1}$  y  $t_{1/2} = 27.2 \text{ min}$  para CE1, y  $k = 0,055 \text{ (min}^{-1})$ ,  $t_{1/2} = 12.5 \text{ min}$  para CE2. Por otra parte, la estabilidad del compuesto en un homogenizado de queratinocitos humanos, medida como el porcentaje de compuesto AG1529 residual tras 2h de incuba-

ción, fue del 23%; y para fibroblastos humanos del 13%. Estos resultados confirman que el compuesto es sensible a las esterasas dérmicas, produciéndose su hidrólisis lo que limita previene su acumulación en la piel.

Además, el compuesto también muestra inestabilidad plasmática y hepática. Por tanto, el compuesto AG1529 es un antagonista del receptor TRPV1, con actividad anti-inflamatoria y anti-pruriginosa in vivo, que es hidrolizado en la dermis, evitando su distribución sistémica, siendo un candidato a desarrollo clínico para una aplicación dermatológica como es el picor pruritoceptivo o inflamatorio.

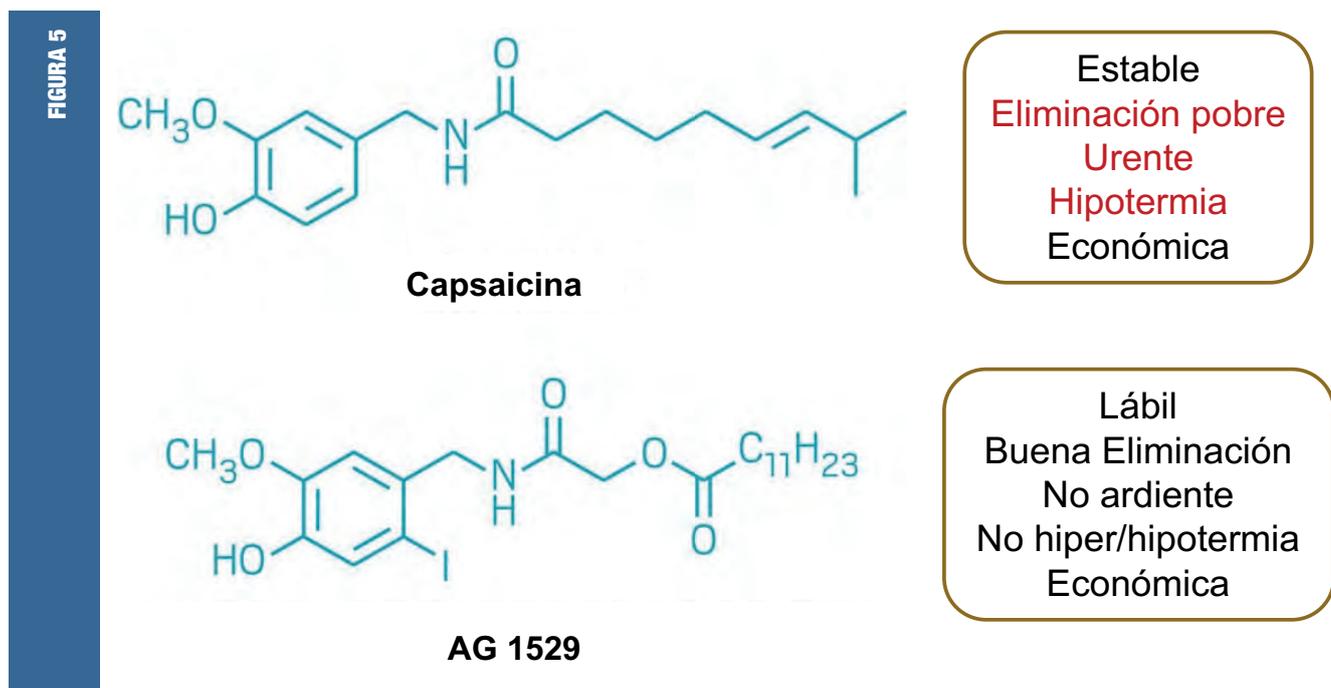
### **Desarrollo clínico de moduladores desactivables en TRPV1**

Por lo expuesto anteriormente, el compuesto AG1529 se seleccionó como candidato a desarrollo clínico para el tratamiento del prurito psoriásico, una patología que afecta al 3% de la población. En 2019, la spin-off AntalGenics, comenzó el desarrollo preclínico de seguridad farmacológica y estabilidad, así como de la caracterización química del compuesto. Actualmente, se están concluyendo los estudios preclínicos que muestran un buen perfil de seguridad farmacológica y estabilidad química, con el fin de solicitar un IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier) a la EMA (European Medicines Agency) para el inicio de los estudios clínicos en 2021.

## Conclusiones

En este artículo hemos presentado una estrategia farmacológica traslacional dirigida al desarrollo antagonistas del termorreceptor TRPV1 como dermofarmacéuticos. La hipótesis de partida se basó en la modificación del grupo farmacóforo de la capsaicina, un vanilloide usado en clínica, para eliminar sus efectos secundarios más notables, a saber, el efecto abrasador que produce su aplicación, y su acumulación dérmica que puede ocasionar en el tiempo carcinogénesis. La sustitución del enlace amida por uno éster generó moléculas con sensibilidad a la hidrólisis por esterasas cutáneas, eliminando su acumulación dérmica. La introducción de un átomo de yodo en la posición 2 del grupo 4-hidroxi-5-metoxibenzil generó antagonistas del receptor carentes

del efecto abrasador de la capsaicina (Figura 5). El compuesto AG1529 se seleccionó por sus propiedades farmacológicas *in vitro* e *in vivo* en modelos de picor pruritoceptivo para su desarrollo preclínico y clínico para el tratamiento del prurito psoriásico. La aplicación tópica de este producto se mostró segura en animales y ha demostrado un efecto antipruriginoso provocado por histamina y cloroquina, sugiriendo en diversas modalidades de prurito. Nuestros resultados muestran que la reducción / eliminación de efectos secundarios de farmacóforos clínicamente útiles es una estrategia válida en farmacología traslacional. Por último, hay que destacar que análogos del compuesto AG1529, con una potencia farmacológica modesta, han sido paralelamente desarrollados como ingredientes cosméticos (Calmapsin® y Capsilence®) para el cuidado de las pieles sensibles (Nocisens®).



**Figura 5.** Comparación de AG1529 con la capsaicina. Se muestra la comparación de las estructuras químicas, observándose que ambas son vanilloides, y se indican las propiedades mejoradas por parte del compuesto AG1529. Este compuesto se encuentra en desarrollo preclínico/clínico para el tratamiento del prurito psoriásico.

## Referencias

1. Aprile, S, Serafini, M, Pirali, T. Soft drugs for dermatological applications: recent trends. *Drug Discov. Today*, 2109; 24: 2234-2246.
2. Arpad Szallasi (Ed) TRP channels in Health and Disease. Nova Science Publishers, 2011.
3. Brederson, JD, Kym PR, Szallasi A. Targeting TRP channels for pain relief. *Eur J Pharmacol*, 2013; 716: 61-76.
4. Caterina, MJ, Schumacher, MA, Tominaga, M, Rosen, TA, Levine JD, Julius, D. *Nature*, 1997; 389: 816-824.
5. Caterina, MJ, Leffler, A, Malmberg, AB, Martin, WJ, Trafton, J, Petersen-Zeitz, KR, Koltzenburg, M, Basbaum, AI, Julius, D. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science*, 2000; 288: 306-313.
6. Devesa, I, Ferrer-Montiel, A. Neurotrophins, endocannabinoids and thermo-transient receptor potential: a threesome in pain signalling. *Eur J Neurosci*, 2014; 39: 353-362.
7. Dhand, A, Aminoff, MJ. The neurology of itch. *Brain*, 2014; 137: 313-322.
8. Green, D, Dong, X. The cell biology of acute itch. *J. Cell Biol*, 2016; 213: 155-161.
9. Gregorio-Teruel, L, Valente, P, Liu, B, Fernández-Ballester, G, Qin, F, Ferrer-Montiel, A. The integrity of the TRP domain is pivotal for correct TRPV1 channel gating. *Biophys J*, 2015; 109: 529-541.
10. Han, L, Chao, M, Liu, Q, Weng, H-J, Cui, Y, Tang, Z, Kim, Y, Nie, H, Qu, L, Patel, KN, Li, Z, McNeil B, He, S, Guan Y, Xiao, B, LaMotte RH, Dong, X. *Nat Neurosci* 2013, 174-182.
11. Hellmich, UA, Gaudet R. Structural Biology of TRP channels. *Handb Exp Pharmacol*, 2014; 223: 963-990.
12. Hittaka, H, Tominaga, M. The molecular and cellular mechanisms of itch and the involvement of TRP channels in the peripheral sensory nervous system and skin. *Allerg Int*, 2017; 66: 22-30.
13. Lee, YW, Won, C-H, Jung K, Nam, H-J, Choi G, Park, Y-H, Parl, M, Kim, B. Efficacy and safety of PAC-14028 cream-a novel, topical, nonsteroidal, selective TRPV1 antagonist in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis: a phase IIb randomized trial. *Br J Dermatol*, 2019; 180: 1030-1038.
14. Kort, ME, Kym, PR. TRPV1 antagonists: clinical setbacks and prospects for future development. *Prog Med Chem*, 2012; 51: 57-70.
15. Ognyanov, VI, Balan, C, Bannon, AW, Bo, Y, Dominguez, C, Fotsch, C, Gore, VK, Klionsky, L, Ma, VV, Qian, YX, Tamir, R, Wang, X, Xi, N, Xu, S, Zhu, D, Gavva, NR, Treanor, JJ, Norman, MH. Design of potent, orally available antagonists of the transient receptor potential vanilloid I. Structure-activity relationships of 2-piperazin-1-yl-1Hbenzimidazoles. *J. Med Chem*, 2006; 49: 3719-3742.
16. Patel, KN, Dong, X. Itch: Cells, molecules and circuits. *ACS Chem Neurosci* 2011, 2, 17-25.
17. Potenzieri, C, Udem BJ. Basic mechanisms of itch. *Clin Exp Allergy*, 2012; 42: 8-19.
18. Rautio, J, Kumpulainen, H, Heimbach, T, Oliyai, R, Oh, D, Järvinen, T, Savolainen, J. Prodrugs: design and clinical applications. *Nat Drug Discov*, 2008; 7: 255-270.
19. Serafini, M, Griglio, A, Aprile, S, Seiti, F, Travelli, C, Pattarino, F, Grosa, G, Sorba, G, Genazzani, GA, González-Rodríguez, S, Butron, L, Devesa, I, Fernández-Carvajal, A, Pirali, T, Ferrer-Montiel, A. Targeting transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channel softly: the discovery of Passerini adducts as a topical treatment of inflammatory skin disorders. *J. Med Chem*, 2018; 61: 4436-4455.
20. Surh, Y-J, Lee, SS. Capsaicin, a double-edge sword: toxicity, metabolism and chemopreventive potential. *Life Sci*. 1995; 56, 1845-1855.
21. Takahashi, M, Uchida, K, Suzuki, Y, Matsui, H, Shimada, T, Fujita, F, Tominaga, M. Reciprocal effects of capsaicin and menthol on thermosensation through regulated activities of TRPV1 and TRPM8. *J. Physiol Sci*, 2016; 66: 143-155.
22. Xie, Z, Hu, H. TRP channels as drug targets to relieve itch. *Pharmaceuticals*, 2018; 11, 100.

# El receptor sigma-1: una diana farmacológica que modula las interacciones neuroinmunitarias y neurogliales durante el dolor crónico

<sup>1,2</sup>M. Carmen Ruiz-Cantero, <sup>1,2</sup>Rafael González-Cano, <sup>1,4</sup>Miguel A. Tejada, <sup>1</sup>Inmaculada Bravo-Caparrós, <sup>1,2</sup>Miriam Santos-Caballero, <sup>1,2</sup>Francisco R. Nieto, <sup>1,2,3</sup>Enrique J. Cobos<sup>†</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica e Instituto de Neurociencias, Universidad Granada, Granada, España.

<sup>2</sup>Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Granada, España.

<sup>3</sup>Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.

<sup>4</sup>Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España.

## Presentación

Las células inmunitarias y gliales juegan un papel de gran relevancia en el dolor crónico, por lo que quizás para un abordaje farmacológico óptimo del dolor es necesario modular no sólo los procesos de neurotransmisión desde una perspectiva exclusivamente neuronal, sino también las complejas interacciones entre las neuronas y otros tipos celulares. El receptor sigma-1, una proteína chaperona presente en las neuronas sensoriales y algunas células gliales, participa en las interacciones neuroinmunitarias a varios niveles en distintos modelos experimentales de dolor, por lo que los antagonistas sigma-1 podrían constituir una nueva clase de analgésicos con un mecanismo de acción sin precedentes.

## Resumen

Las células inmunitarias y gliales juegan un papel de gran relevancia en el dolor crónico, por lo que quizás para un abordaje farmacológico óptimo del dolor es necesario modular no sólo los procesos de neurotransmisión desde una perspectiva exclusivamente neuronal, sino también las complejas interacciones entre las neuronas y otros tipos celulares. En este artículo revisamos la evidencia científica actual sobre los efectos moduladores del receptor sigma-1 en la comunicación entre el sistema inmunitario y nervioso durante la inflamación, así como la influencia de este receptor en los procesos de neuroinflamación periférica y central en modelos experimentales de dolor patológico. La inhibición del receptor sigma-1 incrementa la analgesia opioide periférica de origen inmunitario durante una inflamación dolorosa, maximizando el potencial analgésico de los leucocitos periféricos, y disminuye los procesos de neuroinflamación periférica (como por ejemplo la infiltración de los macrófagos en el ganglio de la raíz dorsal) y central (mediante la inhibición de la activación y proliferación de microglía y astrocitos), en varios modelos de dolor. Por lo tanto, los antagonistas sigma-1 podrían constituir una nueva clase de analgésicos con un mecanismo de acción sin precedentes.

## Palabras clave

Receptores sigma-1; dolor; neuroinflamación; analgesia opioide endógena.

## Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

## Summary

### The sigma-1 receptor: a drug target that modulates neuroimmune and neuroglial interactions during chronic pain

Immune and glial cells play a pivotal role in chronic pain. Therefore, it is possible that it would be necessary to pharmacologically modulate not only neurotransmission from an exclusively neuronal perspective for adequate pain management, but also the complex interactions between neurons and other cell types. In this article we review the current scientific evidence on the modulatory effects of the sigma-1 receptors on the communication between the immune and nervous systems during inflammation, as well as the influence of this receptor on peripheral and central neuroinflammation in experimental models of pathological pain. Sigma-1 receptor inhibition increases peripheral opioid analgesia from immune cells during painful inflammation, maximizing the analgesic potential of peripheral leukocytes, and decreases peripheral (macrophage infiltration into the dorsal root ganglion) and central (activation and proliferation of microglia and astrocytes) neuroinflammation in several pain models. Therefore, sigma-1 antagonists might constitute a new class of analgesics with an unprecedented mechanism of action.

## Key words

Sigma-1 receptors; pain; neuroinflammation; endogenous opioid analgesia.

## Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

## Introducción: la novedad del receptor sigma-1 como diana farmacológica y la necesidad de nuevos analgésicos

El receptor sigma-1 es una chaperona sensible al  $\text{Ca}^{2+}$  (Hayashi y Su, 2007). Actualmente (hasta donde nuestro conocimiento abarca), no hay ningún fármaco comercializado, para ninguna indicación terapéutica, que module directamente una actividad chaperona. Por lo tanto, estos receptores no sólo son una diana novedosa, sino también un nuevo tipo de diana sin precedentes. De hecho, esta peculiaridad de los receptores sigma-1 es un gran atractivo para los farmacólogos que nos hemos dedicado a su estudio durante ya bastantes años.

