

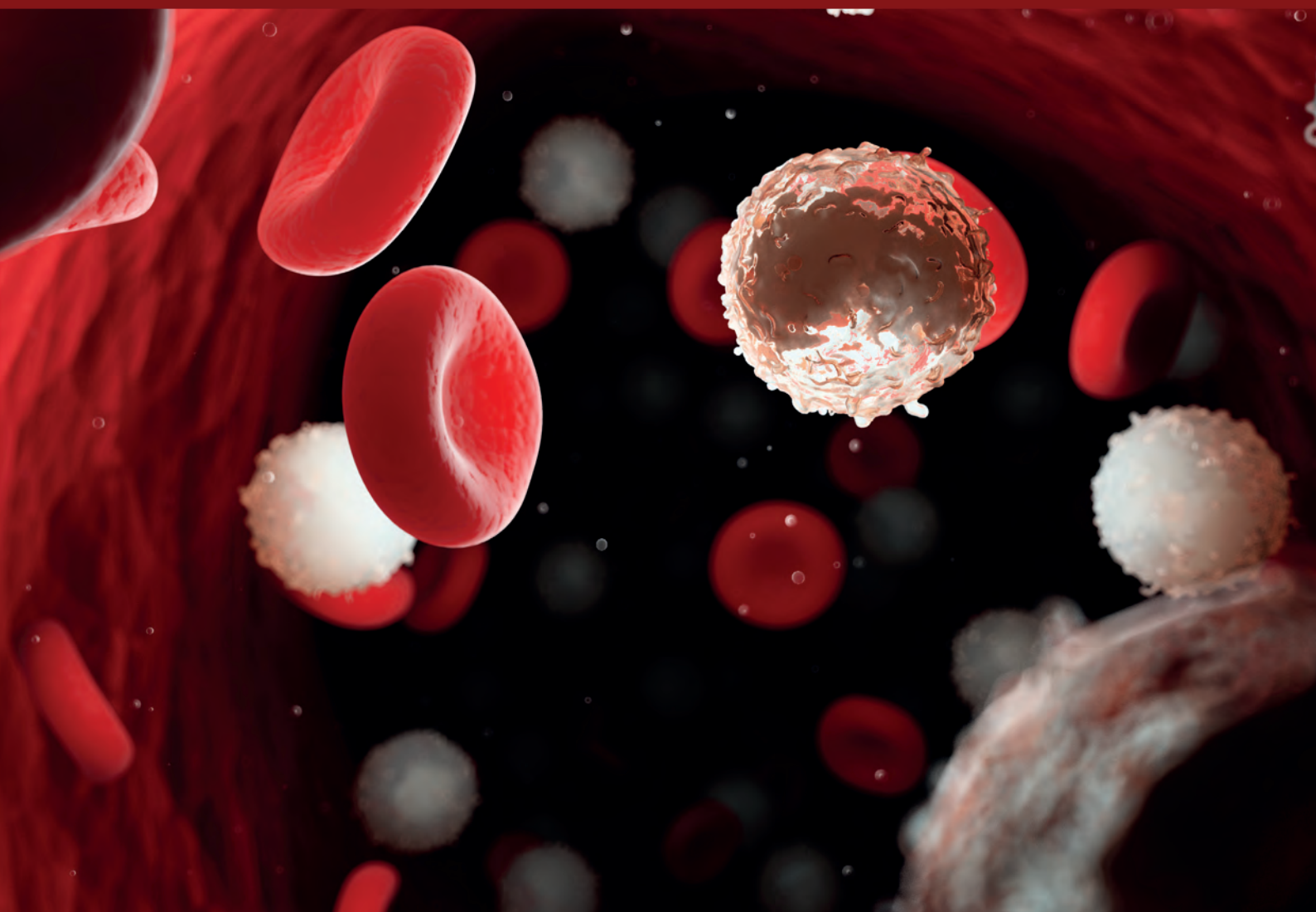
actualidad en
farmacología
y terapéutica

aft

VOL.19 Nº2
REVISTA
TRIMESTRAL

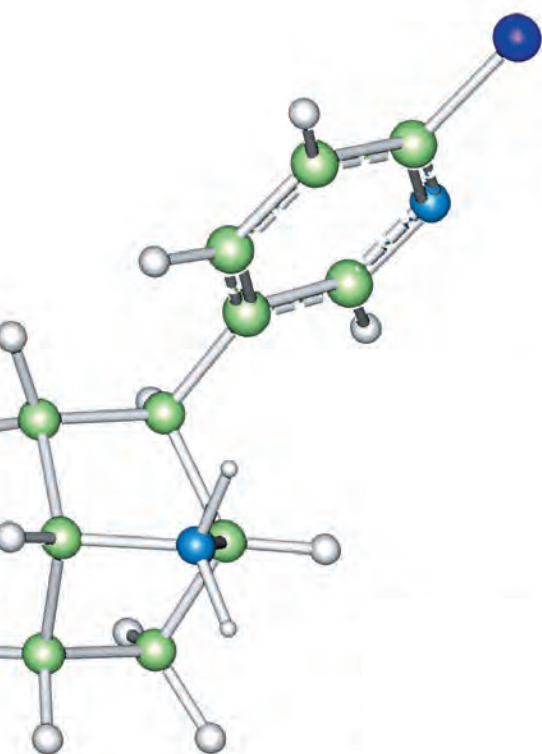
ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Eficiencia de un tratamiento de duración fija con Venetoclax en combinación con Rituximab en pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

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



Trabajamos para mejorar la **calidad** de **vida**

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

www.ifth.es

Instituto Fundación Teófilo Hernando

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

Avda. Arzobispo Morcillo, 4

28029 Madrid

Telf./fax: +34 911 923 700

info@ifth.es



TEÓFILO HERNANDO



actualidad en farmacología y terapéutica

CONSEJO DE REDACCIÓN

DIRECTOR

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

REDACTOR JEFE

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

VOCALES

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

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

Rosario Jiménez Monleón
Universidad de Granada
c.e. rjmonleon@ugr.es
Francisco Sala Merchán
Universidad Miguel Hernández
c.e. fsala@umh.es

Jorge Fuentealba Arcos
Universidad de Concepción, Chile
c.e. jorgefuentealba@udec.cl

DISEÑO Y PUBLICIDAD

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

SECRETARÍA

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

DIFUSIÓN

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



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

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



FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

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

JUNTAS DIRECTIVAS

Junta Directiva de la SEF

Presidente:

Valentín Ceña Callejo

Vicepresidente:

Julio Cortijo Gimeno

Secretaría:

Mercè Pallàs Lliberia

Vocales:

José Manuel Brea Floriani
Andrés Fernández García
Rosario Jiménez Moleón
Antonio Rodríguez Artalejo

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

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Consejo de Patronato

Presidente:

Valentín Ceña Callejo

Vicepresidente:

Julio Cortijo Gimeno

Secretaría:

Mercè Pallàs Lliberia

Tesorero:

Juan Manuel Duarte Pérez

Vocales:

Catalina Alarcón de la Lastra
Jorge Beleta Supervia
Eva Delpón Mosquera
Joaquín Mateos Chacón
Teresa Millán Rusillo

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

Mª José Cieza Nava

Patronos:

Francisco Abad Santos
José María Arnaiz Poza
Jesús Frías Inieta
Luis Gandía Juan
Paloma Hernando Helguero
Miguel Puerro Vicente
Josep Vergés Milano

FUNDACIONES

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

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

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

Los costes de maquetación y edición electrónica de AFT se cubren a partes iguales por la FEF/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

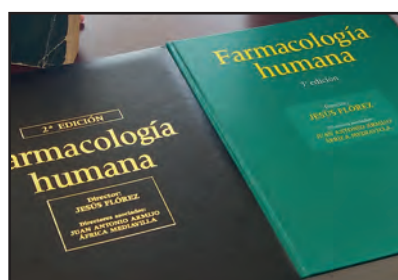
aft

VOL.19 Nº2
REVISTA
TRIMESTRAL

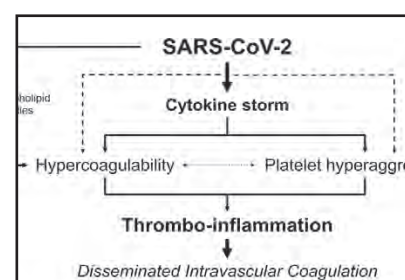
ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA



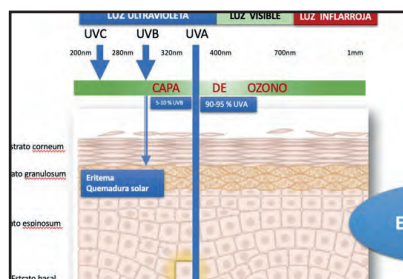
63



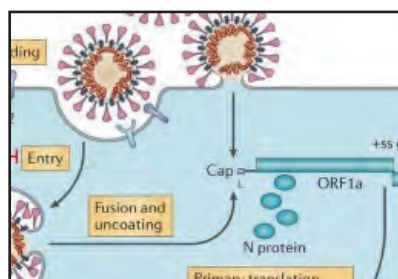
65



73



88



109

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 NACIMIENTO: _____

129

78. Eficiencia de un tratamiento de duración fija con Venetoclax en combinación con Rituximab en pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)



Vol 19 Nº2

Índice

Junio 2021

63. EDITORIAL DEL DIRECTOR

María Teresa Miras Portugal

65. EDITORIAL INVITADO

65. Memorias del FAM, alias “el Flórez”

69. Medicina basada en evidencia: el peso de los datos en la sintonía final de la terapéutica

73. A discussion on the possible therapeutical use of acetylsalicylic acid on COVID-19

78. REVISIONES EN FARMACOTERAPIA

78. Eficiencia de un tratamiento de duración fija con Venetoclax en combinación con Rituximab en pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)

88. La radiación solar y la fotoprotección

109. Immunotherapy: the role of monoclonal antibodies in COVID-19

125. CULTURA Y FÁRMACOS

‘Adversidades y secundarismos’

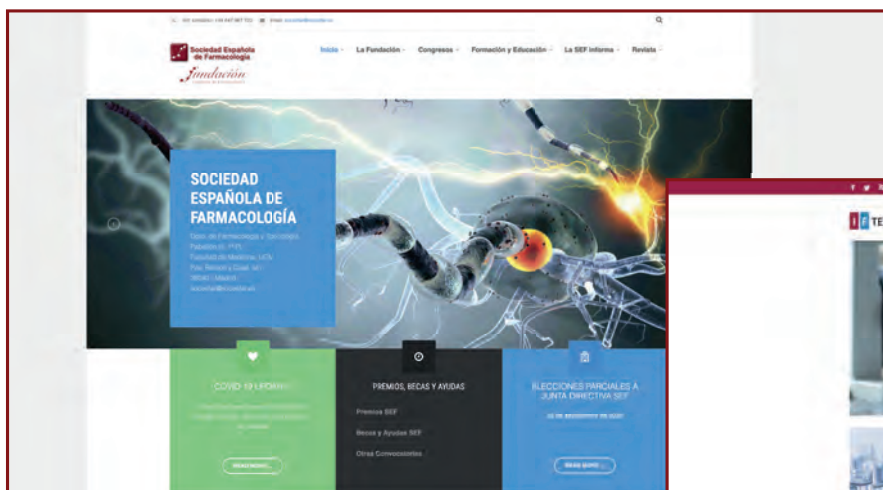
127. NUEVAS NORMAS PARA LOS AUTORES

Descárguese en formato electrónico la revista



actualidad en farmacología y terapéutica

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




Antonio García García

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

María Teresa Miras Portugal

Tras una penosa enfermedad, la profesora María Teresa Miras Portugal nos dejó el pasado 27 de mayo. Era catedrática de bioquímica en la Facultad de Veterinaria de la madrileña Universidad Complutense. Su fructífero y dilatado trabajo científico y docente mereció el reconocimiento de la sociedad española; merece la pena destacar, entre otros honores, su presidencia de la Real Academia Nacional de Farmacia y sus dos doctorados honoris causa por la Universidad Rey Juan Carlos de Madrid y la Universidad Católica de Murcia.

Su trabajo científico, original y extenso, le granjeó respeto nacional e internacional y la ubicó con clara visibilidad en los círculos científicos de la neurociencia, la bioquímica y la farmacología. Cabe destacar la proyección farmacológica de su trabajo, con 13 publicaciones en una de las revistas más destacadas del campo, el *British Journal of Pharmacology*; a ellas hay que añadir otros trabajos publicados en revistas destacadas del campo, por ejemplo, *Neuropharmacology*. Con ello, quiero resaltar estos rasgos farmacológicos de María Teresa, que encajan perfectamente en esta editorial de AFT.

Se doctoró María Teresa en la Universidad Louis Pasteur de Estrasburgo, con la dirección del doctor Paul Mandel y en la Universidad Complutense de Madrid con la dirección del doctor Ángel Santos Ruiz y el propio Paul Mandel, en 1975. Con este, que entonces dirigía el afamado Centro de Neuroquímica de Estrasburgo y con Dominique Aunis, se inició en el campo de neurotransmisión, centrándose en la caracterización de la dopamina-beta-hidroxilasa (DBH), la enzima que sintetiza la noradrenalina en neuronas simpáticas y en la célula

cromafín médulo-suprarrenal, como también a nivel central. En España continuó la colaboración con Estrasburgo durante varios años, con frecuentes visitas al Centro de Neuroquímica, y con visitas de Aunis a su laboratorio de la Complutense.

Un aspecto interesante de su ya independiente trabajo en España, fue la caracterización de los niveles plasmáticos de la DBH, con la idea de utilizarla como marcador en varias enfermedades que cursan con alteración de la actividad simpático-adrenal en la hipertensión, los traumatismos craneoencefálicos, la diabetes o el estrés. El segundo aspecto curioso en su congruente línea de investigación fue su fidelidad a la célula cromafin en la que, junto con su creciente grupo de colaboradores, estudió el metabolismo hidrocarbonado, la utilización de glucosa por la célula y los transportadores de glucosa.

Siendo la célula cromafin una ingente fábrica de nucleótidos, que se co-almacenan en sus vesículas secretoras con las catecolaminas, la DBH y otras proteínas tipo cromograninas, cabía

El trabajo científico, original y extenso en el campo de la neurotransmisión, le granjeó respeto nacional e internacional.

Si España se poblara de científicos como María Teresa, pronto pasaríamos del furgón de cola de la ciencia europea a vagones de cabeza.

predecir que María Teresa se interesaría por el sistema purinérgico. De ahí que en 1986 apareciera su trabajo sobre el transporte de adenosina en cultivos de células cromafines bovinas, del que fue co-autor también su colaborador y gran amigo Dominique Aunis. Se iniciaba la década de 1990 cuando dejaba la periferia para estudiar el transporte de nucleótidos en el sistema nervioso central. Se familiarizó con un modelo, el sinaptosoma, que le daría cuantiosos frutos en años sucesivos. Estudió un sin número de polifosfatos de adenosina, tanto a nivel central como en la célula cromafin; y en esta última identificó un receptor P2Y utilizando el tetrafosfato de diadenosina. Así, alternando el sinaptosoma y la célula cromafin, caracterizó algunos transportadores de estos polifosfatos, la liberación exocitósica de glutamato y varios subtipos de receptores purinérgicos en cerebro. Esta década de 1990 fue de febril actividad para el grupo de María Teresa, que se tradujo en publicaciones en numerosas revistas científicas de prestigio.

Quizás esta afición de María Teresa por los receptores purinérgicos despertó cuando en 1993, en los años siguientes, hiciera varias estancias en el Royal Free Hospital de Londres para colaborar con el “padre” de la neurotransmisión purinérgica, George Burnstock; como prueba de esta nueva afición científica cabe destacar la incorporación de María Teresa al Grupo de la UE de “Nucleótidos Neurotransmisores” y al proyecto europeo BIOMED. Sea como fuere, María Teresa inauguró el nuevo siglo extendiendo sus investigaciones a los moduladores fisiológicos y farmacológicos de los transportadores de adenosina en cerebro, la liberación de acetilcolina regulada por los polifosfatos de adenosina, dando paso a los polémicos y atractivos receptores para nucleótidos P2X, tanto en neuronas como en glía. Así dio con el receptor purinérgico P2X7, un canal iónico ubicado en terminaciones presinápticas, en los que regula la liberación de glutamato. Ello condujo a sus estudios posteriores sobre el papel de estos receptores en la plasticidad sináptica y en la neuroprotección. El paso siguiente fue la traslación de estos hallazgos básicos a los modelos transgénicos de

enfermedades neurodegenerativas, cuando se iniciaba la década de 2010. También se interesó, en etapas recientes, por la implicación de los receptores purinérgicos en la epilepsia. En estos últimos años soñó con encontrar algún fármaco eficaz para tratar la neurodegeneración o las epilepsias.