A nivel subcelular, los receptores sigma-1 se encuentran particularmente concentrados en la membrana del retículo endoplásmico asociada a las mitocondrias (Hayashi y Su, 2007). En situaciones de estrés celular (cuando el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular aumenta), los receptores sigma-1 se activan y trasladan a otras áreas de la célula, en particular a áreas cercanas a la membrana plasmática, lo que permite su interacción física con diversas proteínas de membrana (revisado por Kourrich et al., 2012; Sánchez-Fernández et al., 2017). Entre las proteínas con las que interactúan los receptores sigma-1 en la membrana plasmática se encuentran varios canales iónicos, como por ejemplo los receptores de glutamato del subtipo NMDA (N-metil-D-aspartato), y receptores acoplados a proteínas G, como por ejemplo los receptores opioides. El interactoma de los receptores sigma-1 abarca muchas más dianas proteicas que las anteriormente mencionadas, y se han revisado de manera reciente (Sánchez-Fernández et al., 2017; Tejada et al., 2018). Una vez que los receptores sigma-1 interactúan con sus proteínas asociadas, actúan como una subunidad reguladora y tienen un impacto profundo en la regulación de los procesos de neurotransmisión (Sánchez-Fernández et al., 2017; Kourrich et al., 2017). Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de estos receptores farmacológicos, no es de extrañar que los ligandos sigma-1 hayan sido propuestos como herramientas terapéuticas para tratar diversas patologías de origen nervioso, incluyendo la depresión y la ansiedad, los trastornos en la memoria y el aprendizaje, y el dolor (Kulkarni y Dhir, 2009; Maurice y Gogvadze, 2017; Sánchez-Fernández et al., 2017; Merlos et al., 2017). Este artículo de revisión está enfocado a profundizar en aspectos concretos del papel del receptor sigma-1 en el dolor patológico.

Se estima que aproximadamente el 20% de los individuos en países desarrollados sufren de dolor crónico (Sá et al., 2019), y la cifra se eleva a un 30% al considerar sólo a la población adulta (Johannes et al., 2010). No es por lo tanto exagerado afirmar que hay millones de personas que sufren de dolor crónico, y en consecuencia, es un problema importante de salud pública (Goldberg y McGee, 2011; Pina et al., 2017). Los analgésicos convencionales (incluidos opioides, antiinflamatorios no esteroideos y gabapentinoides) muestran una eficacia analgésica limitada en muchos trastornos dolorosos crónicos, o bien efectos secundarios de importancia que limitan su uso (Yaksh et al., 2015; Phillips et al., 2017). La mayoría de los “nuevos” analgésicos consisten en métodos refinados de administración de analgésicos conocidos o en asociaciones de analgésicos cuyas dianas son conocidas desde hace décadas. Esto pone de manifiesto que el desarrollo de analgésicos dirigidos a nuevas dianas farmacológicas y por lo tanto, con mecanismos de acción realmente innovadores, es escaso (Kissin, 2010; Mao et al., 2011). El antagonista sigma-1 selectivo S1RA (también denominado MR309 o E-52862) es una de las pocas excepciones. Este producto es una nueva entidad molecular, primera en su clase, que ha mostrado ya grandes resultados preclínicos en diversos modelos de dolor, y resultados prometedores en ensayos clínicos, como se describirá más adelante.

En los últimos años se ha producido una intensa investigación preclínica sobre los mecanismos del dolor crónico, y se ha establecido de manera contundente la importancia de las interacciones entre las neuronas sensoriales y células no neuronales en la producción y el mantenimiento del dolor, en particular en cuanto al papel de las células inmunitarias que se acumulan en una zona inflamada tras una lesión, así como los procesos neuroinflamatorios que ocurren tanto en el sistema nervioso periférico como a nivel central en diversas patologías dolorosas crónicas (p.ej. Ji et al., 2014 y 2018). Por lo tanto, es posible que para un abordaje farmacológico óptimo del dolor sea necesario modular no sólo los procesos de neurotransmisión desde una perspectiva exclusivamente neuronal, sino también las complejas interacciones entre las neuronas y otros tipos celulares. Como se describirá en este artículo, el receptor sigma-1 juega un papel importante en estos procesos. Nuestro objetivo es ilustrar las generalidades de la comunicación química entre las células no neuronales y las neuronas para la generación del dolor crónico, y sintetizar la evidencia científica que vincula las acciones del receptor sigma-1 con estos procesos.

## Las interacciones neuroinmunitarias en un tejido lesionado: el receptor sigma-1 modula la analgesia opioide de origen inmunitario

Las interacciones neuroinmunitarias en una zona lesionada (inflamada) tienen un papel de vital importancia en la inducción y el mantenimiento del dolor. Cuando se produce un daño tisular periférico, se inicia el reclutamiento de células inmunitarias al tejido dañado. Las células inmunitarias predominantes en el sitio del daño tisular oscilan con el tiempo, y de manera coordinada. Los neutrófilos son las células inmunitarias predominantes en una inflamación aguda, los macrófagos tienen un papel más relevante en etapas algo más tardías de la inflamación, y los linfocitos incrementan su número y función cuando la inflamación se cronifica (sin que esto le reste relevancia a las acciones de las otras células inmunitarias anteriormente mencionadas) (Carroll, 2014; Ghasemlou et al., 2015; Moro-García et al., 2018). Todas estas células inmunitarias producen una amplia variedad de citoquinas proinflamatorias, incluyendo al factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1 $\beta$ , IL-6, IL17A, así como mediadores lipídicos, incluyendo derivados del ácido araquidónico, tales como la prostaglandina E<sub>2</sub>, y los ácidos 5,6-epoxieicosatrienoico y 5-hidroxicicosatetraenoico (Ji et al., 2014; Pinho-Ribeiro et al., 2017). Varias de estas citoquinas muestran una clara especificidad en cuanto su producción en células inmunitarias concretas (ver la revisión de Pinho-Ribeiro et al., 2017 para más detalles). La liberación de todas estas sustancias (junto con otras adicionales) juegan un papel clave en la coordinación de la respuesta inflamatoria en su conjunto, no sólo en cuanto a las acciones de las células inmunitarias, sino también en cuanto a procesos vasculares y de otra índole (revisado por Kolls y Lindén, 2004; Tanaka et al., 2014; Yao y Narumiya, 2019; Wagner et al., 2020). Además, las células inmunitarias, en particular los macrófagos, liberan también el factor de crecimiento nervioso (NGF, de sus siglas en inglés), cuyas acciones son importantes en la restauración de la densidad de terminales nerviosas de la zona lesionada (Brown et al., 1991; Takano et al., 2017; Pinho-Ribeiro et al., 2017). Las terminales periféricas de las neuronas nociceptivas expresan receptores no sólo para NGF, sino también para las citoquinas y los mediadores lipídicos mencionados anteriormente. En respuesta a todos estos factores liberados por las células inmunitarias, los nociceptores se sensibilizan, respondiendo con una mayor intensidad a los estímulos sensoriales y por lo tanto favoreciendo el dolor que ocurre durante la infiltración inmunitaria en un tejido lesionado (Ji et al., 2014; Pinho-Ribeiro et al., 2017; Tejada et al., 2018). Por lo tanto, las neuronas sensoriales actúan a modo de sensor de las sustancias químicas de producción

inmunitaria y por ende de la presencia de leucocitos en la zona lesionada.

Es importante destacar que tanto los neutrófilos, como los macrófagos o los linfocitos, son capaces de producir péptidos opioides endógenos, como por ejemplo  $\beta$ -endorfina, encefalinas, dinorfinas o endomorfinas, los cuales se unen a los receptores opioides  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$  con distinta preferencia (revisado en Tejada et al., 2018), y de hecho, la fuente principal de opioides endógenos durante la inflamación son las células inmunitarias (Przewlocki et al., 1992; Rittner et al., 2001). Sin embargo, la producción de estas moléculas, que producen analgesia de manera natural, no es capaz de contrarrestar los efectos de la multitud de factores proalgésicos que se producen durante la inflamación. No en vano, Celso, allá en el siglo I a.c., ya describió el dolor como uno de los signos cardinales de la inflamación. De hecho, de manera habitual, el dolor tiende a reducirse con la resolución de la inflamación y el consecuente término de la respuesta inmunitaria en el tejido, lo que resalta la importancia del sistema inmunológico en la sensibilización neuronal a nivel de la zona inflamada.

Los receptores sigma-1, como se ha comentado en la sección anterior, son capaces de unirse a los receptores opioides y actuar como una subunidad reguladora de los mismos. La primera evidencia de la modulación de los efectos opioides por los receptores sigma-1 es del año 1993, cuando Chien y Pasternak demostraron que el haloperidol, un antagonista dopaminérgico usado clínicamente como antipsicótico, pero que es simultáneamente un antagonista sigma-1 con una elevada afinidad por estos receptores (Cobos et al., 2008), era capaz de incrementar enormemente los efectos analgésicos del agonista opioide  $\mu$  morfina (Chien and Pasternak, 1993). En estudios sucesivos, se demostró que no sólo haloperidol, sino también antagonistas sigma-1 más selectivos, como el BD-1063 o el S1RA, eran capaces de incrementar la analgesia opioide inducida por morfina y otros opioides  $\mu$  usados en clínica, como la oxycodona o el fentanilo, por agonistas  $\kappa$ , tales como el U50,488H o la naloxona benzoilhidrazona, así como la analgesia inducida por el agonista  $\delta$  [D-Pen2, D-Pen5] enkephalin. Las combinaciones empleadas en los múltiples artículos enfocados al estudio de los efectos de las asociaciones entre antagonistas sigma-1 y agonistas opioides han sido revisadas previamente (Sánchez-Fernández et al., 2017). Por lo tanto, el efecto inicialmente descrito en la asociación de haloperidol y morfina era extensible a otros antagonistas sigma-1 más selectivos, así como a otros fármacos opioides con distinta preferencia por los tres subtipos principales de receptores opioides.

Teniendo esto en cuenta, nos planteamos que el

antagonismo sigma-1 podría también potenciar la analgesia opioide inducida por péptidos opioides endógenos y no sólo aquella producida por fármacos opioides. El antagonismo sigma-1 produce efectos antihiperalgésicos durante la inflamación tanto en la rata (Parenti et al., 2014a y b) como en el ratón (Tejada et al., 2014). En uno de nuestros estudios recientes, mostramos que durante la inflamación en el ratón, el bloqueo farmacológico de los receptores sigma-1 por BD-1063 o por S1RA era capaz de producir un efecto antihiperalgésico opioide de origen periférico (reversible por el antagonista opioide periférico naloxona metiodida) en la pata inflamada, sin inducir analgesia en otras zonas sin inflamación, y que este efecto antihiperalgésico era dependiente de la presencia de células inmunitarias (macrófagos o neutrófilos) en el foco inflamatorio (Tejada et al., 2017). Por lo tanto, el bloqueo farmacológico del receptor sigma-1 es capaz de producir analgesia opioide de manera selectiva en la zona dolorida, maximizando el potencial analgésico de las células inmunitarias que de manera natural se acumulan en la inflamación. Estos resultados se sintetizan en la Tabla 1. Es importante destacar que a pesar de que el efecto del antagonismo sigma-1 sea opioide (de manera indirecta), esto no quiere decir que sus efectos sean totalmente equivalentes a la administración de un fármaco opioide. De hecho, el antagonismo sigma-1 carece de los efectos secundarios tan limitantes que tienen los fármacos opioides, como el estreñimiento o las propiedades reforzantes que tienen estos fármacos, al menos en el roedor (Sánchez et al., 2013 y 2014; Vidal-Torres et al., 2013). Esto último es particularmente relevante teniendo en cuenta la “epidemia de opioides” que tanto preocupa en algunas partes del mundo, en particular en los Estados Unidos de América (Lyden y Binswanger, 2019).

### **El papel del receptor sigma-1 en la neuroinflamación periférica**

Las células de Schwann son las células gliales más abundantes en el sistema nervioso periférico. Cuando se produce la lesión en un nervio, las células de Schwann adquieren un fenotipo reparador, ganando capacidad de proliferación y liberando varios factores que entran en contacto con los axones lesionados. Entre estos factores se encuentran varias neurotrofinas, incluyendo GDNF (factor neurotrófico derivado de la glía, de sus siglas en inglés), BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro, de sus siglas en inglés) y NGF, las cuales promueven el crecimiento y regeneración de los axones dañados, aunque también sensibilizan a las neuronas sensoriales y por lo tanto favorecen el desarrollo del dolor neuropático (Scholz and Woolf, 2007; Wei et al., 2019). Estas neurotrofinas no son los únicos factores pronociceptivos

que producen las células de Schwann reparadoras, las cuales son también capaces de liberar ATP, el cual interacciona con los receptores purinérgicos de los axones sensoriales promoviendo la despolarización neuronal (Wei et al., 2019). Por último, estas células de Schwann producen varias citoquinas proinflamatorias (incluyendo el TNF, la IL-6 y la IL-1) tras el daño nervioso, las cuales (como se ha comentado en el apartado anterior) contribuyen a la sensibilización de las neuronas sensoriales periféricas y por supuesto al reclutamiento de células inmunitarias (macrófagos, células T y mastocitos), que en consecuencia incrementan los niveles de citoquinas proinflamatorias, y por lo tanto refuerzan la sensibilización de los axones nociceptivos (Scholz and Woolf, 2007; Wei et al., 2019). Por consiguiente, la acción de las células de Schwann juega un papel muy relevante en la generación del dolor neuropático.

Ha sido descrito que las células de Schwann en estado basal (en un nervio intacto) expresan de manera robusta el receptor sigma-1 (Palacios et al., 2004; Shen et al., 2017), y cuando se produce la sección del nervio y las células de Schwann proliferan, mantienen la expresión del receptor sigma-1 (Shen et al., 2017). Debido al incremento del número de estas células tras la sección parcial del nervio ciático, y al consecuente incremento local en la densidad de los receptores sigma-1 en el neuroma, el radioligando sigma-1 [<sup>18</sup>F]FTC-146 es capaz de detectar el sitio del daño nervioso periférico cuando se usa como sonda en ensayos de tomografía por emisión de positrones-imagen de resonancia magnética en la rata (PET/MRI, de sus siglas en inglés) (Shen et al., 2017). El receptor sigma-1 en el sitio del daño nervioso podría jugar un papel funcional importante, puesto que la administración de FTC-146 en el sitio del neuroma disminuye la hipersensibilidad sensorial (Shen et al., 2017). Sin embargo, son necesarios más estudios para clarificar si la acción de este ligando sigma-1 en el dolor neuropático se produce a nivel de las células de Schwann o a nivel neuronal. También sería interesante estudiar si la administración de ligandos sigma-1 es capaz de alterar la proliferación de las células de Schwann, las células inmunitarias que son reclutadas al sitio lesionado, así como los niveles de factores pronociceptivos en el sitio del daño nervioso.

Durante el dolor crónico también se produce una neuroinflamación periférica a nivel de los ganglios de las raíces dorsales (DRG, de sus siglas en inglés), donde se sitúan los somas de las neuronas sensoriales periféricas. Este proceso se ha estudiado con particular profundidad (aunque no únicamente) tras una lesión nerviosa periférica. Las células satélite, las cuales rodean los somas de las neuronas sensoriales periféricas, son de las primeras células gliales en ser activadas tras una estimulación nociceptiva de

alta intensidad, como puede ser tras una lesión nerviosa. Uno de los factores que produce la activación de las células satélite es el ATP liberado desde el soma neuronal por la actividad nociceptiva inducida por la lesión del nervio (Ji et al., 2016). Tras el daño nervioso, tanto las neuronas como las células satélite activas (aunque principalmente las primeras) producen BDNF, lo cual contribuye tanto a la regeneración axonal como a la sensibilización nociceptiva (Zhu et al., 2012; Sikandar et al., 2018). Las células satélite activas producen TNF, el cual participa a su vez en el incremento de la excitabilidad de las neuronas sensoriales (Ji et al., 2016). Además de la producción de TNF, las células satélite activas liberan proteasas específicas que activan a la quimioquina fractalquina (también conocida como CX3CL1), la cual está en forma inactiva en la membrana de los somas de las neuronas sensoriales, de manera que la acción proteolítica libera a esta citoquina de su anclaje, y queda por lo tanto en forma soluble (Souza et al., 2013). La fractalquina es una de las señales más importantes para la invasión de los macrófagos al DRG, junto con la quimioquina CCL-2 (también denominada MCP1, de las siglas en inglés de proteína quimiotáctica de monocitos-1), la cual es liberada por las neuronas dañadas (Scholz and Woolf, 2007). Los macrófagos adquieren una disposición peculiar en el DRG, rodeando a los somas de las neuronas dañadas, y estableciendo por lo tanto un contacto muy estrecho con las neuronas afectadas (Vega-Avelaira et al., 2009). Los macrófagos liberan citoquinas proinflamatorias, tales como IL-6 (entre otras), que sensibilizan a las neuronas sensoriales con las que establecen contacto así como a las neuronas vecinas, que a pesar de no haber sido dañadas por la lesión nerviosa, se sensibilizan por el ambiente proinflamatorio local del DRG (Scholz y Woolf, 2007). Las células T, atraídas por los macrófagos al DRG (Raouf et al., 2018), también contribuyen a la neuroinflamación del DRG, y son de gran importancia en el dolor neuropático (Cobos et al., 2018). En cambio, los neutrófilos no parecen ser reclutados al DRG tras la lesión nerviosa (Bravo-Caparrós et al., 2020), excepto en circunstancias en la que la lesión nerviosa curse con una inflamación particularmente prominente en el nervio (Scholz and Woolf, 2007).

El papel del receptor sigma-1 en el DRG durante el dolor neuropático ha sido explorado en estudios recientes. El DRG contiene una densidad de receptores sigma-1 mucho mayor que varias áreas centrales importantes en el procesamiento doloroso, tales como la zona dorsal de la médula espinal, la amígdala basolateral, la sustancia gris periacueductal o la médula rostralventral (Sánchez-Fernández et al., 2014). Aunque el primer estudio que describió la localización del receptor sigma-1 en el DRG de rata encontró a este receptor situado tanto en neuronas como en células satélite (Bangaru et al., 2013), estudios poste-

riores tanto en ratón como en rata, localizan al receptor sigma-1 con una distribución específica neuronal (Mavlyutov et al., 2016; Montilla-García et al., 2018; Bravo-Caparrós et al., 2020; Shin et al., 2020). Tras el daño en el nervio periférico, el receptor sigma-1 del soma neuronal de las neuronas dañadas se activa (posiblemente por el incremento en el  $Ca^{2+}$  intracelular inducido por la lesión) y se mueve desde localizaciones intracelulares a las regiones próximas a la membrana plasmática (Shin et al., 2020; Bravo-Caparrós et al., 2020). Es interesante destacar que las neuronas dañadas, con el receptor sigma-1 externalizado, son principalmente las que concentran a los macrófagos rodeando al cuerpo neuronal. Por lo tanto, es posible que el receptor sigma-1 juegue un papel relevante en la comunicación entre neurona y macrófago en este contexto (Bravo-Caparrós et al., 2020). De hecho, la inhibición de la expresión del receptor sigma-1 en ratones knockout para este receptor produce una marcada disminución en la producción de CCL-2 a nivel del DRG con la consecuente disminución de la infiltración de macrófagos en el ganglio (Bravo-Caparrós et al., 2020). Aunque no se ha estudiado si la inhibición del receptor sigma-1 produce también una disminución en la infiltración de células T, esto es esperable, teniendo en cuenta la importancia de los macrófagos en el reclutamiento de esta estirpe linfocitaria (Raouf et al., 2018). La disminución de macrófagos en estos ratones mutantes knockout sigma-1 se acompañó de una disminución en el contenido en IL-6 en el DRG lesionado (Bravo-Caparrós et al., 2020), y por lo tanto en su ambiente proinflamatorio. De hecho los ratones knockout sigma-1, así como ratones de genotipo salvaje cuya expresión de este receptor ha sido disminuida selectivamente en las neuronas sensoriales periféricas usando vectores virales, muestran una hipersensibilidad sensorial neuropática disminuida (Bravo-Caparrós et al., 2020; Shin et al., 2020).

Es interesante mencionar que el tratamiento sistémico con el antagonista sigma-1 S1RA también fue capaz de revertir la hipersensibilidad neuropática (Bravo-Caparrós et al., 2019). En este último estudio, el efecto del S1RA fue revertido por el antagonista opioide periférico naloxona metiodida (Bravo-Caparrós et al., 2019). Por lo tanto, estos resultados parecen indicar que además de los efectos en la neuroinflamación periférica de la inhibición del receptor sigma-1, es posible que parte del efecto analgésico de la inhibición de este receptor implique la potenciación de la analgesia opioide endógena durante la neuropatía. Teniendo en cuenta la abundancia de las células inmunitarias en el sistema nervioso periférico durante el dolor neuropático, y que las células inmunitarias producen opioides endógenos (Tejada et al., 2018), parece razonable pensar que la inhibición del receptor sigma-1 potencie la analgesia opioide de origen inmunitario, de manera similar a lo descrito en la sección anterior para el dolor inflamatorio.

Por último, el tratamiento sistémico con S1RA reduce el incremento en los niveles de BDNF en el DRG durante el desarrollo de una artrosis experimental en la rodilla (Carcolé et al., 2019b). Aunque el BDNF en el DRG tiene un origen mixto, ya que procede tanto de las neuronas sensoriales como de las células satélite (Sikandar et al., 2018), teniendo en cuenta que según los datos actuales el receptor sigma-1 no está presente en estas últimas, es muy posible que la disminución de los niveles de BDNF ganglionares en respuesta al S1RA sea producido por su acción en las neuronas periféricas. Sin embargo, puesto que se produce una comunicación intensa entre las neuronas y las células satélite, no es descartable que la disminución en la actividad neuronal inducida por el S1RA repercuta de manera indirecta en una menor actividad de las células satélite y por lo tanto en los niveles de BDNF producidos por estas últimas. Son necesarios más experimentos para clarificar este aspecto del efecto del receptor sigma-1 en la respuesta neuroinflamatoria periférica.

Los estudios en los que se explora el papel del receptor sigma-1 en la neuroinflamación periférica se resumen en la Tabla 1.

En resumen, aunque todavía son necesarios estudios profundos para entender la influencia del receptor sigma-1 en la modulación de la actividad de los diversos tipos celulares gliales e inmunitarios en la neuroinflamación periférica durante el dolor crónico, la evidencia científica acumulada recientemente indica que estos receptores juegan un papel relevante en este proceso.

### **El papel del receptor sigma-1 en la neuroinflamación central**

En el dolor crónico hay dos tipos celulares gliales cuyo papel es determinante en los acontecimientos que tienen lugar en el asta dorsal de la médula espinal: la microglía y los astrocitos. Las microglía son células inmunitarias del sistema nervioso central equivalentes a los macrófagos periféricos. El CCL-2 producido por las neuronas sensoriales periféricas, y transportado hasta el asta dorsal, tiene un papel clave en la activación microglial, junto con la liberación de otros factores por parte de las terminales centrales de estas neuronas periféricas, tales como el ATP (Scholz y Woolf, 2007; Ji et al., 2016). Además, la microglía activa es capaz de fragmentar a la fractalquina de la membrana neuronal mediante acciones enzimáticas, lo que refuerza su actividad (Clark y Malcangio, 2014). La activación de la microglía por la estimulación nociceptiva conduce a su proliferación en el asta dorsal de la médula espinal, la cual, de manera similar a sus análogos periféricos, contribuye

en gran medida a la producción de citoquinas proinflamatorias, tales como TNF, IL-1 $\beta$  e IL-6, y con ello a la modulación de la actividad de las neuronas centrales y al incremento de la transmisión central de la señal dolorosa (Scholz y Woolf, 2007; Pinho-Ribeiro et al., 2017). Además, estas citoquinas proinflamatorias, junto con factores liberados por las terminales centrales de las neuronas sensoriales periféricas (tales como el ATP), promueven la activación de los astrocitos (Ji et al., 2016).

Los astrocitos forman redes interconectadas por uniones estrechas, las cuales contienen hemicanales formados por conexinas, como la conexina 43 (Cx43). La unión de dos hemicanales, uno de cada astrocito, forma un canal completo. Estos canales permiten un intercambio rápido de iones y metabolitos entre los astrocitos que conforman dicha red (Xing et al., 2019). Cuando los astrocitos se activan por las señales descritas en el párrafo anterior, estos se hipertrofian y proliferan, y la Cx43 se expresa en lugares diferentes a las uniones estrechas entre astrocitos, lo que permite la salida al medio extracelular de ATP y D-serina (Xing et al., 2019; Ji et al., 2018). Esta última es sintetizada por una racemasa inducible en el astrocito. Mientras que el ATP activa receptores purinérgicos neuronales, la D-serina actúa como co-agonista (en el sitio de unión a la glicina) de los receptores de NMDA en las sinapsis centrales (Xing et al., 2019). En conjunto, la actividad de la microglía y los astrocitos contribuye a la sensibilización de las vías nociceptivas centrales. Se cree que la microglía es activada de una manera más temprana que los astrocitos durante el dolor crónico, y por lo tanto se piensa que mientras que la microglía es particularmente relevante en etapas tempranas del dolor patológico, los astrocitos tienen un papel más importante en su mantenimiento (Yan et al., 2017). Sin embargo, los astrocitos son capaces de responder a estímulos nociceptivos de corta duración, del orden de minutos, activando un enzima intracelular, la aromataasa astrocitaria, la cual produce 17 $\beta$ -estradiol (O'Brien et al., 2015; Choi et al., 2018a). Este producto tiene un efecto neuroprotector (Azcoitia et al., 2003) aunque también pronociceptivo (O'Brien et al., 2015).

Mientras que la evidencia de la localización del receptor sigma-1 en las neuronas sensoriales periféricas es clara, algunos estudios muestran una localización exclusivamente neuronal de este receptor en el asta dorsal (Alonso et al., 2000; Jeong et al., 2015), mientras que otros lo detectan en astrocitos y no en neuronas (Moon et al., 2014; Choi et al., 2016). Por lo tanto, no hay acuerdo en la localización exacta de este receptor a nivel del asta dorsal. Esta disparidad podría ser debida a la especificidad de los anticuerpos usados, así como a los diferentes métodos de tinción empleados. Son necesarios más estudios para clarificar la localización exacta del receptor sigma-1 a nivel de la médula espinal.

A pesar de las incógnitas en cuanto a la localización precisa de este receptor en el asta dorsal, los resultados de los estudios enfocados a determinar el papel del receptor sigma-1 en la neuroinflamación central son muy congruentes, como se describirá a continuación. El antagonismo del receptor sigma-1 produce la disminución de la microgliosis en el asta dorsal de la médula espinal en un modelo de dolor inflamatorio en la rata (Jeong et al., 2015), en un modelo de artrosis en el ratón (Carcolé et al., 2019b), y en el dolor inducido por un cáncer óseo en la rata (Zhu et al., 2015). La disminución en la microgliosis por el antagonismo sigma-1 (BD-1047 o S1RA) produjo una disminución de citoquinas proinflamatorias de origen eminentemente microglial, como TNF o IL-1 $\beta$  (Jeong et al., 2015; Carcolé et al., 2020). En otros estudios, realizados en un modelo de dolor neuropático central en el ratón, encuentran una disminución marcada de los niveles de estas citoquinas proinflamatorias en el ratón knockout para el receptor sigma-1, o tras la administración de S1RA (Castany et al., 2018 y 2019). En todos estos estudios, la disminución en la actividad microglial o la disminución de citoquinas proinflamatorias en el asta dorsal por la inhibición del receptor sigma-1, estuvo acompañada de una disminución de las manifestaciones dolorosas.

El antagonismo de los receptores sigma-1 por BD-1047 también fue capaz de disminuir la astrocitosis en el asta dorsal de la médula espinal en varios modelos de dolor patológico, incluyendo durante la inflamación por carragenina en la rata (Choi et al., 2018b), en el dolor neuropático inducido por la lesión mecánica del nervio ciático en el ratón (Moon et al., 2014), así como en un modelo de dolor neuropático de origen central en el ratón (Choi et al., 2016). Además, la inhibición del receptor sigma-1 fue capaz de disminuir la expresión de la serina racemasa, con el consecuente descenso en la producción de D-serina (Choi et al., 2018b), y de la conexina Cx43 (Choi et al., 2016), lo que podría repercutir en la capacidad de los astrocitos para liberar algógenos químicos en las sinapsis centrales. En todos estos estudios se cuantificó una disminución en la hipersensibilidad sensorial en los distintos modelos de dolor empleados. Como se ha comentado previamente, la D-serina actúa como coagonista de los receptores de NMDA, por lo que el alivio del dolor mediado por la inhibición de la actividad astrocitaria por el antagonismo sigma-1 puede explicarse por una disminución en la actividad glutamatergica en el asta dorsal. De hecho, ha sido descrito que la administración intratecal del agonista sigma-1 PRE-084 incrementa los efectos pronociceptivos del NMDA, y este proceso es revertido por inhibidores de la actividad astrocitaria (Choi et al., 2017), lo que realza la modulación del receptor sigma-1 de los efectos pronociceptivos glutamatergicos mediados por los astrocitos. Por último, y a modo de ejemplo del papel del receptor sigma-1 en

los efectos pronociceptivos rápidos de los astrocitos, ha sido descrito que el antagonismo sigma-1 inhibe la activación de la aromatasastrocitaria, y esto es suficiente para disminuir el dolor inducido por la administración intraplantar de formalina en cuestión de minutos (Choi et al., 2018a).

Los estudios en los que se explora el papel del receptor sigma-1 en la neuroinflamación central se resumen en la Tabla 1.

Es interesante resaltar que todos los procesos centrales en estos modelos de dolor crónico (exceptuando aquellos inducidos por la lesión directa de la médula espinal) se desencadenan por la actividad nociceptiva periférica. Como se ha comentado previamente, el CCL-2 proveniente de las neuronas sensoriales periféricas juega un papel importante en el reclutamiento microglial, y la actividad de estas células inmunitarias es a su vez importante para la activación de la astrogliá. Puesto que la inhibición del receptor sigma-1 disminuye la producción de esta quimioquina a nivel del DRG (Bravo-Caparrós et al., 2020), no se puede descartar que al menos parte de los efectos centrales de la inhibición del receptor sigma-1 que se describen en esta sección estén influenciados por los receptores sigma-1 periféricos. Incluso aquellos estudios en los que se administran antagonistas sigma-1 de manera intratecal (ver Tabla 1) pueden estar influenciados por las acciones periféricas de los fármacos administrados, puesto que este tipo de administración produce el contacto de la solución administrada con el DRG (Tan et al., 2015).

Teniendo en cuenta estos resultados en conjunto, se puede concluir que los receptores sigma-1 juegan un papel muy relevante en la neuroinflamación a nivel central, mediante la modulación de la actividad de la microglía y de los astrocitos en el asta dorsal de la médula espinal.

Finalmente, además de la neuroinflamación en el asta dorsal de la médula espinal, se sabe que durante el dolor crónico se incrementa la actividad microglial en áreas supraespinales, tanto en roedores (Lucie Blaszczyk et al., 2018 J Neuroinf; Carcolé et al., 2019a) como en humanos (Loggia et al., 2015). Aunque el papel de la neuroinflamación supraespinal en el dolor está mucho menos estudiado que a nivel de la médula espinal, se piensa que exacerba la transmisión nociceptiva y la percepción dolorosa (Fiore y Austin, 2016). Se ha descrito que la administración del antagonista sigma-1 S1RA, en animales con una artrosis experimental, disminuye la proliferación microglial en la corteza prefrontal medial (Carcolé et al., 2019a), la cual es relevante para el procesamiento emocional (Gusnard et al., 2001; Etkin et al., 2011), de la función cognitiva (Phelps et al., 2004), y en la modulación de la percepción del dolor (Apka-

**Tabla 1A.** Resumen de los estudios que describen la localización celular de los receptores sigma-1 y su papel en las interacciones neuroinmunitarias y la neuroinflamación en diversos modelos de dolor. En la tabla no se muestran los estudios enfocados en la distribución de los receptores sigma-1 en ausencia de algún estado patológico.