Para lograr esta productiva y original línea investigadora, María Teresa supo rodearse de un numeroso grupo de competentes colaboradores. Tuvo que acudir a numerosas fuentes de financiación de la ciencia, nacionales, europeas e internacionales; y acudió. Necesitó establecer relaciones con investigadores de dentro y fuera de España; y las estableció. Necesitó coraje, empeño, paciencia y trabajo incansable; y los tuvo y ejerció en dosis elevadas. Clamó en el desierto (como lo hiciera don Santiago Ramón y Cajal hace 100 años) por una ciencia española equivalente a la de los países de nuestro entorno; pero no lo logró. Lo que, si logró, con su actitud generosa y su vocación docente fue crear una Escuela de Neuroquímica-Neurofisiología-Neurofarmacología, con decenas de jóvenes colaboradores, que extenderán, sin duda, el mensaje de tesón y buena ciencia de la profesora María Teresa Miras Portugal.

Refiriéndose al profesor don Teófilo Hernando, en un opúsculo que sobre él escribió su amigo Gregorio Marañón, mostraba las cualidades de don Teófilo como persona. Y destacaba su capacidad de entender a unos y otros, su espíritu liberal, su bonhomía. Y Concluía: *<<De estos liberales hombres quisiera yo ver poblada España>>*. Basándome en esta idea, me gustaría concluir que si España se poblara de científicos como María Teresa, pasaríamos pronto del furgón de cola de la ciencia europea (como repetía incansablemente don Severo Ochoa) a vagones de cabeza. Acercó mis condolencias a su marido y sus hijos. Y para ti, María Teresa, un recuerdo perenne de nuestra amistad.

Descansa en paz.

Antonio García García
agg@uam.es

Memorias del FAM, alias “el Flórez”

Jesús Flórez

Catedrático de Farmacología (retirado), Universidad de Cantabria.

Confieso que no me gusta hablar de mí mismo. Aunque, como todo ser humano, me gusta que otros reconozcan las cosas que haya podido aportar. Me piden que cuente mi experiencia con “Farmacología Humana”. En Santander lo llamamos el FAM, por lo de Flórez-Armijo-Mediavilla. Pero ya sé que el nombre generalizado es el otro. ¿Mi experiencia? Seis ediciones dan mucho de sí: son miles de horas porque cada edición, en buena parte, era un libro nuevo. Pero con una idea permanente que no variaba y presidía toda la actividad de directores y colaboradores: la excelencia y el servicio, o sea, calidad y utilidad.

La génesis

Empezó casi de la nada. Mi formación en Farmacología se inició de la mano del Goodman y Gilman: el libro que nuestra profesora en Navarra, la Dra. Ángela Mouriz, manejaba para darnos las clases durante la licenciatura en los 1950s; fue el libro que yo manejé en su 2ª edición en los 1960s para dar mis primeras clases como profesor mientras hacía el doctorado en Medicina en Navarra, y seguí asimilando en su 3ª edición durante mi doctorado en Farmacología, ya en Dartmouth (USA). Fue allí donde aprendí la utilidad de entregar a los alumnos, al principio de cada clase, un folio —el guión— que resumía las principales ideas que iba a exponer. Y así, a mi vuelta a España, lo fui haciendo en mi recorrido por Navarra de nuevo, Tenerife, y finalmente en Santander. Pero como cabía esperar, cada curso el guión crecía un poquito: no sólo por actualizarlo sino por el deseo de ampliar los conceptos.

Llegó un día en que reuní todo los guiones del año y los entregué a una curtidora secretaria para que los “editara” con buen estilo. No había ordenadores, era una excelente IBM eléctrica. Y con el ejemplar exquisitamente mecanografiado me fui a una imprenta local. “Quiero 150 ejemplares, con agujeros para poder archivar”. Y los entregué a los alumnos el primer día de clase. El resultado cuajó. “Si los completáramos y puliéramos, podrían convertirse en un libro real”. Así nació en 1980 el COMPENDIO DE FARMACOLOGÍA HUMANA, publicado por una editorial universitaria, Eunsa, que se extendió por toda España: una experiencia ávidamente asimilada por profesores y alumnos. Eran años de auténtico estallido en la investigación farmacológica, que colocaron a esta disciplina a la cabeza de las ciencias biológicas, tanto por la profundidad y alcance de sus descubrimientos como por la eficacia de su valor terapéutico. Detrás de cada fármaco había un sólido

Una idea permanente que no variaba y presidía toda la actividad de directores y colaboradores: la excelencia y el servicio, o sea, calidad y utilidad.

fundamento que había que aprender a gestionar; en definitiva, a prescribir.

La rapidez con que se acumulaba la información obligaba a hacer una nueva edición. Y ahí surgió el dilema. Había comprobado que la concisión y sobriedad de conceptos y frases impedían ofrecer un desarrollo más asimilable, y hacía muy arduo el trabajo del estudiante para retener la información. No niego que, en el fondo, la vocación pedagógica nos exigiera movernos en un campo más amplio, más despejado. Decidimos abrirnos definitivamente a desarrollar cada capítulo: ya no sería Compendio, sino simplemente FARMACOLOGÍA HUMANA. Su primera edición apareció en dos tomos (por razones perentorias) en 1987 y 1988, escrita íntegramente por nosotros tres y publicada también por Eunsa. La envergadura de la tarea exigía tener muy claros los objetivos y su desarrollo.

El recorrido inicial

Algún crítico, muy ligado a la vertiente terapéutica de la Farmacología, afirmó con cierto desdén en una revista clínica que se trataba de un Goodman y Gilman en español. Erró. Evidentemente no se trataba de un libro de terapéutica farmacológica (que quizá era lo que él hubiese deseado). Pero nunca pretendimos ofrecer “nuestro” Goodman y Gilman. Si así hubiese sido, lo mejor era traducirlo, sin más. Ese libro es irreplicable: ilumina, es un libro de referencia obligada, pero se atraganta a los estudiantes. Nuestro objetivo era otro: hacer un relato razonado y estructurado de las realidades farmacológicas, que hicieran legítima y científica la decisión y selección terapéutica. ¿Razonado hasta dónde? Hasta donde la actualizada investigación científica hubiese llegado.



Figura 1. Fotografía de las 6 ediciones de Farmacología Humana

¿Profundizar hasta dónde? Hasta donde una persona no especializada, pero bien dotada intelectualmente, pudiese captar el sentido del relato.

Para ello, hubo que mojarse. Profundizar en ciertos temas, suprimir ideas falsas y productos inútiles, contrarrestar ideas sociológicas tóxicas (p. ej. la psicofarmacología, contra lo que entonces se consideraba “políticamente correcto”: la nefasta antipsiquiatría). ¿Profundizar hasta dónde? Hasta donde una persona no especializada, pero bien dotada intelectualmente, pudiese captar el sentido del relato. Ello condicionó la diversa longitud de los capítulos, en razón del nivel al que el conocimiento científico y la habilidad terapéutica habían sido capaces de alcanzar. También la especialización profesional de los autores ejerció una decisiva influencia en el enfoque que la nueva materia de la farmacología clínica obligaba a introducir.

Éramos también conscientes de que los estudiantes carecían del suficiente bagaje bioquímico y fisiológico como para entender la sutileza con que los modernos fármacos modificaban mecanismos y sistemas. Por eso hubimos de introducir, al comienzo o en el interior de algunos capítulos, explicaciones que facilitaran la comprensión ulterior de las acciones farmacológicas y sus consecuencias. Creo que acertamos a tenor de comentarios posteriores, que afirmaban que el estudio del fármaco les había ayudado a comprender mejor la biología molecular, la fisiología y la patología con él relacionadas.