Tipo de dolor	Modelo	Especie	Sexo	Tejido	Expresión del receptor sigma-1	Ligando sigma-1/ KO	Ruta	Efecto en interacción neuroinmunitaria/ neuroinflamación	Efecto en dolor	Referencia	
Dolor inflamatorio	Carragenina i.pl.	Ratón	Hembra	Pata trasera	-	BD1063/ SIRA	s.c. y i.pl.	↑ efecto de los péptidos opioides endógenos de origen inmunitario	↓ hiperalgesia mecánica y térmica	Tejada et al., 2017	
		Rata	Macho	Médula espinal	-	BD-1047	i.t.	↓ D-serina y serina racemasa en astrocitos	-	Choi et al., 2018b	
		zimosano i.pl.	Rata	Macho	Médula espinal	Neuronas	BD-1047	p.o.	↓ microgliosis ↓ IL-1β	-	Jeong et al., 2015
			Rata	Macho	Nervio ciático	Células de Schwann	FTC-146	Inyección en el nervio	-	↓ alodinia mecánica	Shen et al., 2017
Dolor neuropático periférico	SNI	Ratón	Hembra	DRG	Neuronas	KO	-	↓ infiltración de macrófagos ↓ CCL-2 e IL-6	↓ alodinia al frío y mecánica	Bravo-Carrón et al., 2019 y 2020	
		Rata	Macho	DRG	Neuronas	Inhibición de la expresión mediante un vector viral	Microinyección en el DRG	-	↓ hipersensibilidad mecánica, térmica y al frío	Shin et al., 2020	
		SNL	Rata	Macho	DRG	Neuronas y células satélite	-	-	-	Bangaru et al., 2013	
			Rata	Macho	DRG	Astrocitos	BD-1047	i.t.	↓ astrocitosis	↓ alodinia mecánica	Moon et al., 2014
		CCI	Ratón	Macho	Médula espinal	Astrocitos	BD-1047	i.t.	↓ D-serina en astrocitos	↓ alodinia mecánica	Moon et al., 2015
						-	BD-1047	i.t.	Efectos opuestos a la activación de astrocitos	↓ alodinia mecánica	Choi et al., 2017

Tabla 1B. Continuación Tabla 1A.

Tipo de dolor	Modelo	Especie	Sexo	Tejido	Expresión del receptor sigma-1	Ligando sigma-1/KO	Ruta	Efecto en interacción neuroinmunitaria/neuroinflamación	Efecto en dolor	Referencia
Dolor neuropático central	Contusión medular	Ratón	Hembra	Médula espinal	-	KO		↓TNF y IL-1β	↓hipersensibilidad mecánica y térmica	Castany et al., 2018
					-	SIRA	i.p.	↓TNF y IL-1β	↓hipersensibilidad mecánica y térmica	Castany et al., 2019
Dolor neuropático	Lesión medular por aguja	Ratón	Macho	Médula espinal	Astrocitos	BD-1047	i.t.	↓astrocitosis ↓Cx43	↓alodinia mecánica	Choi et al., 2016
					-	SIRA	i.p.	↓BDNF	↓alodinia mecánica	Carcolé et al., 2019b
	MIA intra-articular	Ratón	Macho	Médula espinal	-	SIRA	i.p.	↓microgliosis ↓TNF y IL-1β	↓alodinia mecánica	Carcolé et al., 2019b
				Corteza prefrontal medial	-	SIRA	i.p.	↓microgliosis	↓alodinia mecánica ↓déficits cognitivos ↓conducta depresiva	Carcolé et al., 2019a
Dolor canceroso	Inyección de células tumorales en la tibia	Rata	Hembra	Médula espinal	-	BD-1047	i.t.	↓microgliosis ↓TNF	↓alodinia mecánica	Zhu et al., 2015
Dolor inducido por un alérgeno químico	Formalina i.pl.	Ratón	Macho	Médula espinal	Astrocitos	BD-1047	i.t.	↓activación de armataza astrocitaria	↓respuestas nociceptivas	Choi et al., 2018a
					-	PRE-084	i.t.	↑activación de los astrocitos	↑respuestas nociceptivas	Choi et al., 2017

BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro, CCI: constricción crónica del nervio ciático, DRG: ganglio de la raíz dorsal, IL: interleuquina, i.pl.: intraplantar, i.t.: intratecal, i.p.: intraperitoneal, KO: knockout, MIA: monoiodoacetato, NMDA: ácido N-metil-D-aspartico, p.o.: vía oral, s.c.: subcutánea, SNI: sección parcial del nervio ciático, SNL: ligadura del nervio espinal, TNF: factor de necrosis tumoral (todas ellas de sus siglas en inglés).

rian et al., 2005; Metz et al., 2009). Curiosamente, el antagonismo sigma-1 mejoró los déficits cognitivos y la conducta depresiva de los animales artrósicos (Carcolé et al., 2019a). Este estudio se resume en la Tabla 1. Estos resultados indican que el antagonismo sigma-1, posiblemente por la modulación supraespinal de la respuesta neuroinflamatoria, no sólo disminuye la hipersensibilidad sensorial, la cual se evalúa en animales mediante conductas reflejas simples basadas en estímulo-respuesta (González-Cano et al., 2020), sino que es capaz de alterar aspectos más profundos de la experiencia dolorosa.

### **La influencia del sexo en los procesos neuroinflamatorios y en el papel del receptor sigma-1**

Tradicionalmente, en la investigación preclínica, y en particular en neurociencias, se ha evitado de manera casi absoluta el uso de animales hembra para la realización de los ensayos (Beery and Zucker, 2011). Esto es particularmente relevante en el tema de la investigación en dolor, puesto que gran parte de los trastornos dolorosos crónicos son, en términos generales, más prevalentes en mujeres que en hombres (Greenspan et al., 2007), por lo que sin duda merece la pena estudiar el procesamiento doloroso en ambos sexos. Además, ha sido descrito recientemente que el papel de los procesos neuroinflamatorios en el dolor podría ser diferente entre animales de ambos sexos (al menos en el ratón). En concreto, se piensa que la microglía juega un papel más relevante en el dolor neuropático en animales macho que en hembras, mientras que las células T juegan un papel más relevante en hembras que en machos (Sorge et al., 2015). En el caso particular que contempla esta revisión, aunque hay más estudios realizados con machos que con hembras (ver Tabla 1), en todos ellos parece haber acuerdo en cuanto a que la inhibición del receptor sigma-1 disminuye los procesos neuroinflamatorios de manera independiente del sexo del animal empleado. Sin embargo, en cada estudio se han analizado variables muy concretas y no solapables con los demás estudios, y únicamente en animales de un sexo determinado, por lo que no se ha realizado una comparación formal entre animales machos y hembras en cuanto al papel del receptor sigma-1 en estos procesos.

Hay algún estudio previo en el que se ha evaluado el efecto de la inhibición del receptor sigma-1 en la modulación del dolor en animales de ambos sexos. En concreto, los ratones knockout para el receptor sigma-1 muestran una pérdida de la sensibilidad a la alodinia mecánica inducida por capsaicina (un modelo conductual de sensibilización central) equivalente entre machos y hembras (Entrena et al., 2009). Ade-

más, ha sido descrito que no hay diferencias entre sexos, ni en estos animales mutantes ni en ratones no modificados genéticamente tratados con S1RA, en la hipersensibilidad frente a un estímulo mecánico, calorífico o frío tras la sección parcial del nervio ciático (SNI) (Bravo-Caparrós et al., 2019). Por lo tanto, y al menos por ahora, no hay ninguna evidencia que apunte a que haya diferencias dependientes del sexo en la modulación del dolor por el receptor sigma-1. Merece la pena mencionar que aunque el dimorfismo sexual se puede expresar como una diferencia en la sensibilidad al dolor, este no es siempre el caso. De hecho, se han observado diferencias mecánicas en la transmisión del dolor entre sexos a pesar de que la sensibilidad al estímulo doloroso fuera idéntica entre machos y hembras (revisado en González-Cano et al., 2020). Por lo tanto, no es descartable que exista algún parámetro sexualmente dimórfico (no descrito todavía) en el papel del receptor sigma-1 en la comunicación entre las neuronas sensoriales y las células inmunitarias y gliales tan importantes en el dolor crónico.

### **Los ensayos clínicos con S1RA, un antagonista sigma-1 selectivo**

El S1RA es un antagonista selectivo del receptor sigma-1 desarrollado por Esteve Pharmaceuticals S.A., con la colaboración de numerosos grupos de investigación, incluyendo al nuestro. Como se ha comentado a lo largo de las secciones previas, el antagonismo del receptor sigma-1 por el S1RA (y por otros ligandos sigma-1) produce efectos beneficiosos en el dolor en modelos animales de inflamación, neuropatía central y periférica inducidas por lesiones mecánicas, artrosis y cáncer, y al menos parte de estos efectos son atribuibles a la potenciación de la analgesia opioide inmunitaria y/o a la modulación de los procesos neuroinflamatorios centrales y periféricos.

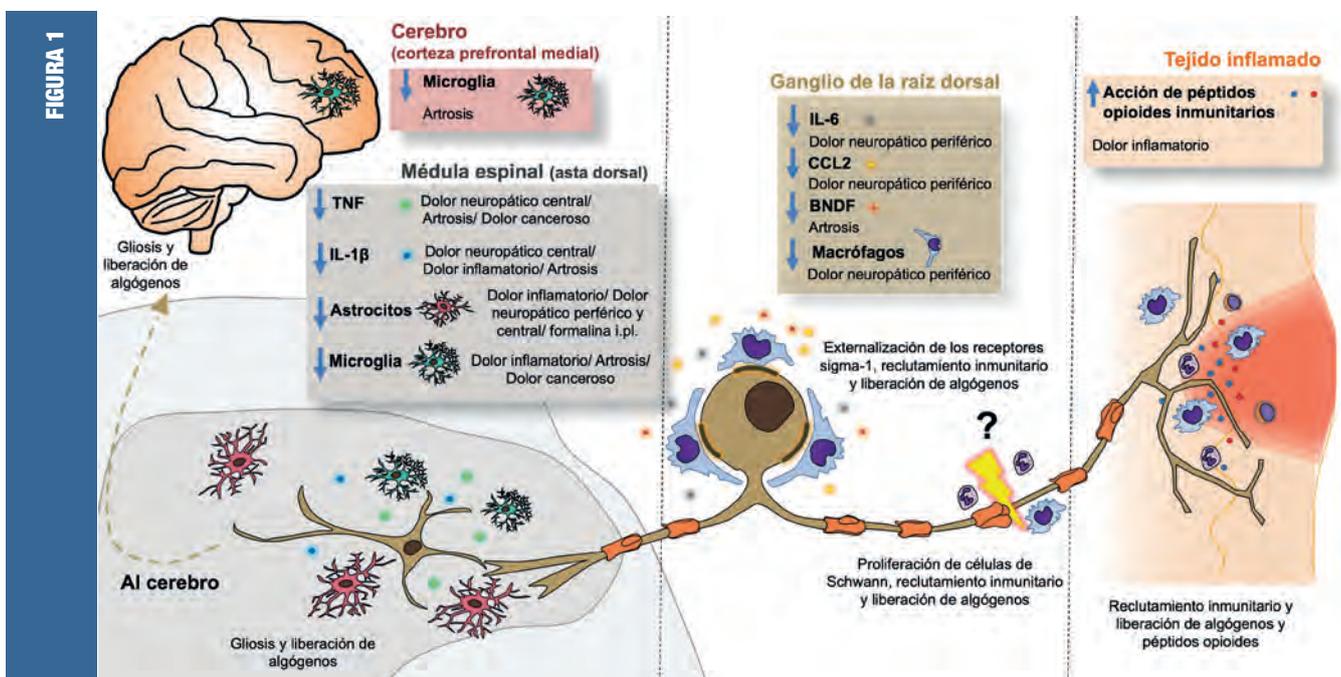
A nivel clínico, el S1RA ha demostrado tener un perfil adecuado de seguridad en sujetos sanos en tres ensayos clínicos de fase I independientes, en los que se ha evaluado el efecto de este fármaco en un total de 174 individuos (Abadías et al., 2013). Además, el S1RA ha sido evaluado en un ensayo clínico de fase IIa para el tratamiento del dolor neuropático inducido por oxaliplatino (Bruna et al., 2018), un antineoplásico de amplio uso clínico que induce el desarrollo de una neuropatía periférica en un porcentaje alto de pacientes (Sisignano et al., 2014). En este estudio, la administración repetida del S1RA disminuyó la hipersensibilidad dolorosa frente a un estímulo frío, así como el porcentaje de pacientes que experimentaron una neuropatía severa crónica. Sin embargo, aunque los resultados son sin duda prometedores, al ser un estudio de fase IIa, el número de participantes fue re-

ducido (62 pacientes tratados con el S1RA) (Bruna et al., 2018). Por lo tanto, son necesarios más estudios para evaluar de manera apropiada el potencial analgésico del S1RA en el dolor neuropático inducido por oxaliplatino. Es relevante mencionar que hay varios estudios preclínicos en los que se ha demostrado que este fármaco es capaz de disminuir el desarrollo de la neuropatía periférica inducida por quimioterápicos, incluyendo al paclitaxel (Nieto et al., 2012 y 2014) y al oxaliplatino (Gris et al., 2016). Sin embargo, en ninguno de ellos se estudian los procesos neuroinflamatorios. La neuroinflamación durante la neuropatía inducida por agentes quimioterápicos no parece ser tan robusta como la producida tras un daño mecánico en el nervio, y aunque hay cierta controversia sobre la importancia de la neuroinflamación en este tipo de neuropatía, mientras que la microgliosis parece predominar en el dolor neuropático inducido por paclitaxel, la astrocitosis parece predominar en la neuropatía inducida por oxaliplatino (revisado en Sisignano et al., 2014). Por lo tanto son necesarios más estudios para determinar el mecanismo por el cual el S1RA inhibe el dolor neuropático inducido por estos antineoplásicos.

Por último, dado el potencial analgésico del S1RA en modelos animales de dolor de etiología diversa, sería justificable (y deseable) la realización de ensayos clínicos adicionales en pacientes con otros tipos de trastornos dolorosos.

## Conclusiones

En esta revisión de la literatura hemos resumido la evidencia científica actual sobre los efectos moduladores del receptor sigma-1 en la sensibilización inducida por las células inmunitarias en un tejido inflamado, así como la influencia de este receptor en los procesos de neuroinflamación periférica y central. Aunque los estudios originales han sido realizados en modelos de dolor muy variados, de manera que en cada uno de ellos se ha abordado un aspecto muy concreto del proceso global, cuando se consideran todos en conjunto (ver Figura 1), se puede concluir que el receptor sigma-1 juega un papel clave en las interacciones neuroinmunitarias, así como en la comunicación entre las neuronas y células gliales, en varios puntos clave de la neurotransmisión dolorosa. La inhibición del receptor sigma-1 incrementa la analgesia opioide periférica de origen inmunitario, y disminuye los procesos de neuroinflamación periférica y central en varios modelos de dolor patológico. Teniendo en cuenta la gran relevancia de la interacción entre las neuronas sensoriales y las células no neuronales en el dolor crónico, los antagonistas sigma-1 podrían constituir una nueva clase de analgésicos con un mecanismo de acción sin precedentes. Esperamos con impaciencia nuevos estudios preclínicos y clínicos enfocados en explorar las posibilidades terapéuticas de estos receptores tan intrigantes.



**Figura 1.** Efecto de la inhibición del receptor sigma-1 en las interacciones neuroinmunitarias y neurogliales en el dolor. Las neuronas sensoriales y varios tipos de células no neuronales interactúan mediante señales químicas en varios niveles de la transmisión nociceptiva, y esta interacción es altamente relevante para la inducción y el mantenimiento del dolor crónico. En los cuadros coloreados se indican las acciones de la inhibición del receptor sigma 1 en los distintos puntos de la transmisión nociceptiva, así como en los modelos preclínicos de dolor en los que se han descrito estos procesos. Se desconoce con exactitud el papel del receptor sigma 1 a nivel de las células de Schwann (aunque se sabe que lo expresan), por lo que se ha indicado en la figura con un interrogante. Ver las referencias en el texto y en la Tabla 1.