La obra y su modelo fueron aceptados; hubo que reimprimirla en 1989 y 1991. Los años corrían y los nuevos conocimientos se acumulaban. Era precisa una segunda edición. Se nos hacía evidente nuestra incapacidad para mantener la excelencia necesaria, y vimos clara la necesidad de dar un giro: recabar la colaboración de colegas, farmacólogos o especialistas clínicos en ejercicio, que fueran auténticos conocedores de las diversas materias, o porque investigaban sobre ellas o porque las manejaban con exigente acierto. Al mismo tiempo, la difusión de la obra había despertado el interés de editoriales de amplia cobertura nacional e iberoamericana. Nos inclinamos por la firma que entonces ya figuraba como Salvat-

Masson, que posteriormente se convirtió en Elsevier con la que hemos trabajado en las sucesivas ediciones. La 2ª edición, con su nueva orientación y formato, apareció en 1992.

La madurez

En la 3ª edición (1997) introdujimos una novedad: la letra pequeña. No queríamos renunciar a la sólida fundamentación del relato farmacológico, pero dejábamos al lector la libertad de elegir hasta dónde quería llegar en su conocimiento. A partir de entonces se fueron sucediendo las ediciones con intervalos de 5-6 años para concluir en la última, la 6ª, publicada en el año 2014. En cada edición se fueron incorporando nuevos colaboradores (hasta llegar a 61 en la última) que asumieron el espíritu de la obra y enriquecieron los capítulos de una manera realmente brillante.

La multiplicidad de autores no menoscabó la unicidad de orientación, porque en ese enriquecimiento mutuo primó siempre la libertad que los diversos autores dieron a la dirección de la obra para modificar, ampliar o reducir los contenidos. Más aún, fue la dirección la que decidía lo que había de ir en letra grande o pequeña. Esa es la deuda que personalmente tengo con todos esos magníficos colaboradores, que tan generosamente se comportaron.

Al concluir esta pequeña Memoria, pienso que el mejor modo de resumir la trayectoria del proyecto es recoger las palabras con que iniciaba el prefacio de la última edición:

“No hay que hacer más comprometido que poner el conocimiento —fruto sazonado de la inteligencia humana— al servicio de los seres humanos. La tarea se hace aún más apasionante cuando es un servicio a la persona que sufre. La farmacología es el paradigma de esta actividad. Y tal ha sido el objetivo primordial con que nació la presente obra hace más de veinticinco años, que alcanza ahora su sexta edición: mostrar cómo los hallazgos cada vez más

Sigue siendo necesario ofrecer al mundo de habla española un relato equilibradamente extenso, ponderado y maduro que explique el cómo, el por qué y de qué manera los fármacos son instrumentos indispensables en el manejo de la enfermedad.

íntimos de la biología cobran todo su protagonismo y grandeza cuando son aplicados inteligentemente a la cabecera de la persona enferma.

A lo largo de este prolongado recorrido no hemos variado nuestro planteamiento inicial, sin ceder a la tentación de aminorar la exigencia del contenido expositivo que fundamenta la acción y la eficacia de un fármaco, bajo el señuelo de hacerlo más asequible a las exigencias mínimas de “superar una asignatura”. Ciertamente, el tiempo para el estudio puede ser limitado; y el recurso tecnológico para disponer de la “última palabra” está actualmente al alcance de cualquiera. Pero nos parece que sigue siendo necesario ofrecer al mundo de habla española un relato equilibradamente extenso, ponderado y maduro que explique el cómo, el por qué y de qué manera los fármacos son instrumentos indispensables en el manejo de la enfermedad. Y, al mismo tiempo, señalar las condiciones que se deben cumplir para que este manejo sea realizado de forma acertada, fiable y segura en función de las necesidades individuales de un paciente concreto.”

Procede agradecer de corazón a los coeditores, Juan Antonio Armijo y África Mediavilla, a los múltiples colaboradores que se fueron incorporando, a los responsables de cada edición en las diversas editoriales. Y a tantos lectores que, a lo largo de los años, han confiado en esta obra y han expresado su satisfacción por la formación que les ha proporcionado.

Medicina basada en evidencia: el peso de los datos en la sintonía final de la terapéutica

Francesca Pichara¹, Carla Avellaira¹, Grace Crane¹, Frederick Bujis¹, Adriana Reyes¹, Nate Carrintong¹, Jorge Fuentealba^{2,3}

¹Roche Laboratorios. ²Centro de Investigaciones Avanzadas en Biomedicina, CIAB-UdeC, Universidad de Concepción, Chile. ³Departamento de Fisiología, Fac. de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, Chile.

Los tiempos de pandemia nos han mostrado la ruptura de paradigmas que habíamos observado por décadas sin cuestionarnos acerca de su validez; sin embargo, hoy en día nos hemos dado cuenta de que la voluntad y la decisión política, sumadas al desarrollo científico actual, han sido capaces de establecer récords en términos del desarrollo e implementación de terapias efectivas para el tratamiento del COVID-19. Sin embargo, en este y en otros tantos ejemplos, la pieza que falta en el puzzle, tiene que ver con un elemento que no depende ni de las farmacéuticas ni de los gobiernos, sino que de la implementación de las estrategias terapéuticas, o de inmunización en este caso, en el mundo real, donde se generan los datos que consolidaran las aplicaciones o determinarán futuros ajustes o modificaciones, es decir la sintonía fina de los abordajes médicos y terapéuticos a los que se expone la población general en las innovaciones biomédicas destinadas a mejorar su calidad de vida o curar sus enfermedades.

En este sentido, la generación y el manejo de datos, sumados a la adecuada documentación de evidencias biomédicas, representan un valioso elemento para la toma de decisiones, si es que son capaces de cumplir con estándares de calidad y de validación necesarios para ser considerados datos científicamente valorables. En este sentido, la pandemia sigue siendo el mejor ejemplo, de que los elementos de decisión de mayor valor, son los datos conseguidos en el mundo real, y en la exposición de poblaciones diversas y heterogéneas a una estrategia terapéutica determinada; lo que permite finalmente establecer parámetros tan relevantes como la efectividad, la

seguridad y la eficacia de estrategias terapéuticas, especialmente aquellas que involucran el uso de nuevos medicamentos.

Estos elementos fueron discutidos en el pasado curso latinoamericano “From Clinical Research and Real Data To Health Decision: Fundamental Elements” organizado por la Universidad de Concepción y Roche Chile, durante 3 semanas en el mes de Enero pasado, en un formato virtual, especialmente creado para esta iniciativa. Esta actividad fue una más de las desarrolladas a la fecha en el marco del convenio RWE/RWD, entre la Universidad de Concepción y Roche Chile, el cual contó con el patrocinio de la Sociedad de

La seguridad y la eficacia de estrategias terapéuticas, especialmente aquellas que involucran el uso de nuevos medicamentos, fueron elementos discutidos en el pasado curso latinoamericano “From Clinical Research and Real Data To Health Decision: Fundamental Elements” organizado por la Universidad de Concepción y Roche Chile.

Farmacología de Chile (SOFARCHI), Y en el que ambas instituciones trabajan para la implementación de esta iniciativa en Chile y Latinoamérica. El curso contó con la participación de cerca de 80 asistentes de Latinoamérica, Asia y Europa, y contó con la participación de destacados expertos internacionales en temas como el manejo de evidencia y datos del mundo real con aplicación en biomedicina. Durante las sesiones se discutieron temas relacionados a la validación de fuentes de datos, el valor de los estudios observacionales, la calidad de los datos y las oportunidades que estos generan, aspectos regulatorios, las experiencias que existen a la fecha y los desafíos futuros para la medicina y la terapéutica basada en evidencias del mundo real.

Amodeo de recordatorio, es bueno considerar que en el mundo complejo de la evidencia científica, donde navegamos sobre los conceptos de Real World Data (RWD) y Real World Evidence (RWE), Los datos del mundo real son datos relacionados con el estado de salud del paciente y/o la prestación de atención médica recolectada en una visita médica habitual desde una variedad de fuentes y Real-World Evidence, es la evidencia clínica sobre el uso y posibles beneficios o riesgos de un producto médico derivado del análisis de RWD que representa un temendo potencial; así, la evidencia del mundo real (RWE) ofrece la oportunidad de respaldar la evidencia de los ensayos clínicos para comprender mejor a los pacientes, las vías de atención clínica y ayudar a definir enfoques de tratamiento óptimos en la práctica desde una atención estándar a un tratamiento ajustado y sintonizado con la realidad de los pacientes.

En este sentido, el potente desarrollo de la tecnología de documentación (las nubes de datos, sistemas de inteligencia artificial y otros) y de recogida de datos, respalda cada vez más la forma en que cuidamos a los pacientes, permitiéndoles participar de forma activa en la supervisión y el seguimiento de sus tratamientos y terapias en beneficio de su propia salud, lo que además brinda a los investigadores nuevas herramientas para obtener información de cómo se comportan las herramientas terapéuticas y las estrategias farmacológicas en el mundo real sobre

la enfermedad y su manejo. Hoy día se trabaja arduamente en consensuar criterios que certifiquen y estandaricen los requisitos de calidad que debe cumplir esta información o evidencia, para representar un elemento de decisión validado. Como resultado, la tecnología irrumpe casi sin permiso en la terapéutica para sistematizar la información y ponerla al servicio de los sistemas de salud como un instrumento clave para la toma de decisiones y la gestión terapéutica.

Así, tanto el RWD y RWE, plantean desafíos para los sistemas de salud y sus reguladores con el objetivo de adaptar e incorporar estas nuevas herramientas que refuercen los elementos utilizados en la toma de las decisiones médicas y de políticas de salud. En este sentido, la aparición de nuevas herramientas para el análisis avanzado de grandes volúmenes de datos, respalda los esfuerzos por aprovechar la gran disponibilidad de datos en la atención médica. Los avances en la potencia informática, el manejo de datos y las técnicas de análisis sofisticadas se están adaptando al campo de la salud y proporcionan una fuente no dimensionada aún, de valiosa información clínica para perfeccionar la toma de decisiones médicas y terapéuticas.

Cabe preguntarse entonces, ¿cómo aprovechamos la información proveniente del RWD?, Es esencial pensar con anticipación sobre qué tipo de fuentes de datos se necesitan para responder la pregunta de investigación específica, su validación, su estandarización y la adecuada selección de las variables, representan elementos críticos para un adecuado uso de la RWE y RWD. A medida que aumenta la disponibilidad de RWD, su validación y estandarización debería permitirnos aumentar nuestra confianza en el uso y la aplicación de RWE, que podría complementar los resultados de los ensayos clínicos, fortalecer la toma de decisiones regulatorias y clínicas, y su uso como una fuente para la evaluación de resultados terapéuticos, entre otros. Así, RWE no sólo complementa, sino que también amplía la evidencia de los ensayos aleatorizados. Las nuevas formas de generar evidencia integral incluye estudios de RWD, ensayos pragmáticos, ensayos adaptativos, ensayos de diseño híbrido, así

Tanto el RWD y RWE, plantean desafíos para los sistemas de salud y sus reguladores con el objetivo de adaptar e incorporar estas nuevas herramientas que refuercen los elementos utilizados en la toma de las decisiones médicas y de políticas de salud.

como la combinación de datos de ensayos con datos externos. Sin embargo, existen desafíos para aprovechar todo el potencial de RWD. La armonización de datos y la interoperabilidad semántica de los sistemas de gestión, las consideraciones sobre la calidad de los datos, el sesgo y el acceso a los datos o el intercambio de datos son todos los aspectos que deben tenerse en cuenta. Se necesita colaboración, pública y privada, para poder abordar esos temas como una comunidad científica y aprovechar todo el potencial de RWD, donde un ecosistema de atención médica más personalizado promete una atención mejor, más óptima y sin problemas que mejora los resultados para los pacientes.

Existen aun numerosos desafíos, como por ejemplo la estandarización en la estructura de los datos (por ejemplo, más del 50% de los registros médicos electrónicos no están estructurados, como notas de manos del médico, informes de laboratorio, imágenes, datos de sensores, archivos de video), la calidad de esta información (precisión, integridad y trazabilidad), así como normas estandarizadas y el debido cuidado a la privacidad de los datos sensibles de cada paciente, representan elementos críticos y fundamentales para un análisis adecuado y robusto de los datos médicos de la práctica clínica. Comprender el contexto de los datos, diseñar cuidadosamente el estudio y aplicar las técnicas analíticas apropiadas, ayuda a reducir el sesgo y producir un RWE adecuado para el propósito.

El Desafío Normativo y regulador de las agencias internacionales

Existe un creciente interés por parte de los reguladores de todo el mundo sobre el tema de los datos del mundo real y la evidencia del mundo real. El desafío de comprender las complejidades en el uso e interpretación de los datos del mundo real, es una permanente preocupación de los entes reguladores a nivel mundial, y como esta evidencia podría sumarse a la información que soporte el registro o los nuevos usos de medicamentos a incorporar en los arsenales terapéuticos. El reciente proceso de generación y inmunización acelerada de la población en esta pandemia de COVID-19, nos proveerá de un ejemplo claro de aquello, ya que el ajuste en la toma

de decisiones se está haciendo sobre la ejecución del proceso, y en la medida que los datos se van generando, se produce el ajuste fino de la estrategia. Existe un gran interés por parte de los reguladores por comprender las complejidades involucradas en el uso de datos del mundo real y también cómo RWD puede tener un impacto en las aprobaciones de medicamentos, y que pudiese representar elementos adicionales de decisión sobre el impacto potencial y los resultados a largo plazo de los nuevos y tratamientos existentes.

Una de las aplicaciones actuales más importantes de RWD, que involucra el ámbito regulatorio y el respaldo a las decisiones emanadas de la autoridad, tiene relación con el uso de esos datos RWD en el contexto de estudios de eficacia y seguridad, y así adquirir más información sobre los perfiles comprender el perfil de eficacia y seguridad de los medicamentos recientemente aprobados, o para evaluar su riesgo-beneficio durante la aprobación de medicamentos, proporcionando datos de apoyo como la historia natural de enfermedades, controles externos para estudios de un solo brazo y para respaldar las expansiones de información médica.

Muchos países ya han tomado como propio este desafío, y, por ende, valorado su potencial utilidad. Es, y es así que diferentes agencias ya han publicado marcos y guías de RWD y RWE/E (incluida la FDA; EMA, China, Taiwán, etc.); y otros tantos, donde el tema comienza a activar las primeras acciones tendientes a generar el marco regulatorio macro, para luego ir al detalle de los mismos, siendo el objetivo común, el desarrollo de una norma de consenso internacional que homologue los esfuerzos en generación y análisis de datos en diferentes partes del mundo, bajo un criterio y estándar de calidad similar. Así, el principal desafío será la calidad de los datos, ya que a menudo los datos del mundo real se derivan de fuentes que no fueron diseñadas para responder preguntas de investigación. Por lo tanto, mejorar la calidad de los datos es una iniciativa global clave que está actualmente en marcha, con una serie de esfuerzos diferentes, como los talleres de calidad de los datos y los documentos técnicos que han sido publicados por organizaciones de políticas como Duke Margolis, y la iniciativa de transparencia RWE que se organiza por

Existen aun
numerosos
desafíos,
como la
estandarización
en la estructura
de los datos,
la calidad
de esta
información, así
como normas
estandarizadas
y el debido
cuidado a la
privacidad
de los datos
sensibles de
cada
paciente.

ISPOR. Estos y otros esfuerzos esperan abordar algunos de los problemas comunes que se encuentran con el uso de RWD, lo que puede ayudar a los reguladores a tener más confianza en la aplicabilidad de RWD para aprobaciones y evaluaciones de medicamentos, allanando el camino para aprobaciones más rápidas de medicamentos en áreas de alta necesidad médica insatisfecha en muchos países.

En síntesis, este curso internacional, ha puesto sobre la mesa la necesidad de que en países como Chile y Latinoamérica en general, requieran un sistema de medicina cada vez más organizado, integrado y uniformado bajo varias políticas de modernización de la información biomédica, la evidencia médica del mundo real represente una oportunidad de desarrollo para la incorporación activa del análisis de datos, como una herramienta adicional en la toma de decisiones sanitarias, ya sea públicas o privadas, enfocadas en patologías o en el registro, indicación y uso de medicamentos y dispositivos médicos. La oportunidad está, ahora se deben aunar criterios, y esfuerzos para el desarrollo de este tipo de iniciativas, como una acción pionera frente a los nuevos tiempos. La implementación de la vacunación contra COVID-19, es el mejor ejemplo del potencial de los datos y el ajuste continuo de la terapéutica en función de ello.

A discussion on the possible therapeutical use of acetylsalicylic acid on COVID-19

Wilson C. Santos[†]

Programa de Pós Graduação em Ciências Aplicadas a Produtos Para Saúde,
Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Brasil.
Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento, Madrid, España.