## Referencias

1. Abadías M, Escriche M, Vaqué A, Sust M, Encina G. Safety, tolerability and pharmacokinetics of single and multiple doses of a novel sigma-1 receptor antagonist in three randomized phase I studies. *Br J Clin Pharmacol*, 2013; 75:103-17.
2. Alonso G, Phan V, Guillemain I, Saunier M, Legrand A, Anoaí M, Maurice T. Immunocytochemical localization of the sigma1 receptor in the adult rat central nervous system. *Neuroscience*, 2000; 97:155-70.
3. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005 Aug;9(4):463-84.
4. Azcoitia I, Sierra A, Veiga S, García-Segura LM. Aromatase expression by reactive astroglia is neuroprotective. *Ann N Y Acad Sci*, 2003; 1007:298-305.
5. Bangaru ML, Weihrauch D, Tang QB, Zoga V, Hogan Q, Wu HE. Sigma-1 receptor expression in sensory neurons and the effect of painful peripheral nerve injury. *Mol Pain*, 2013; 9:47.
6. Beery AK, Zucker I. Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Jan;35(3):565-72.
7. Blaszczyk L, Maître M, Lesté-Lasserre T, Clark S, Cota D, Oliet SHR, Fénélon VS. Sequential alteration of microglia and astrocytes in the rat thalamus following spinal nerve ligation. *J Neuroinflammation*, 2018; 15:349.
8. Bravo-Caparrós I, Perazzoli G, Yeste S, Cikes D, Baeyens JM, Cobos EJ, Nieto FR. Sigma-1 Receptor Inhibition Reduces Neuropathic Pain Induced by Partial Sciatic Nerve Transection in Mice by Opioid-Dependent and -Independent Mechanisms. *Front Pharmacol*, 2019; 10:613.
9. Bravo-Caparrós I, Ruiz-Cantero MC, Perazzoli G, Cronin SJF, Vela JM, Hamed MF, Penninger JM, Baeyens JM, Cobos EJ, Nieto FR. Sigma-1 receptors control neuropathic pain and macrophage infiltration into the dorsal root ganglion after peripheral nerve injury. *FASEB J*, 2020; 34:5951-5966.
10. Brown MC, Perry VH, Lunn ER, Gordon S, Heumann R. Macrophage dependence of peripheral sensory nerve regeneration: possible involvement of nerve growth factor. *Neuron*, 1991; 6:359-70.
11. Bruna J, Videla S, Argyriou AA, Velasco R, Villoria J, Santos C, Nadal C, Cavaletti G, Alberti P, Briani C, Kalofonos HP, Cortinovis D, Sust M, Vaqué A, Klein T, Plata-Salamán C. Efficacy of a Novel Sigma-1 Receptor Antagonist for Oxaliplatin-Induced Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIa Clinical Trial. *Neurotherapeutics*, 2018; 15:178-189.
12. Carcolé M, Zamanillo D, Merlos M, Fernández-Pastor B, Cabañero D, Maldonado R. Blockade of the Sigma-1 Receptor Relieves Cognitive and Emotional Impairments Associated to Chronic Osteoarthritis Pain. *Front Pharmacol*, 2019 a);10:468.
13. Carcolé M, Kummer S, Gonçalves L, Zamanillo D, Merlos M, Dickenson AH, Fernández-Pastor B, Cabañero D, Maldonado R. Sigma-1 receptor modulates neuroinflammation associated with mechanical hypersensitivity and opioid tolerance in a mouse model of osteoarthritis pain. *Br J Pharmacol*, 2019 b); 176:3939-3955.
14. Carroll MC. The complement system in regulation of adaptive immunity. *Nat Immunol*, 2004; 5:981-6.
15. Castany S, Codony X, Zamanillo D, Merlos M, Verdú E, Boadas-Vaello P. Repeated Sigma-1 Receptor Antagonist MR309 Administration Modulates Central Neuropathic Pain Development After Spinal Cord Injury in Mice. *Front Pharmacol*, 2019; 10:222.
16. Castany S, Gris G, Vela JM, Verdú E, Boadas-Vaello P. Critical role of sigma-1 receptors in central neuropathic pain-related behaviours after mild spinal cord injury in mice. *Sci Rep*, 2018; 8:3873.
17. Chien CC, Pasternak GW. Functional antagonism of morphine analgesia by (+)-pentazocine: evidence for an anti-opioid sigma 1 system. *Eur J Pharmacol*, 1993; 250:R7-8.
18. Choi HS, Lee MJ, Choi SR, Smeester BA, Beitz AJ, Lee JH. Spinal Sigma-1 Receptor-mediated Dephosphorylation of Astrocytic Aromatase Plays a Key Role in Formalin-induced Inflammatory Nociception. *Neuroscience*, 2018 a); 372:181-191.
19. Choi HS, Roh DH, Yoon SY, Choi SR, Kwon SG, Kang SY, Moon JY, Han HJ, Beitz AJ, Lee JH. Differential involvement of ipsilateral and contralateral spinal cord astrocyte D-serine in carrageenan-induced mirror-image pain: role of  $\sigma_1$  receptors and astrocyte gap junctions. *Br J Pharmacol*, 2018 b);175:558-572.
20. Choi SR, Moon JY, Roh DH, Yoon SY, Kwon SG, Choi HS, Kang SY, Han HJ, Beitz AJ, Lee JH. Spinal D-Serine Increases PKC-Dependent GluN1 Phosphorylation Contributing to the Sigma-1 Receptor-Induced Development of Mechanical Allodynia in a Mouse Model of Neuropathic Pain. *J Pain*, 2017; 18:415-427.
21. Choi SR, Roh DH, Yoon SY, Kwon SG, Choi HS, Han HJ, Beitz AJ, Lee JH. Astrocyte sigma-1 receptors modulate connexin 43 expression leading to the induction of below-level mechanical allodynia in spinal cord injured mice. *Neuropharmacology*, 2016; 111:34-46.
22. Clark AK, Malcangio M. Fractalkine/CX3CR1 signaling during neuropathic pain. *Front Cell Neurosci*, 2014; 8:121.
23. Cobos EJ, Entrena JM, Nieto FR, Cendán CM, Del Pozo E. Pharmacology and therapeutic potential of sigma1 receptor ligands. *Curr Neuropharmacol*, 2008; 6:344-66.
24. Cobos EJ, Nickerson CA, Gao F, Chandran V, Bravo-Caparrós I, González-Cano R, Riva P, Andrews NA, Latremoliere A, Seehus CR, Perazzoli G, Nieto FR, Joller N, Painter MW, Ma CHE, Omura T, Chesler EJ, Geschwind DH, Coppola G, Rangachari M, Woolf CJ, Costigan M. Mechanistic Differences in Neuropathic Pain Modalities Revealed by Correlating Behavior with Global Expression Profiling. *Cell Rep*, 2018; 22:1301-1312.
25. Entrena JM, Cobos EJ, Nieto FR, Cendán CM, Gris G, Del Pozo E, Zamanillo D, Baeyens JM. Sigma-1 receptors are essential for capsaicin-induced mechanical hypersensitivity: studies with selective sigma-1 ligands and sigma-1 knockout mice. *Pain*, 2009; 143:252-61.
26. Etkin A, Egner T, Kalisch R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci*, 2011; 15:85-93.
27. Fiore NT, Austin PJ. Are the emergence of affective disturbances in neuropathic pain states contingent on supraspinal neuroinflammation? *Brain Behav Immun*, 2016; 56:397-411.
28. Ghasemlou N, Chiu IM, Julien JP, Woolf CJ. CD11b+Ly6G- myeloid cells mediate mechanical inflammatory pain hypersensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015; 112:E6808-17.
29. Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*, 2011; 11:770.
30. González-Cano R, Montilla-García Á, Ruiz-Cantero MC, Bravo-Caparrós I, Tejada MÁ, Nieto FR, Cobos EJ. The search for translational pain outcomes to refine analgesic development: Where did we come from and where are we going? *Neurosci Bio-*

- behav Rev, 2020; 113:238-261.
31. Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, Arendt-Nielsen L, Berkley KJ, Fillingim RB, Gold MS, Holdcroft A, Lautenbacher S, Mayer EA, Mogil JS, Murphy AZ, Traub RJ; Consensus Working Group of the Sex, Gender, and Pain SIG of the IASP. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain*, 2007; 132 Suppl 1:S26-45.
  32. Gris G, Portillo-Salido E, Aubel B, Darbaky Y, Deseure K, Vela JM, Merlos M, Zamanillo D. The selective sigma-1 receptor antagonist E-52862 attenuates neuropathic pain of different aetiology in rats. *Sci Rep*, 2016; 6:24591.
  33. Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001; 98:4259-64.
  34. Hayashi T, Su TP. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca(2+) signaling and cell survival. *Cell*, 2007; 131:596-610.
  35. Jeong YC, Son JS, Kwon YB. The spinal antinociceptive mechanism determined by systemic administration of BD1047 in zymosan-induced hyperalgesia in rats. *Brain Res Bull*, 2015; 119:93-100.
  36. Ji RR, Chamesian A, Zhang YQ. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. *Science*, 2016; 354:572-577.
  37. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology*, 2018; 129:343-366.
  38. Ji RR, Xu ZZ, Gao YJ. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat Rev Drug Discov*, 2014; 13:533-48.
  39. Johannes CB, Le TK, Zhou X, Johnston JA, Dworkin RH. The prevalence of chronic pain in United States adults: results of an Internet-based survey. *J Pain*, 2010; 11:1230-9.
  40. Kissin I. The development of new analgesics over the past 50 years: A lack of real breakthrough drugs. *Anesth Analg*, 2010; 110:780-789.
  41. Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*, 2004; 21:467-76.
  42. Kourrich S, Su TP, Fujimoto M, Bonci A. The sigma-1 receptor: roles in neuronal plasticity and disease. *Trends Neurosci*, 2012; 35:762-71.
  43. Kulkarni SK, Dhir A. Sigma-1 receptors in major depression and anxiety. *Expert Rev Neurother*, 2009; 9:1021-34.
  44. Loggia ML, Chonde DB, Akeju O, Arabasz G, Catana C, Edwards RR, Hill E, Hsu S, Izquierdo-Garcia D, Ji RR, Riley M, Wasan AD, Zürcher NR, Albrecht DS, Vangel MG, Rosen BR, Napadow V, Hooker JM. Evidence for brain glial activation in chronic pain patients. *Brain*, 2015; 138:604-15.
  45. Lyden J, Binswanger IA. The United States opioid epidemic. *Semin Perinatol*, 2019; 43:123-131.
  46. Mao J, Gold MS, Backonja MM. Combination drug therapy for chronic pain: a call for more clinical studies. *J Pain*, 2011; 12:157-66.
  47. Maurice T, Gogvadze N. Role of  $\sigma_1$  Receptors in Learning and Memory and Alzheimer's Disease-Type Dementia. *Adv Exp Med Biol*, 2017; 964:213-233.
  48. Mavlyutov TA, Duellman T, Kim HT, Epstein ML, Leese C, Davletov BA, Yang J. Sigma-1 receptor expression in the dorsal root ganglion: Reexamination using a highly specific antibody. *Neuroscience*, 2016; 331:148-57.
  49. Metz AE, Yau HJ, Centeno MV, Apkarian AV, Martina M. Morphological and functional reorganization of rat medial prefrontal cortex in neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009; 106:2423-8.
  50. Montilla-García Á, Perazzoli G, Tejada MÁ, González-Cano R, Sánchez-Fernández C, Cobos EJ, Baeyens JM. Modality-specific peripheral antinociceptive effects of  $\mu$ -opioid agonists on heat and mechanical stimuli: Contribution of sigma-1 receptors. *Neuropharmacology*, 2018; 135:328-342.
  51. Moon JY, Choi SR, Roh DH, Yoon SY, Kwon SG, Choi HS, Kang SY, Han HJ, Kim HW, Beitz AJ, Oh SB, Lee JH. Spinal sigma-1 receptor activation increases the production of D-serine in astrocytes which contributes to the development of mechanical allodynia in a mouse model of neuropathic pain. *Pharmacol Res*, 2015; 100:353-64.
  52. Moon JY, Roh DH, Yoon SY, Choi SR, Kwon SG, Choi HS, Kang SY, Han HJ, Beitz AJ, Oh SB, Lee JH.  $\sigma_1$  receptors activate astrocytes via p38 MAPK phosphorylation leading to the development of mechanical allodynia in a mouse model of neuropathic pain. *Br J Pharmacol*, 2014; 171:5881-97.
  53. Moro-García MA, Mayo JC, Sainz RM, Alonso-Arias R. Influence of Inflammation in the Process of T Lymphocyte Differentiation: Proliferative, Metabolic, and Oxidative Changes. *Front Immunol*, 2018; 9:339.
  54. Nieto FR, Cendán CM, Cañizares FJ, Cubero MA, Vela JM, Fernández-Segura E, Baeyens JM. Genetic inactivation and pharmacological blockade of sigma-1 receptors prevent paclitaxel-induced sensory-nerve mitochondrial abnormalities and neuropathic pain in mice. *Mol Pain*, 2014; 10:11.
  55. Nieto FR, Cendán CM, Sánchez-Fernández C, Cobos EJ, Entrena JM, Tejada MA, Zamanillo D, Vela JM, Baeyens JM. Role of sigma-1 receptors in paclitaxel-induced neuropathic pain in mice. *J Pain*, 2012; 13:1107-21.
  56. O'Brien EE, Smeester BA, Michlitsch KS, Lee JH, Beitz AJ. Colocalization of aromatase in spinal cord astrocytes: differences in expression and relationship to mechanical and thermal hyperalgesia in murine models of a painful and a non-painful bone tumor. *Neuroscience*, 2015; 301:235-45.
  57. Palacios G, Muro A, Verdú E, Pumarola M, Vela JM. Immunohistochemical localization of the sigma1 receptor in Schwann cells of rat sciatic nerve. *Brain Res*, 2004; 1007:65-70.
  58. Parenti C, Marrazzo A, Aricò G, Cantarella G, Prezzavento O, Ronsisvalle S, Scoto GM, Ronsisvalle G. Effects of a selective sigma 1 antagonist compound on inflammatory pain. *Inflammation*, 2014 a); 37:261-6.
  59. Parenti C, Marrazzo A, Aricò G, Parenti R, Pasquinucci L, Ronsisvalle S, Ronsisvalle G, Scoto GM. The antagonistic effect of the sigma 1 receptor ligand (+)-MR200 on persistent pain induced by inflammation. *Inflamm Res*, 2014 b); 63:231-7.
  60. Phelps EA, Delgado MR, Nearing KI, LeDoux JE. Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*, 2004; 43:897-905.
  61. Phillips SN, Fernando R, Girard T. Parenteral opioid analgesia: Does it still have a role? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2017; 31:3-14.
  62. Pina LTS, Gouveia DN, Costa JS, Quintans JSS, Quintans-Júnior LJ, Barreto RSS, Guimarães AG. New perspectives for chronic pain treatment: a patent review (2010-2016). *Expert Opin Ther Pat*, 2017; 27:787-796.
  63. Pinho-Ribeiro FA, Verri WA Jr, Chiu IM. Nociceptor Sensory Neu-