[†]wsantos@id.uff.br

Acetylsalicylic acid (ASA) has been traditionally used on many blood coagulations diseases for its pharmacological properties in reducing some patho-physiologic events that lead to thromboembolism. Recently many Authors have been discussing the possible use of ASA on supporting patients that present blood complications by the SARS-Cov-2 infection for its anti-thrombotic effects. Whether it may be harmful or beneficial to patients remains to be concluded.

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infection caused by a novel coronavirus, and it was officially named severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The disease was recognized by World Health Organization (WHO) as a pandemic, and by June 22nd, 2021, there have been 178.360.849 confirmed cases of COVID-19, including 3.869.384 deaths all over the world. Even though we already have available vaccines, the rhythm and speed that they are being acquired and applied abroad still does not provide us the necessary tranquility to return to something that would be close to normal life. For this reason, measures of social distance, restriction of circulation, use of masks and hy-

giene, continue to be our main allies to protect from the pandemic.

Since we still don't have a non-prophylactic, antiviral pharmacological treatment against the SARS-COV-2 to cure or to prevent the disease, so far we are treating the consequences of the infection, especially in relation to the immune response. Although information from clinical trials is continuously generated, nevertheless to date there is a lack of a completely effective drug to treat COVID-19. The steroidal anti-inflammatory dexamethasone was the first approved drug for the consequences of cytokine storm of the inflammatory phase of the disease. Some monoclonal antibodies (MAB's) such as casirivimab, im-

devimab, bamlanivimab, etesevimab, tocilizumab, for instance, have been already authorized by some healthy agencies as well. In both cases they are considerable valuable tolls to reduce the period of the intubation of patients. Besides, the antiviral remdesivir has been approved for emergency use in several countries. Although the results obtained in clinical trials were not conclusive for primary outcomes, we believe that having treatment options that can reduce the time of UCI hospitalizations is of capital importance to diminish the pressure on health systems.

It is already well recognized that Inflammatory cytokines can stimulate the activation of blood coagulation in many ways, and then can promote the occurrence of venous thromboembolism (VTE) (Poll and Levi, 2012). A plenty of consequences for the SARS-CoV-2 infection have been reported; considering the blood circulation, a high incidence of coagulation related dysfunction in intensive care unit (ICU) patients - but also in non-ICU patients - have been reported. Actually COVID-19 is clearly associated with a higher risk for thrombosis (Bilaloglu et al., 2021). The increased risk for blood clots in patients hospitalized with COVID-19 has been a major issue throughout the pandemic.

In fact, since the beginning of the pandemic studies from China reported increased D-dimers (0.5 mg/L or higher) in patients, as well as other signs of coagulation activation (Zhou et al., 2020). In COVID-19 patients elevated D-dimer level is a sign of excessive coagulation activation and hyperfibrinolysis. For example, Wang et al. (2020) have described that patients who died of COVID-19 had higher D-dimers on admission compared with those who survived, whereas D-dimer levels increased further during hospital stay in patients who died, but not in survivors.

To further explore the correlation of severe pneumonia by SARS-CoV-2 and VTE, Cui et al. (2020) have investigated the incidence of VTE in ICU patients with severe novel coronavirus pneumonia (NCP) and the differences between VTE

patients and non-VTE patients. In their study they have enrolled 81 patients with severe NCP and many biochemical parameters and image analysis were performed. Authors have concluded for a high incidence of VTE in patients with severe NCP and also confirmed the application of the elevation D-dimer in VTE prediction. Indeed, a high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill patients with COVID-19 admitted to the ICU's was also reported by Klok et al. (2020) in three Dutch hospitals. Authors have performed diagnostic tests in case of clinically suspected thrombotic complications. The crude cumulative incidence of the multiple outcomes was 57% (95%CI 47–67%; Figure 1), and authors have shown that patients diagnosed with thrombotic complications were at higher risk of all-cause death. Authors confirmed the very high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill patients with COVID-19 pneumonia. They also emphasize to strictly apply pharmacological thrombosis prophylaxis in all COVID-19 patients admitted to the ICU. In another investigation, Middeldorp et al. (2020) have done a comparison between ICU and ward patients using standard descriptive statistics. They observed that symptomatic VTE was detected in 21 (28%) ICU patients and 4 (3.3%) ward patients. Authors have also detected that the risk of VTE in ICU's patients was not lower during the period when the standard dose of nadroparin prophylaxis was doubled (58%) vs in the first follow-up period (41%). They also described that some risk factors associated with VTE besides de ICU were a higher white blood cell count, higher neutrophil-to-lymphocyte ratio and a higher D-dimer level.

Therefore, the researches have been pointing out that systemic anticoagulation reduces mortality in mechanically ventilated COVID-19 patients. In all the above studies, low molecular-weight heparins prophylaxis was regularly employed as therapeutical approach. This is of no surprise since those molecules are strongly recommended in the treatment and prophylaxis of thrombotic events such as VTE.

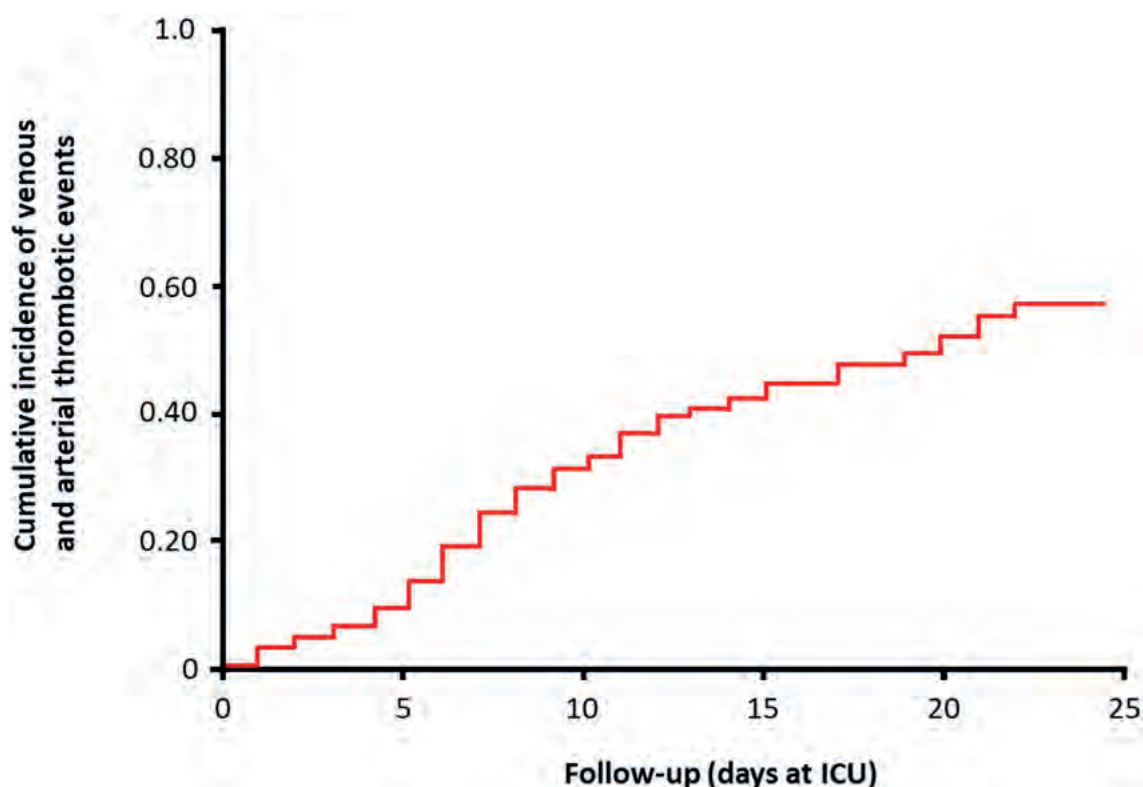


Figure 1. Cumulative incidence of venous and arterial thrombotic complications during the course of intensive care unit admission of patients with proven COVID-19 pneumonia (Extracted from F.A. Klok et al. Thrombosis Research).

However, two recent published articles have discussed the possibility of including low dose acetylsalicylic acid (ASA; Aspirin) as a pharmacological tool for the blood consequences of severe COVID-19. Jonathan H. Chow et al (2021) performed a retrospective, observational cohort study of adult patients admitted with COVID-19 to multiple hospitals in the United States between March 2020 and July 2020. The primary outcome was the need for mechanical ventilation. Secondary outcomes were ICU admission and in-hospital mortality. In their study, three hundred fourteen patients (76.3%) did not receive aspirin, while 98 patients (23.7%; dose ratio 81-85 mg) received aspirin within 24 hours of admission or 7 days before admission. Patients receiving other therapeutics such as azithromycin, convalescent plasma, dexamethasone, therapeutic heparin, hydroxychloroquine, remdesivir, and tocili-

zumab, did not differ in each group. They have found that aspirin use was independently associated with decreased risk of mechanical ventilation (adjusted HR, 0.56, 95% confidence interval [CI], 0.37-0.85, $P = 0.007$), ICU admission (adjusted HR, 0.57, 95% CI, 0.38-0.85, $P = 0.005$), and in-hospital mortality (adjusted HR, 0.53, 95% CI, 0.31-0.90, $P = 0.02$; Figure 2). There were no differences in major bleeding ($P = 0.69$) or overt thrombosis ($P = 0.82$) between aspirin users and non-aspirin users. They concluded that aspirin use may be associated with improved outcomes in hospitalized COVID-19 patients.

In the research of Cacciapuoti & Cacciapuoti (2021) authors hypothesized that low doses of ASA are useful for weaken the thrombotic complications induced by COVID-19 based on the inflammatory effects of virus infection in the cells of pulmonary alveoli.

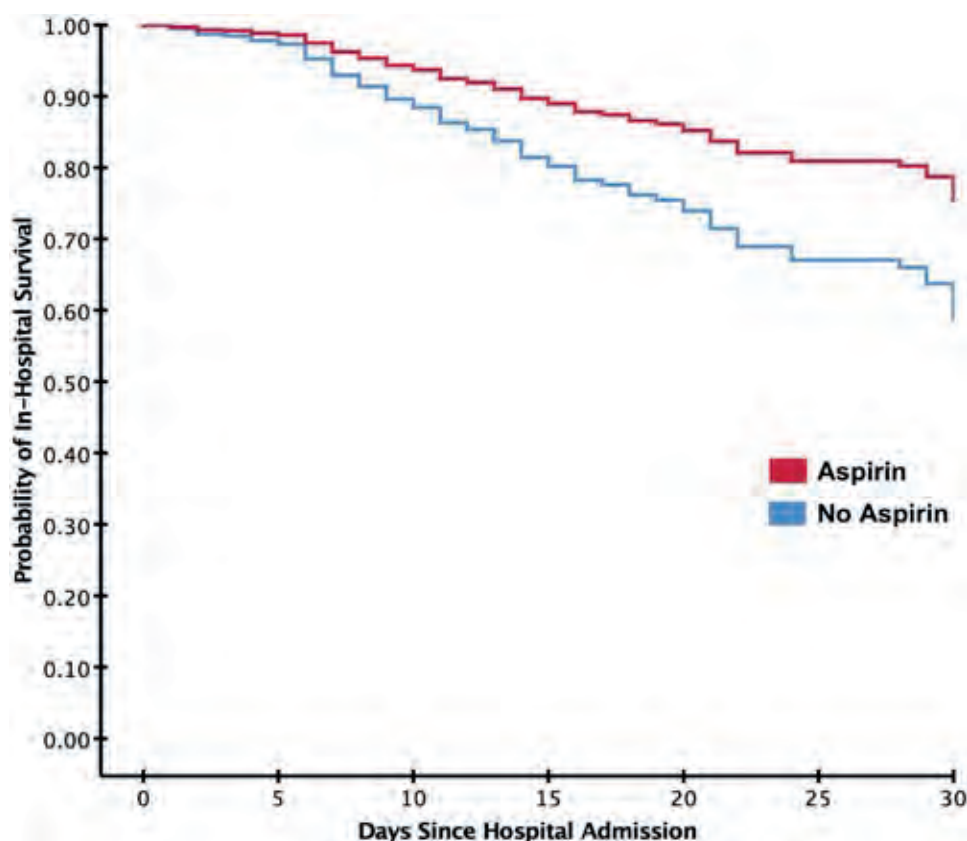


Figure 2. Survival function for in-hospital mortality. Patients are stratified by aspirin use. Patients discharged within the study period are right-censored. Aspirin use was associated with a decreased hazard for in-hospital mortality (adjusted HR = 0.53, 95% CI, 0.31-0.90, $P = 0.02$). CI indicates confidence interval; HR, hazard ratio. (Extracted from Jonathan H. Chow, Ashish K. Khanna, Shravan Kethireddy et al.).

Thus, thrombocytopenia, elevated fibrin degradation products, prothrombin time (PT), and activated partial thromboplastin time (aPTT) prolongation, venous thromboembolism and disseminated intravascular coagulation (DIC) that have been reported in COVID-19 patients might have Aspirin in the treatment protocol. ASA is broadly recognized as prostaglandin (PG) and thromboxane synthesis inhibitors by irreversible inactivation of both cyclo-oxygenase-1 (COX-1) and cyclo-oxygenase-2 (COX-2; Gierse et al., 1996). Other mechanisms of ASA-induced effects include modulation of nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B) pathway, down-regulation of inducible nitric oxide synthase (iNOS), oxidative phosphorylation uncoupling, and increased permeability in mitochondria (Vane and Botting, 1998).

However, although all the described effects for ASA in coagulation system, no consensus on the use on blood circulation pathologies there exists. Actually, the risk of hemorrhage with the use of Aspirin was always present as an uncertainty within its therapeutic employment since it may increase the risk of bleeding. For instance, The European Society of Cardiology Guideline (2016) has withdrawn the recommendation of the use of Aspirin for primary prevention, that is, for patients without previous cardiovascular or cerebrovascular episodes. So, as one easily can see, many concerns still persist in relation to ASA use in coagulation disturbs (Santos, 2019). May the casted doubts have prompted Bianconi et al (2020) to ask about the usefulness of acetylsalicylic acid adult patients with COVID-19. Authors have discussed the theme at the light of the multiple pharmacological

properties of ASA, which could exert potential benefits and provide a rationale for its use as supportive therapy in COVID-19 patients.

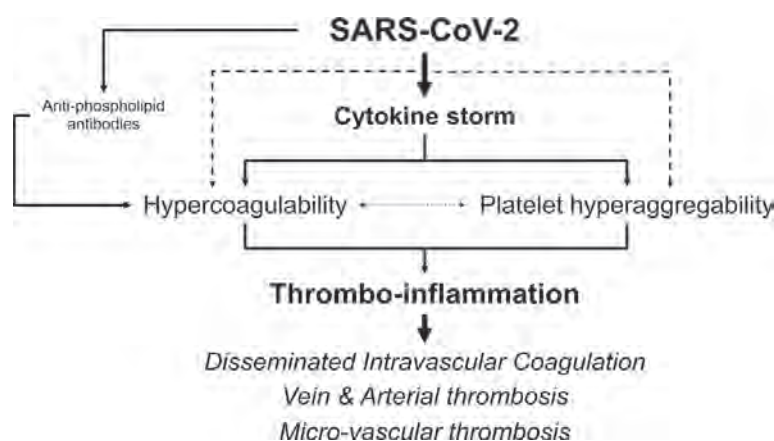


Figure 3. Proposed mechanisms for the increased thrombotic risk related to SARS-CoV-2 infection. SARS-CoV-2 Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2. Extracted from Bianconi et al (2020).

For all the researches quoted in here, it should be considered that we really should wait for the results from the clinical trials that are been conducted on the possible use of ASA on COVID-19 to better understand whether it could be a benefit or a damage to patients with the terrible disease, actually a challenge pandemic.