- ron-Immune Interactions in Pain and Inflammation. *Trends Immunol*, 2017; 38:5-19.
64. Przewlocki R, Hassan AH, Lason W, Epplen C, Herz A, Stein C. Gene expression and localization of opioid peptides in immune cells of inflamed tissue: functional role in antinociception. *Neuroscience*, 1992; 48:491-500.
  65. Raouf R, Willemen HLDM, Eijkelkamp N. Divergent roles of immune cells and their mediators in pain. *Rheumatology (Oxford)*, 2018; 57:429-440.
  66. Rittner HL, Brack A, Machelska H, Mousa SA, Bauer M, Schäfer M, Stein C. Opioid peptide-expressing leukocytes: identification, recruitment, and simultaneously increasing inhibition of inflammatory pain. *Anesthesiology*, 2001; 95:500-8.
  67. Sá KN, Moreira L, Baptista AF, Yeng LT, Teixeira MJ, Galhardoni R, de Andrade DC. Prevalence of chronic pain in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Pain Rep*, 2019; 4:e779.
  68. Sánchez-Fernández C, Entrena JM, Baeyens JM, Cobos EJ. Sigma-1 Receptor Antagonists: A New Class of Neuromodulatory Analgesics. *Adv Exp Med Biol*, 2017; 964:109-132.
  69. Sánchez-Fernández C, Montilla-García Á, González-Cano R, Nieto FR, Romero L, Artacho-Cordón A, Montes R, Fernández-Pastor B, Merlos M, Baeyens JM, Entrena JM, Cobos EJ. Modulation of peripheral  $\mu$ -opioid analgesia by  $\sigma$ 1 receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014; 348:32-45.
  70. Sánchez-Fernández C, Nieto FR, González-Cano R, Artacho-Cordón A, Romero L, Montilla-García Á, Zamanillo D, Baeyens JM, Entrena JM, Cobos EJ. Potentiation of morphine-induced mechanical antinociception by  $\sigma$ 1 receptor inhibition: role of peripheral  $\sigma$  receptors. *Neuropharmacology*, 2013; 70:348-58.
  71. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci*, 2007; 10:1361-8.
  72. Shen B, Behera D, James ML, Reyes ST, Andrews L, Cipriano PW, Klukinov M, Lutz AB, Mavlyutov T, Rosenberg J, Ruoho AE, McCurdy CR, Gambhir SS, Yeomans DC, Biswal S, Chin FT. Visualizing Nerve Injury in a Neuropathic Pain Model with [18F]FTC-146 PET/MRI. *Theranostics*, 2017; 7:2794-2805.
  73. Shin SM, Wang F, Qiu C, Itson-Zoske B, Hogan QH, Yu H. Sigma-1 receptor activity in primary sensory neurons is a critical driver of neuropathic pain. *Gene Ther*, 2020.
  74. Sikandar S, Minett MS, Millet Q, Santana-Varela S, Lau J, Wood JN, Zhao J. Brain-derived neurotrophic factor derived from sensory neurons plays a critical role in chronic pain. *Brain*, 2018; 141:1028-1039.
  75. Sisignano M, Baron R, Scholich K, Geisslinger G. Mechanism-based treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain. *Nat Rev Neurol*, 2014; 10:694-707.
  76. Sorge RE, Mapplebeck JC, Rosen S, Beggs S, Taves S, Alexander JK, Martin LJ, Austin JS, Sotocinal SG, Chen D, Yang M, Shi XQ, Huang H, Pillon NJ, Bilan PJ, Tu Y, Klip A, Ji RR, Zhang J, Salter MW, Mogil JS. Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice. *Nat Neurosci*, 2015; 18:1081-3.
  77. Takano S, Uchida K, Inoue G, Miyagi M, Aikawa J, Iwase D, Iwabuchi K, Matsumoto T, Satoh M, Mukai M, Minatani A, Takaso M. Nerve growth factor regulation and production by macrophages in osteoarthritic synovium. *Clin Exp Immunol*, 2017; 190:235-243.
  78. Tan AM, Samad OA, Dib-Hajj SD, Waxman SG. Virus-Mediated Knockdown of Nav1.3 in Dorsal Root Ganglia of STZ-Induced Diabetic Rats Alleviates Tactile Allodynia. *Mol Med*, 2015; 21:544-52.
  79. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014; 6:a016295.
  80. Tejada MA, Montilla-García A, Cronin SJ, Cikes D, Sánchez-Fernández C, González-Cano R, Ruiz-Cantero MC, Penninger JM, Vela JM, Baeyens JM, Cobos EJ. Sigma-1 receptors control immune-driven peripheral opioid analgesia during inflammation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017; 114:8396-8401.
  81. Tejada MÁ, Montilla-García Á, González-Cano R, Bravo-Caparrós I, Ruiz-Cantero MC, Nieto FR, Cobos EJ. Targeting immune-driven opioid analgesia by sigma-1 receptors: Opening the door to novel perspectives for the analgesic use of sigma-1 antagonists. *Pharmacol Res*, 2018; 131:224-230.
  82. Tejada MA, Montilla-García A, Sánchez-Fernández C, Entrena JM, Perazzoli G, Baeyens JM, Cobos EJ. Sigma-1 receptor inhibition reverses acute inflammatory hyperalgesia in mice: role of peripheral sigma-1 receptors. *Psychopharmacology (Berl)*, 2014; 231:3855-69.
  83. Vega-Avelaira D, Géranton SM, Fitzgerald M. Differential regulation of immune responses and macrophage/neuron interactions in the dorsal root ganglion in young and adult rats following nerve injury. *Mol Pain*, 2009; 5:70.
  84. Vidal-Torres A, de la Puente B, Rocasalbas M, Touriño C, Bura SA, Fernández-Pastor B, Romero L, Codony X, Zamanillo D, Buschmann H, Merlos M, Baeyens JM, Maldonado R, Vela JM. Sigma-1 receptor antagonism as opioid adjuvant strategy: enhancement of opioid antinociception without increasing adverse effects. *Eur J Pharmacol*, 2013; 711:63-72.
  85. Wagner KM, Gomes A, McReynolds CB, Hammock BD. Soluble Epoxide Hydrolase Regulation of Lipid Mediators Limits Pain. *Neurotherapeutics*, 2020; doi: 10.1007/s13311-020-00916-4.
  86. Wei Z, Fei Y, Su W, Chen G. Emerging Role of Schwann Cells in Neuropathic Pain: Receptors, Glial Mediators and Myelination. *Front Cell Neurosci*, 2019; 13:116.
  87. Xing L, Yang T, Cui S, Chen G. Connexin Hemichannels in Astrocytes: Role in CNS Disorders. *Front Mol Neurosci*, 2019; 12:23.
  88. Yaksh TL, Woller SA, Ramachandran R, Sorkin LS. The search for novel analgesics: targets and mechanisms. *F1000Prime Rep*, 2015; 7:56.
  89. Yan YY, Li CY, Zhou L, Ao LY, Fang WR, Li YM. Research progress of mechanisms and drug therapy for neuropathic pain. *Life Sci*. 2017; 190:68-77.
  90. Yao C, Narumiya S. Prostaglandin-cytokine crosstalk in chronic inflammation. *Br J Pharmacol*, 2019; 176:337-354.
  91. Zhu S, Wang C, Han Y, Song C, Hu X, Liu Y. Sigma-1 Receptor Antagonist BD1047 Reduces Mechanical Allodynia in a Rat Model of Bone Cancer Pain through the Inhibition of Spinal NR1 Phosphorylation and Microglia Activation. *Mediators Inflamm*, 2015; 2015:265056.
  92. Zhu W, Frost EE, Begum F, Vora P, Au K, Gong Y, MacNeil B, Pillai P, Namaka M. The role of dorsal root ganglia activation and brain-derived neurotrophic factor in multiple sclerosis. *J Cell Mol Med*, 2012; 16:1856-65.

# Historiofarmacoetimología de la hirudina

Josep E Baños<sup>1</sup> y Elena Guardiola

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

## Introducción

La utilización del sangrado como remedio terapéutico tiene una larga tradición. A modo de anécdota vale la pena recordar a Molière, quién en su última obra *Le malade imaginaire*, estrenada en 1673, se burlaba de los médicos en la parte final y recreaba una ceremonia bufa de aceptación de un aspirante a entrar en el gremio médico.

## <sup>1</sup>Correspondencia:

Josep-E Baños  
Rectorado. Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya  
Casa Convalescència.  
Dr. Junyent 1. 08500-Vic  
[josepeladi.banos@uvic.cat](mailto:josepeladi.banos@uvic.cat)

## Introducción

La utilización del sangrado como remedio terapéutico tiene una larga tradición. A modo de anécdota vale la pena recordar a Molière, quién en su última obra *Le malade imaginaire*, estrenada en 1673, se burlaba de los médicos en la parte final y recreaba una ceremonia bufa de aceptación de un aspirante a entrar en el gremio médico. En ella, los médicos preguntaban al aspirante en un latín macarrónico como trataría diferentes situaciones clínicas, a lo que este respondía siempre igual<sup>1</sup>:

*Clisterium donare, postea sagnare, ensuitta purgare*  
(aplicar un enema, después sangrar, a continuación purgar)

A lo que los médicos siempre contestaban:

*Bene, bene, bene respondere!*  
*Dignus est entrare*  
*in nostro, docto corpore!*

(Bien, bien, buena respuesta  
Es digno de entrar  
en nuestra sabia institución)

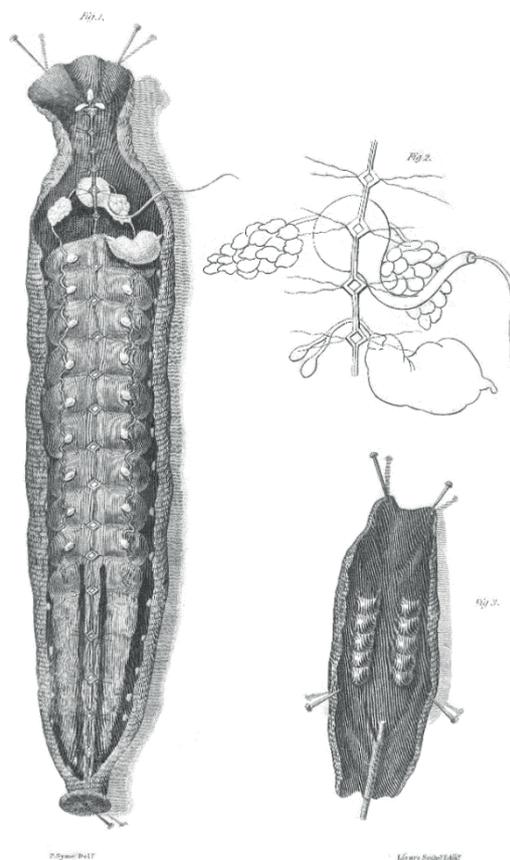
En esta obra, Molière recogía varios tratamientos típicos de su época, como los enemas, las purgas y naturalmente las sangrías, herencias de la terapéutica galénica en pleno siglo XVII. Todos ellos tenían pues una larga tradición y se siguieron utilizando con generosidad en los siglos siguientes hasta caer en descrédito en el siglo XX<sup>2</sup>. En el caso de las sangrías, se utilizaba la sección venosa o arterial y con frecuencia se aplicaban sanguijuelas. No deja de ser curioso cómo la utilización de estos animales para tratar diversas afecciones recuperara un lugar en la terapéutica de finales del pasado siglo. En el presente artículo comentaremos algunos aspectos historiofarmacoetimológicos de la hirudina, un fármaco de gran interés por sus propiedades anticoagulantes y muy relacionado con estos anélidos acuáticos.

## Etimología

La hirudina es un fármaco anticoagulante presente en la saliva de algunas sanguijuelas, aunque en la actualidad se utiliza su versión biotecnológica. El término proviene de *hirudo*, *inis*, palabra latina empleada para describir a las sanguijuelas que ya se encontraba en las obras de Plauto, Cicerón, Horacio y Plinio el Viejo. Se cree que *hirudo* podría provenir de *hoero* que significaría 'me adhiero', lo que reconocería esta observable capacidad de los animales para pegarse a la piel de las víctimas de las que se alimentan. También se utilizaba el término *sanguisuga*, formado por *sanguis*, sangre, y *suga*, chupar, del que deriva el nombre común empleado en castellano, sanguijuela. Según Corominas y Pascual<sup>3</sup>, de *sanguisuga* se pasó a *sanguisujola* y de esta a *sanguisyuela* y *sanguijuela*. En portugués, mantienen el término antiguo y las conocen como *sanguessuga*, derivado de *sanguixuga*. En otras lenguas los términos varían sustancialmente. Por ejemplo, en la Biblia se refieren a ellas como *aluka* y en algunos textos árabes utilizan el cercano *aleca*. Como curiosidad, en inglés el término empleado era *laece*, que derivó más tarde al actual *leech*, y también se empleaba para nombrar a los médicos<sup>2</sup>. La bibliografía no explica con claridad si esta identificación nominal se refería al empleo de las sanguijuelas por los médicos o por el excesivo interés pecuniario que podían tener algunos de ellos.

Existen más de 650 especies de sanguijuelas, entre las que la sanguijuela común europea destaca por ser la más estudiada y empleada, por lo que también se la conoce como sanguijuela medicinal (Figura 1). La primera descripción de las diferentes especies de sanguijuelas es obra de Guillaume Rondelet que las describió en su obra *Historia natural de los peces* (1554). Recuperando el término latino original, Linneo bautizó la sanguijuela medicinal como *Hirudo medicinalis* en su obra *Systema naturæ* (1735), lo que le otorgó el nombre científico definitivo (Figura 2). Solo un grupo reducido de sanguijuelas se utilizan en medicina, porque pocas se alimentan de la sangre de los mamíferos. Por ejemplo, la *Limnatis nilotica*, la más extendida en Egipto, Israel y Líbano raramente ataca a la piel humana y quizás esa es la razón por la que su presencia es escasa en los textos médicos de esos países. Así el Talmud advierte contra las sanguijuelas solo por beber agua que las contenga, pero no señala su uso médico<sup>4</sup>.

FIGURA 1



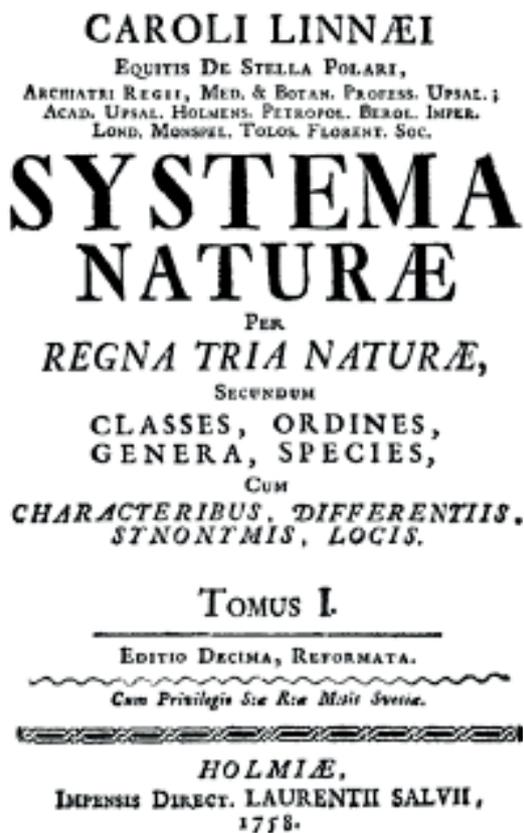
**Figura 1.** La sanguijuela *Hirudo medicinalis* (foto tomada por Karl Ragnar Gjertsen) con un dibujo que muestra su anatomía (imagen de Patrick Syme).

La sanguijuela medicinal es una especie de anélido de la familia *Hirudinidae* que vive en el agua dulce. Era muy abundante en el siglo XIX y se calculaba que más de 50 millones vivían en los pantanos y estanques de Francia. Hoy se encuentran prácticamente extinguidas en su medio natural como consecuencia de la desecación de pantanos, los pesticidas, la polución y la introducción de especies exóticas. Es una especie protegida en numerosos países. Poseen una ventosa bucal en su parte anterior, la boca con tres mandíbulas dentadas, una ventosa posterior y el ano (Figura 1). Los dientes de la boca le permiten cortar la piel de las presas y sangrarlas con una poderosa faringe ayudada por la ventosa bucal. Entre los dientes se encuentran las glándulas que producen hirudina, una sustancia capital para impedir que la sangre se coagule y se interrumpa la succión. La

saliva contiene asimismo muchas otras sustancias como hialuronidasa, colagenasa y diversos factores antiagregantes plaquetarios<sup>4</sup>. El proceso de alimentación de una sanguijuela puede durar entre 20 y 40 minutos en los que ingiere 5 - 30 ml de sangre, que suponen cerca de diez veces su propio peso<sup>2</sup>. Una vez finalizada la comida, las sanguijuelas son mucho menos activas, no muerden y se esconden durante períodos de 12 - 18 meses para digerir el alimento, tarea en la que colabora la *Aeromonas hydrophila*, una bacteria simbiótica presente en su intestino<sup>4-6</sup>.

#### Práctica de sangrías y empleo de sanguijuelas

La realización de sangrías en medicina es muy antigua. Es posible que ya se utilizara en la Edad de Piedra ya que se han encontrado instrumentos que



**Figura 2.** Portada de la décima edición de *Systema naturæ* (1758), obra en la que se nombra a la sanguijuela medicinal como *Hirudo medicinalis*.

podrían haberse utilizado para este fin<sup>7</sup>. La práctica de la sangría ya estaba presente en la pintura de una tumba egipcia del siglo XV a.C.<sup>2</sup> Algunos siglos después, se mencionaba en una enciclopedia médica india compilada entre el año 500 a.C. y el 200 d.C.<sup>5</sup> En la medicina occidental la primera prueba escrita de su empleo se encuentra en la obra del médico griego Nicandro de Colofon (200-130 a.C.)<sup>8</sup>. Sin embargo, la popularización de la sangría en Europa se debe a Galeno (*circa* 129 – 189), quien mantenía que la sangría podía favorecer el reequilibrio de los cuatro humores en aquellas enfermedades en que existía un exceso de sangre.

La influencia de Galeno se extendió durante largo tiempo. En los siglos XVII y XVIII la realización de sangrías era una práctica común y una de las principales funciones de los cirujanos-barberos de la época. No obstante, la mayoría de los profesionales prefería la realización de una arteriotomía o una venisección mientras que las sanguijuelas se dejaban para los

sangrados locales<sup>2</sup>. No obstante, estas permitían realizar sangrías sin necesidad de crear lesiones mediante la sección vascular y se evitaba así el dolor y la posibilidad de infección, con el mínimo traumatismo. Además, se podía obtener el volumen sanguíneo deseado, interrumpiendo el procedimiento cuando se deseaba.

El empleo de sanguijuelas alcanzó máximos durante los siglos XVIII y XIX. Así, en el período comprendido entre 1829 y 1836, se calcula que los hospitales de París emplearon entre 5 y 6 millones con las que extrajeron 84.000 kg de sangre<sup>9</sup>. En ese tiempo Estados Unidos importaba cerca de 30 millones desde Alemania<sup>10</sup>. Sin embargo, el triunfo de la medicina científica a finales de siglo XIX llevó al apartamiento de la práctica de la sangría a partir de 1900. El empleo de las sanguijuelas retrocedió, aunque aún eran utilizadas de forma esporádica en la década de 1940<sup>2</sup>. De forma sorprendente, las sanguijuelas volvieron a ganar interés a finales del siglo XX, especialmente para el tratamiento de problemas vasculares localizados y en procedimientos de cirugía plástica. No obstante, para entonces su número en la naturaleza se había reducido ostensiblemente en todo el mundo y su empleo se redujo a un número menor de indicaciones en ambos ámbitos. Actualmente se ha sugerido su empleo para la eliminación de sangre en piel amenazada de necrosis, como en las reimplantaciones digitales, los implantes de piel y otros procedimientos de cirugía plástica<sup>11</sup>, o en la púrpura fulminante con microtrombosis cutánea difusa asociada a déficit de proteína C<sup>12</sup>.

### Historia de la hirudina

La hirudina es un péptido de origen natural que se encuentra en las glándulas salivales de las sanguijuelas hematófagas, como la *Hirudo medicinalis*. Es de importancia vital para estos animales, ya que permite evitar la formación de un trombo en la incisión, lo que interrumpiría el flujo de sangre e impediría la succión. A pesar de la larga tradición de su empleo en medicina, el uso terapéutico de la hirudina es mucho más reciente. Actúa inhibiendo la acción procoagulante de la trombina y puede incluso disolverlo. La Tabla 1 recoge la cronología histórica de la hirudina.

TABLA 1

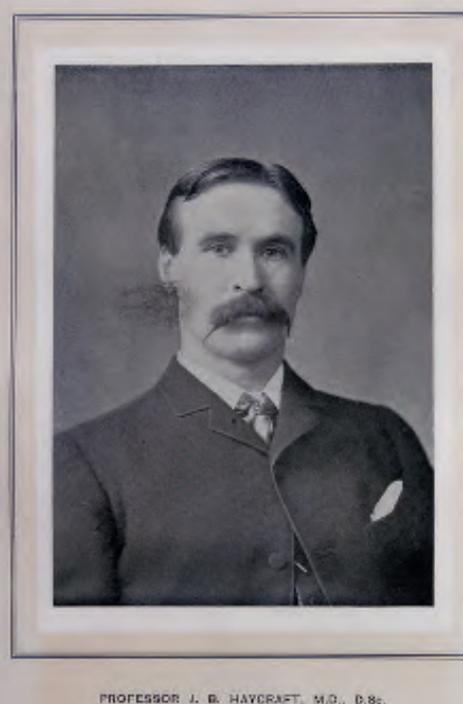
- 1884: Descubrimiento de la actividad anticoagulante
- 1903-04: Preparación y uso experimental de los extractos secos
- 1955-57: Aislamiento y caracterización de la sustancia activa
- 1958: Estudios bioquímicos y farmacológicos
- 1966-67: Desarrollo de los procedimientos de purificación y determinación de la secuencia aminoacídica
- 1976: Determinación de la estructura primaria
- 1980-84: Estudios experimentales y clínicos
- 1986-87: Obtención de análogos de la hirudina por ingeniería genética

**Tabla 1.** Desarrollo histórico de la hirudina: de la *Hirudo medicinalis* a la hirudina recombinante (modificado de Markwardt, 1994).

La historia de la hirudina se inicia con John Berry Haycraft (1859-1922), un investigador británico interesado en la fisiología de la coagulación (Figura 3). Desde hacía tiempo se sospechaba que las sanguijuelas debían liberar alguna sustancia anticoagulante, pues las heridas causadas por sus dientes seguían sangrando una vez separado el anélido de la piel en la que estaban succionando. Mientras realizaba una estancia en el laboratorio de Farmacología de Oswald Schmiedeberg en Estrasburgo, Haycraft descubrió la presencia de una sustancia en la saliva de las sanguijuelas que tenía un potente efecto anticoagulante<sup>13,14</sup>. Sus experimentos le permitieron descubrir que el compuesto activo estaba tan solo en la cabeza de la sanguijuela; era soluble en agua, pero no en etanol o cloroformo, tenía un efecto específico, no afectaba de forma importante a perros y conejos y se eliminaba por vía renal. A principios del siglo XX, Franz<sup>15</sup> y Jacoby<sup>16</sup> consiguieron preparar extractos secos y estables, a partir de las cabezas de las sanguijuelas, que retenían el efecto anticoagulante. El preparado recibió el nombre de hirudina y constituyó la única posibilidad de evitar la coagulación hasta la llegada de la heparina, aunque su alto precio limitó su empleo<sup>17</sup> (Starke, 1989). No obstante, los preparados contenían cantidades mínimas del principio activo, se desconocía su estructura a pesar de la presunción de que podía ser un polipéptido y se ignoraba el mecanismo de su efecto anticoagulante<sup>18</sup>.

El paso siguiente lo realizó Fritz Markward (Figura 4) de la Universidad de Greifswald cuando consiguió aislar la hirudina en 1957. Se trataba, como se sospechaba, de una molécula polipeptídica ácida de un peso molecular aproximado de 7 Kda con un efec-

FIGURA 3



**Figura 3.** John Berry Haycraft (1859-1922), el descubridor de la hirudina.

to inhibidor de la acción de la trombina<sup>19-22</sup> (Figura 5). El siguiente paso fue la determinación de su estructura peptídica, que se obtuvo en 1976, al establecerse que era una proteína pequeña de 65 aminoácidos<sup>23</sup>. Poco después se descubrió que la hirudina no era una única molécula y que en realidad era un nombre genérico para una familia de moléculas presentes en las sanguijuelas y de alta homología<sup>24-26</sup>.

La penúltima etapa de esta historia fue la obtención de hirudinas por procedimientos de ingeniería genéti-

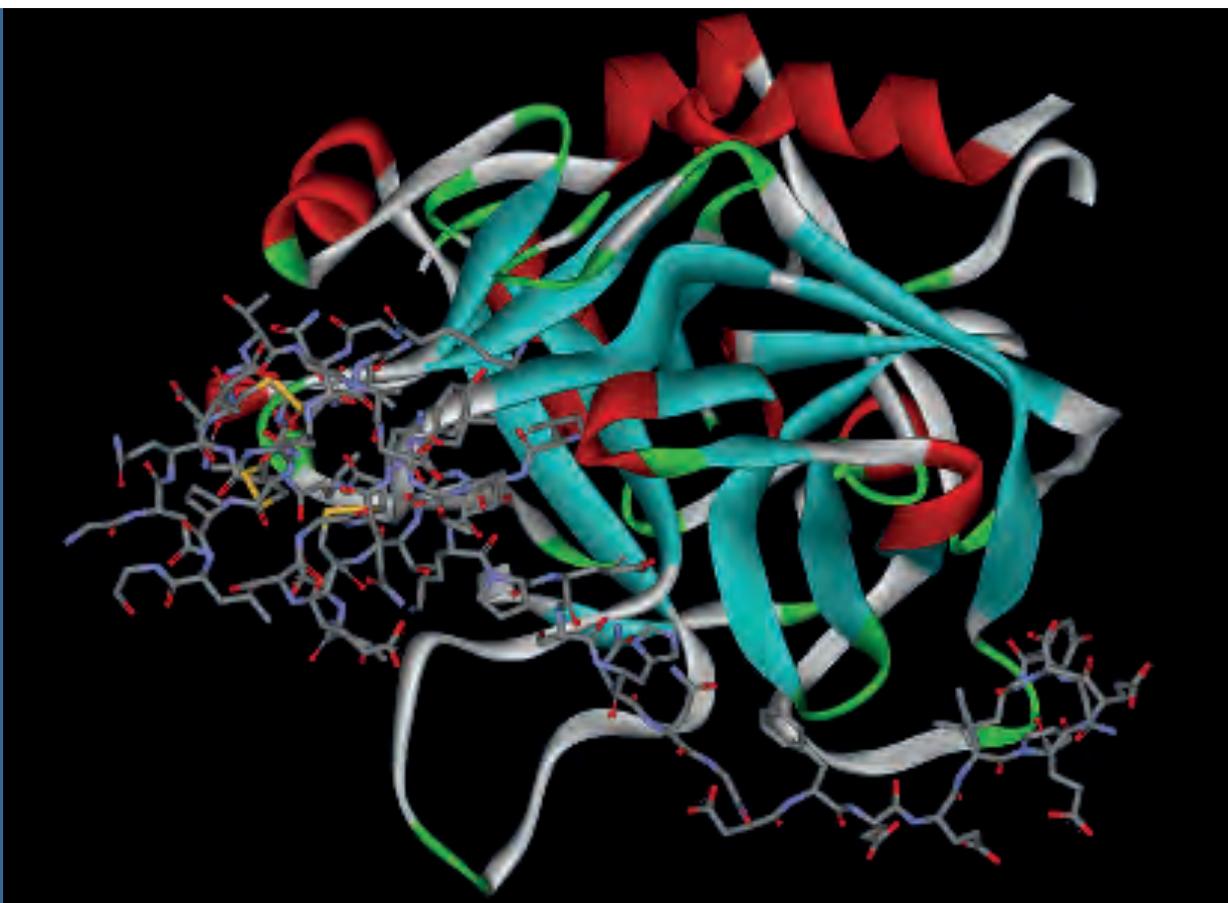
FIGURA 4



**Figura 4.** Fritz Markwardt (1924-2011), el primero que aisló la hirudina.

ca. Ello fue necesario debido a la escasez de sanguijuelas, lo que no permitía la extracción de suficiente sustancia para atender las necesidades del mercado. En 1986 varios grupos de investigadores<sup>27-29</sup> comunicaron que habían aislado y clonado el DNA complementario que codificaba una variante de la hirudina, aunque reconocían que la secuencia aminoácídica no era idéntica a la de la hirudina natural. Esto permitió la obtención de hirudina recombinante en grandes cantidades y facilitó la investigación y la exploración de su eficacia clínica<sup>18</sup>. Las hirudinas recombinantes difieren de las naturales en la falta de un grupo sulfato en tirosina 63<sup>30</sup>, pero mantienen su elevada selectividad por la trombina como mecanismo principal de su efecto anticoagulante.

FIGURA 5



**Figura 5.** Estructura de la hirudina unida a la trombina (reproducida con autorización de Tischler y el proyecto Wikipedia).

### Utilización actual de la hirudina

La existencia de la biotecnología recombinante ha permitido la comercialización de derivados como la lepirudina y la desirudina, entre otros. La desirudina se ha empleado para la prevención de la trombosis venosa profunda en cirugía protésica de rodilla y cadera, mientras que la lepirudina se ha utilizado en la enfermedad tromboembólica en presencia de trombocitopenia. Otros preparados son oligopéptidos obtenidos sintéticamente o por modificación enzimática de las hirudinas recombinantes, llamados hirulogs. En este grupo se incluye la bivalirudina. Actúan sobre la trombina y bloquean tanto el sitio catalítico como el de unión exterior<sup>31</sup>.

Las hirudinas ofrecen algunas ventajas de interés sobre las heparinas<sup>12</sup>. No se inactivan por las proteínas antiheparinas, no tienen efectos directos sobre las plaquetas o las células endoteliales, no precisan de antitrombina III para su interacción con la trombina y no afectan a la trombina unida al subendotelio vascular. Asimismo, actúan en la trombina presente en el coágulo, no se neutralizan por las plaquetas activadas, como le ocurre, a la heparina y tampoco causan trombocitopenia<sup>10</sup>. Por tanto, las indicaciones de las hirudinas pueden incluir la prevención o el tratamiento del tromboembolismo venoso, la prevención de la trombosis tras angioplastia o terapéutica trombolítica y la prevención de la trombosis tras hemodiálisis o derivación cardiopulmonar<sup>12</sup>.

Dos metanálisis recientes han mostrado el valor de la bivalirudina. En el primero de ellos se comparó con heparina en pacientes con cardiopatía sometidos a procedimientos coronarios por vía percutánea<sup>32</sup>. El estudio mostró que la bivalirudina mostraba un riesgo inferior de mortalidad, hemorragia importante y trombocitopenia, aunque aumentaba el riesgo de infarto de miocardio. El segundo estudió su eficacia y seguridad comparada con la heparina no fraccionada en pacientes sometidos a procedimientos endovasculares periféricos<sup>33</sup>. Los autores mostraron que la eficacia era comparable para ambos tratamientos, pero que la bivalirudina fue como mínimo tan segura como la heparina y en algunos procedimientos redujo la mortalidad perioperatoria y la incidencia de complicaciones cardiovasculares importantes.

¿Y las sanguijuelas? Parece que tendrán larga vida en medicina. Siguen recomendándose en procedimientos que precisen de la reducción de la congestión venosa en colgajos cutáneos libres, colgajos pediculados e injertos cutáneos<sup>34</sup>. Parece que una mirada histórica nos puede ayudar a encontrar soluciones a problemas actuales mediante remedios de antaño. Recuérdese en este sentido el caso de la artemisina, ya descrito en esta sección<sup>35</sup>.

## Referencias

- Molière. *Le malade imaginaire*. París; 1673. Se ha revisado la traducción *El médico imaginario – El médico a palos*. Colección Biblioteca básica Salvat – Libros RTV vol. 8. Barcelona: Salvat – Alianza, 1969. p. 129-131.
- Fields WS. The history of leeching and hirudin. *Haemostasis*. 1991;21(suppl 1):3-10.
- Corominas J, Pascual JA. Diccionario crítico etimológico castellano e hispánico. Vol. 5. Madrid: Editorial Gredos; 1983. p. 152.
- Eldor A, Orevi M, Rigbi M. The role of the leech in medical therapeutics. *Blood Rev*. 1996;10:201-209.
- Sawyer RT. *Leech biology and behavior. I. Anatomy, physiology and behavior*. Oxford: Clarendon Press, 1986.
- Lent CM, Dickinson MH. The neurobiology of feeding in leeches. *Sci Am*. 1988;256:98-103.
- Glasscheib HS. *The march of Medicine*. Nueva York: GP Putnam's Sons; 1964. p. 153-166.
- Major RH. *A history of medicine*. Springfield: Charles C Thomas; 1954. p. 146.
- Adams SI. The medicinal leech. A page from the annals of internal medicine. *Ann Int Med*. 1988;109:399-405.
- Weinberg SL. President's page: new medicine from old – hirudin and the leech. *JACC*. 1994;23(2):544-545.
- Whitaker IS, Rao J, Izadi D, Butler PE. Historical article. *Hirudo medicinalis*: ancient origins of, and trends in the use of medicinal leeches throughout history. *Brit J Oral Maxillofacial Surg*. 2004;42:133-137.
- Editorial. Hirudins: return of the leech? *Lancet*. 1992;340:579-580.
- Haycraft JB. On the action of a secretion obtained from medicinal leech on the coagulation of the blood. *Proc Roy Soc London*. 1884;36:478-487.
- Haycraft JB. Über die Einwirkung eines Sekretes des officinellen Blutegels auf die Gerinnbarkeit des Bluts. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Exp Pathol Pharmacol*. 1884;18:209-217.
- Franz F. Über den die Blutgerinnung aufhebenden Bestandteil des Medizinischen Blutegels. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Exp Pathol Pharmacol*. 1903;49:342-357.
- Jacoby C. Über Hirudin. *Deutsch Med Wochenschr*. 1904;30:1786-1787.
- Starke K. The beginnings of hirudin. *TIPS*. 1989;10:99.
- Markwardt F. The development of hirudin as an antithrombotic drug. *Thrombosis Res*. 1994;74(1):1-23.
- Markwardt F. Untersuchungen über Hirudin. *Naturwissenschaften*. 1955;42:537-538.
- Markwardt F. Die antagonistische Wirkung des Hirudins gegen Thrombin in vivo. *Naturwissenschaften*. 1956;43:111-112.
- Markwardt F. Untersuchungen über den Mechanismus der Blutgerinnungshemmenden Wirkung des Hirudins. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Exp Pathol Pharmacol*. 1956;229:389-399.
- Markwardt F. Die Isolierung und chemische Charakterisierung des Hirudins. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem*. 1957;308:147-156.
- Petersen TE, Roberts Hr, Sotrup-Jensen L, Magnusson S. Primary structure of hirudin, a thrombin-specific inhibitor. En Peeters H (ed.) *Protides of the biological fluids*. Oxford: Pergamon Press, 1976; pág. 145-149.
- Tripier D. Hirudin: A family of iso-proteins. Isolation and sequence determination of new hirudins. *Folia Haematol*. 1988;115:30-35.
- Scharf M, Engels J, Tripier D. Primary structures of new 'isohirudins'. *FEBS Lett*. 1989;255:105-110.
- Wallis RB. Hirudins: from leeches to man. *Seminars Thrombosis Hemostasis*. 1996;22:185-196.
- Harvey RP, Degryse E, Stefani L, Schamber F, Cazenave JP, Courtney M, et al. Cloning and expression of a cDNA coding for the anticoagulant hirudin from the bloodsucking leech, *Hirudo medicinalis*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83:1084-1088.
- Bergmann C, Dodt J, Köhler S, Fink E, Gassen HG. Chemical synthesis and expression of a gene coding for hirudin, the thrombin-specific inhibitor from the leech *Hirudo medicinalis*. *Biol Chem Hoppe Seyler*. 1986;367:731-740.
- Fortkamp E, Rieger M, Heisterberg-Moutsos G. Cloning and expression in *Escherichia coli* of a synthetic DNA for hirudin, the blood coagulation inhibitor in the leech. *DNA*. 1986;5:511-517.
- Wallis RB. Hirudins and the role of thrombin: lessons from leeches. *TIPS*. 1998;9:425-427.
- Raviña E. *Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos*. Vol. 1. Santiago de Compostela: Universidade de Santiago de Compostela; 2008. p. 356.
- Liu XQ, Luo XD, Wu YQ. Efficacy and safety of bivalirudin vs heparin in patients with coronary heart disease undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(6):e19064.
- Hu Y, Liu AY, Zhang L, Wu X Shi S, Elmore JR, Zhang X. A systematic review and meta-analysis of bivalirudin application in peripheral endovascular procedures. *J Vasc Surg*. 2019;70:274-285.
- Elyassi AR, Terres J, Rowshan HH. Medicinal leech therapy on head and neck patients: a review of literature and a proposed protocol. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;116(3):e167-e172.
- Baños JE, Guardiola E. Historiofarmacoetimología de la artemisina. *Act Farmacol Ter*. 2018;16(2):142-149.

# Medicina y literatura

Antonio G. García

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Presidente de la Fundación Teófilo Hernando

## Introducción

La profesora Amàlia Lafuente Flo me acercó en su día un ejemplar de su Lección Inaugural del curso académico 2016-2017 de la Universidad de Barcelona. La tituló "Medicina y Literatura, una Pareja de Hecho". Amàlia tiene madera de literata, además de ejercer su profesión de farmacóloga con inteligencia y esmero. Lo prueban algunas de sus excelentes novelas como "Código genérico" o "Terapia de riesgo".

He tenido ocasión de conocer a un puñado de médicos escritores en ASEMEYA (Asociación Española de Médicos Escritores y Artistas), una veterana asociación que celebra sus reuniones y ponencias en la Organización Médica Colegial, frente al edificio de las Cortes. Y allí he escuchado una serie de atractivas conferencias sobre poesía, música y arte, siempre en relación con la medicina. Amàlia menciona a varios médicos escritores extranjeros y españoles, entre estos Pío Baroja, Gregorio Marañón, Pedro Laín Entralgo, Jaume Salomó o Lluís Daufí. Yo añadiría a esa lista a otro excelente farmacólogo autor de varias novelas, Jesús García Sevilla, y a la propia Amàlia Lafuente.

Amàlia confiesa que su intención es <<demostrar que médicos de ficción, con escenarios falsos y pacientes imaginarios, han conseguido influir en aspectos clave de la medicina y de la sanidad, e incluso han llegado a cambiarlos>>.

Esta influencia literaria sobre la medicina la estructura en cuatro niveles con la letra "d": docencia, divulgación, dilemas morales y denuncias.

**Correspondencia:**  
[agg@uam.es](mailto:agg@uam.es)

En el tema docente resalta la necesidad de que la medicina atienda no solo la proyección orgánica sino también las repercusiones emocionales de la enfermedad. Y pone como ejemplo una frase de la novela "El médico", de Noah Gordon; los maestros de Rob Cole le advierten de que <<La ciencia y la medicina se ocupan del cuerpo, mientras que la filosofía trata sobre la mente y el alma, tan necesaria para el médico como la comida y el aire>>. Ya decía el profesor Teófilo Hernando, el adelantado de la farmacología española, que la palabra también es un fármaco: bien dicha puede consolar y abrir una puerta a la esperanza y mal dicha puede sumir al paciente en la desesperación y la oscuridad. De ahí (resalta Amàlia) la necesidad de incluir las humanidades en la docencia de los estudiantes futuros médicos. Este aspecto lo ha resaltado con frecuencia el profesor Josep Eladi Baños (Universidad Pompeu Fabra) que escribe con acierto la historiografía de fármacos y farmacólogos, a modo de cuentos amenos que publicamos con frecuencia en la revista AFT, órgano portavoz de la Sociedad Española de Farmacología. La inclusión de fragmentos literarios o poesías comentadas es pauta común en revistas médicas como The Lancet o JAMA y en la revista AFT antes mencionada, las secciones "Cultura y Fármacos" o "El fármaco y la palabra", han recogido esta inquietud por el lenguaje, la literatura y la poesía, desde su fundación en 2003. En Medicina de Málaga los alumnos de farmacología seleccionan y comentan poesías en el marco de la asignatura optativa "Farmacología y sociedad" y en Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, el Grupo de Poesía ha elaborado y editado en los últimos 10 años tres volúmenes del "Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM"; cada uno de ellos contiene más de un centenar de poesías seleccionadas y comentadas por los propios estudiantes.

En el nivel de "divulgación", Amàlia cuenta una divertida anécdota sobre una conversación entre Albert Einstein y Charles Chaplin. Reza así:

*<<Lo que he admirado siempre de usted es que su arte es universal; no dice ni una palabra y todo el mundo le entiende.*

*A lo que Chaplin le respondió:*

*-Cierto, pero su gloria es aún mayor: el mundo entero lo admira, aunque nadie entiende ni una palabra de lo que dice.>>*

Los expertos en metodología de la divulgación (apunta Amelia) están de acuerdo en que para llegar a la población, no basta con eliminar tecnicismos del lenguaje y hacerlo comprensible a la gente no especializada; para ser eficiente, además, ha de activar los intereses del receptor. En el marco de la Fundación de Estudios Médicos de Molina de Segura, una ciudad de 80.000 habitantes cercana a Murcia, han im-

partido conferencias dirigidas a la población general dos centenares de médicos y científicos, en las dos últimas décadas. Algunas de ellas, en forma de seminarios interactivos, se han impartido en los institutos de enseñanza secundaria. Se trataba de hacer llegar a la población general los avances médicos más relevantes. De las conferencias que recuerdo, las que más interés despertaron fueron aquellas en que el ponente, con anécdotas y ejemplos, habían logrado interesar vivamente a la audiencia; se siguieron de interminables coloquios.

En el tercer nivel de influencia de la literatura y la medicina, la tercera "d", los dilemas morales (o éticos), Amàlia se refiere a los intereses de las aseguradoras médicas, la donación de órganos, el estigma social de la esquizofrenia o el sida, la priorización de pacientes a la hora de administrar un tratamiento costoso para el que existe un techo de gasto, la eutanasia o el aborto. En 1947, los Juicios de Núremberg incluyeron en la sentencia el primer código ético para la protección de los pacientes en la práctica clínica experimental y en los ensayos clínicos. Fue a tenor de los horribles experimentos que llevaron a cabo los médicos nazis durante la Segunda Guerra Mundial.

Finalmente, en la última "d" de denuncia, Amàlia comenta algunas películas de éxito que gracias al tema de denuncia que expresaban, lograron cambiar a mejor la investigación en poblaciones vulnerables de los países en desarrollo. Hace énfasis en novelas de denuncia como "La ciudadela", del escocés Archibald Joseph Croning, que narra las penosas condiciones sanitarias que sufrían los trabajadores de Gales. También describe la exitosa película "El jardinero fiel", basada en la novela de John le Carré, en donde se describen los ensayos clínicos con fármacos tóxicos en pacientes vulnerables africanos.

La profesora Amàlia Lafuente Flo termina su amena y profunda Lección con un ingenioso y potencial ensayo que incluye un grupo de "lectores placebo", "no lectores" y lectores de "novelas médicas". Confiesa que las dificultades del diseño, la duración del ensayo (meses, años) y la elección del objetivo principal beneficioso (¿mental, cardiovascular, motor, sexual?) son grandes. Termina con la certeza de que ninguna compañía farmacéutica o grupo editorial financiaría tan provocativo ensayo. Lo que sí ha sido cierto y viable es que, en una treintena de páginas, Amàlia ha logrado introducir ideas certeras, lógicas y aplastantes sobre la necesidad de contar con las humanidades en la práctica médica moderna, a pesar de los avances tecnológicos, la historia clínica electrónica y la masificación de la asistencia médica. Volvamos la vista a Hipócrates; para ello, nada mejor que pasar un rato agradable leyendo esta Lección Inaugural de Amàlia Lafuente Flo, del curso 2016-2017, cosa que debían hacer todos los estudiantes y profesores de las facultades de medicina.

# “Call” bianual

por **Antonio G. García**

---

**La secretaría técnica de la Sociedad Española de Neurociencia (SENC), ha tenido la gentileza de enviarme la siguiente nota:**

---

Una muestra de un texto cargado de anglicismos (o mejor dicho, palabras en inglés) innecesarias

<<Desde hoy, 13 de julio, y hasta el 15 de noviembre se abre el **call** para el envío de Simposios para el Congreso **Bianual** de la SENC que se celebrará en 2021. Puede encontrar las **guidelines** en el siguiente enlace.... Deberán enviar el **template** al **email** de la Secretaría Técnica>>.

Querría felicitar al secretario técnico de la SENC por la claridad expositiva de su anuncio y la introducción de nuevas palabras que enriquecen nuestro idioma español y universal.

Para abrir un **call** entiendo que sería una convocatoria, palabra más larga pero más castellana.

Desde su nacimiento, los congresos de la SENC se han celebrado cada dos años. Pero según la convocatoria de la secretaría técnica

de la SENC ahora se celebran dos veces por año, bianualmente; han cambiado el antiguo periodo de dos años (bienio) por periodos de 6 meses.

Además, nos dan una dirección para consultar las **guidelines** es decir, las guías, normas o directrices para sugerir temas para los simposios.

Y además nos pide que enviemos el **template** al **email** de la secretaria; o sea, que enviemos la plantilla al correo de la secretaría técnica de la SENC.

Así lo haremos, **dear** secretaría técnica.

Antonio G. García  
agg@uam.es

# Acrónimos

por **Antonio G. García**

---

**En un estudio sobre salud ósea de jóvenes atletas, publicado en 2002, se dice lo siguiente: “RUN had significantly ( $p<0.005$ ) greater size-adjusted CSMI and BSI than C, SWIM, and CYC; and higher size, age, and YST-adjusted CSMI and BSI than SWIM and CYC”.**

---

Esta impenetrable frase la recoge el australiano Adrian Barnett, un estadístico de la Universidad Tecnológica de Queensland.

A muchos científicos les encanta llenar sus artículos de acrónimos, incluso cuando se citan solo una o dos veces. Sin embargo, en sus potenciales lectores este abuso de acrónimos creará confusión. Barnett y sus colaboradores han analizado en PubMed el uso de acrónimos en 24 millones de títulos de artículos y en 18 millones de resúmenes, en el periodo 1950-2019 (eLife, <https://elifesciences.org/articles/1600080>). Identificaron 1,1 millones de acrónimos; la mayoría (un 80%) se han utilizado menos de 10 veces en la literatura científica. Añaden que desde 1956 a 2019, el número de acrónimos hallados en los resúmenes de artículos ha aumentado 10 veces. Es también curioso el hallazgo de que los artículos con títulos cortos

de menos de 10 palabras, sean también los más citados.

Una clara conclusión que emerge de estos estudios es que la ciencia puede y debe escribirse en un lenguaje asequible no solo para los especialistas de un determinado campo; debe y puede escribirse en un lenguaje claro y conciso, que entiendan también los científicos de otros campos e incluso, la población general con cierto nivel cultural. Como curiosidad final cabe mencionar un reciente estudio en el que se concluye que la citación de los 21.486 artículos revisados se reduce significativamente en aquellos que utilizan un exceso de acrónimos y una jerga de términos científicos superespecializados.

Antonio G. García  
[agg@uam.es](mailto:agg@uam.es)

El abuso de  
 acrónimos  
 innecesario  
 dificulta la  
 lectura y  
 comprensión  
 de un artículo  
 científico

# 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 cardíaca". Es incorrecto escribir "Adrenalina eleva la frecuencia cardíaca"; 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 epígrafos 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](mailto: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