Referencias

- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.
- Tom van der Poll, Marcel Levi. Crosstalk between inflammation and coagulation: the lessons of sepsis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012; 10(5):632-8. doi: 10.2174/157016112801784549.
- Songping Cui, Shuo Chen, Xiunan Li, Shi Liu, Feng Wang. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1421-1424. DOI: 10.1111/jth.14830
- F.A. Klok, M.J.H.A. Kruip, N.J.M. van der Meer, M.S. Arbous, D. Gommers, K.M. Kant, F.H.J. Kaptein, J. van Paassen, M.A.M. Stals, M.V. Huisman, H. Endeman. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thrombosis Research*, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>
- Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system. *JAMA*. 2020; 324:799-801. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768715>
- Saskia Middeldorp, Michiel Coppens, Thijs F. van Haaps, Merijn Foppen, Alexander P. Vlaar, Marcella C. A. Müller, Catherine C. S. Bouman, Ludo F. M. Beenen, Ruud S. Kootte, Jarom Heijmans, Loek P. Smits, Peter I. Bonta, Nick van Es. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18:1995-2002. DOI: 10.1111/jth.14888
- Jonathan H. Chow, Ashish K. Khanna, Shraavan Kethireddy et al. Aspirin use is associated with decreased mechanical ventilation, intensive care unit admission, and in-hospital mortality in hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019. *Anesthesia & Analgesia* (2021) 132 (4), 930-941. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005292
- Gierse J. K., McDonald J. J., Hauser S. D., Rangwala S. H., Koboldt C. M. and Seibert K. (1996) A single amino acid difference between cyclooxygenase-1 (COX-1) and -2 (COX-2) reverses the selectivity of COX-2 specific inhibitors. *J. Biol. Chem*. 271: 15810-15814
- Vane J. R. and Botting R. M (1998) Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm. Res*. 47(Suppl. 2): S78-87
- Piepoli, M.F, Hoes, A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur. Heart J*. 2016; 37 (29): 2315-2381.
- Santos, W.C. 2019. Aspirin, the yesterday and today polemic drug: Are there reasons for that? *Actualidad en Farmacología y Terapéutica*, 17 (4): 186-188
- Bianconi, V., Violi F., Fallarino, F., Pignatelli P., Sahebkar, A., Pirro M. Is acetylsalicylic acid a safe and potentially useful choice for adult patients with COVID-19? *Drugs* (2020) 80: 1383-1396. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01365-1>

Eficiencia de un tratamiento de duración fija con Venetoclax en combinación con Rituximab en pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)

Raúl Ferrando¹, Eduardo Ríos², José Luis Sastre³, Aurea Gómez³, María Echave⁴, Manuel Gómez-Barrera⁴, Itziar Oyagüez⁴, Julia Salvador⁵, Raquel Sánchez⁵.

¹Hospital General de Castellón.

²Hospital Universitario Virgen de Valme.

³Hospital Universitario de Ourense.

⁴Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB).

⁵AbbVie Spain.

Resumen

Este trabajo presenta una revisión sobre la eficiencia de un tratamiento de duración fija con venetoclax (inhibidor de BCL-2) en combinación con rituximab, como terapia para pacientes con leucemia linfocítica crónica.

Venetoclax en combinación con rituximab ha demostrado elevadas tasas de respuesta y de enfermedad mínima residual en pacientes con leucemia linfocítica crónica en recaída o refractaria; la duración fija de venetoclax en combinación la convierte además en una opción de coste predecible y que genera ahorros frente a las alternativas hasta progresión, contribuyendo de este modo a la sostenibilidad del sistema sanitario.

Palabras clave

Venetoclax, leucemia linfocítica crónica, LLC, inhibidor de BCL-2, eficiencia, duración fija de tratamiento.

Conflicto de intereses

Raúl Ferrando ha realizado asesorías y actividades de formación para AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Kern, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novonordisk, Pfizer, Roche y Takeda.

Eduardo Ríos Herranz ha realizado asesorías para Janssen y Takeda; soporte a eventos científicos para Celgene y Roche, y ponencias/moderación de eventos para Janssen, Takeda, Roche y AbbVie.

Jose Luis Sastre ha realizado actividades de formación médica para Incyte, BMS, Takeda y AbbVie; asesorías para AbbVie, BMS, Novartis; y apoyo a ensayos clínicos de AbbVie, AstraZeneca, Novartis y Roche.

Aurea Gómez ha realizado actividades de formación médica continuada para AbbVie, Janssen, Takeda y Roche.

María Echave, Manuel Gómez-Barrera e Itziar Oyagüez son empleados a tiempo completo de PORIB. PORIB ha recibido soporte financiero de AbbVie para asesoría técnica en el desarrollo de proyectos con venetoclax. Los empleados de PORIB a título personal o PORIB a nivel empresarial no han recibido ninguna compensación económica de AbbVie por su participación como autores del presente artículo.

Raquel Sánchez y Julia Salvador son empleados de AbbVie y pueden ser propietario de acciones de AbbVie.

El diseño, la realización del proyecto y el apoyo financiero para el estudio ha sido proporcionado por AbbVie.

Summary

This work presents a review on the efficiency of a fixed-duration treatment with venetoclax (BCL-2 inhibitor) in combination with rituximab, as therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. Venetoclax in combination with rituximab has shown high response rates and minimal residual disease in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia; the fixed duration of venetoclax in combination makes it also in a predictable cost option that generates savings versus alternatives to progression, contributing thus to the sustainability of the health system.

Key words

Venetoclax, chronic lymphocytic leukemia, CLL, BCL-2 inhibitor, efficiency, fixed-duration treatment.

Conflict of interests

Raúl Ferrando has carried out consultancies and training activities for AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Kern, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novonordisk, Pfizer, Roche and Takeda.

Eduardo Ríos Herranz has provided consultancy services for Janssen and Takeda; support to scientific events for Celgene and Roche, and lectures / event moderation for Janssen, Takeda, Roche and AbbVie.

Jose Luis Sastre has carried out medical training activities for Incyte, BMS, Takeda and AbbVie; consultancies for AbbVie, BMS, Novartis; and support for clinical trials from AbbVie, AstraZeneca, Novartis and Roche.

Aurea Gómez has carried out medical training activities continued for AbbVie, Janssen, Takeda and Roche.

María Echave, Manuel Gómez-Barrera and Itziar Oyagüez are PORIB's full-time employees. PORIB has received financial support from AbbVie for technical advice on development of projects with venetoclax. PORIB employees in a personal capacity or PORIB at the business level have not received no financial compensation from AbbVie for your participation as authors of this article.

Raquel Sánchez and Julia Salvador are employees of AbbVie and they can own shares in AbbVie. The design, implementation of the project and financial support for the study has been provided by AbbVie.

Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC), con una prevalencia a nivel mundial de menos de 5 casos por cada 100.000 personas, es una enfermedad poco frecuente (Watson et al, 2008) pero constituye la leucemia más común en adultos del mundo occidental (Sharma et al, 2019), con una incidencia creciente en algunos entornos (Lee et al, 2016; Lenartova et al, 2016; Sharma et al, 2019), potencialmente ligada al envejecimiento de la población, ya que afecta primordialmente a población con edad avanzada (Registro Español de Leucemias, 2002).

La LLC se caracteriza por una expansión y acumulación progresiva de linfocitos B monoclonales (CD5+) (Kipps et al, 2017), con presencia de alteraciones cromosómicas (deleción 13q14, deleción 11q22-23, deleción 17p12, trisomía 12) en cerca del 80% de los pacientes, que constituyen predictores pronósticos de la evolución de la enfermedad y con un importante papel en la selección de las terapias (Gaidano et al, 2017).

Esta patología, que resulta incurable hoy en día, presenta un curso clínico muy heterogéneo, con pacientes que no necesitarán tratamiento a lo largo del curso de su enfermedad y otros que lo precisarán desde el momento del diagnóstico y que alternarán periodos de tratamiento activo con periodos libres de tratamiento (Scarfò et al, 2016).

En pacientes con enfermedad activa y sintomática, el objetivo terapéutico depende del estadio de la enfermedad y del estado físico del paciente, abarcando la reducción de la carga tumoral, la mejoría de los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), el retraso de la progresión de la enfermedad y la prolongación de la supervivencia, al tiempo que se intenta evitar la toxicidad innecesaria (Cramer et al, 2016; Mauro et al, 2016; Veliz et al, 2012).

Todo esto, unido a la variedad de combinaciones de los fármacos disponibles, ha conducido a que el tratamiento de la LLC suponga una decisión individualizada en cada paciente (Sharma et al, 2019), caracterizada por una secuenciación de las diferentes alternativas existentes.

En los últimos años, los objetivos terapéuticos en la LLC han evolucionado con el desarrollo de terapias innovadoras (Rai et al, 2016) que producen tasas más altas de respuesta objetivas y presentan un potencial para respuestas más profundas, incluida la remisión completa (RC) y alcanzar la enfermedad mínima residual (EMR) negativa (García Vela et al, 2018; Hallek et al, 2018; Hanna et al, 2020).

Tras una primera línea de tratamiento, con inmunoterapia o inhibidores de receptores de células B (BCRi) entre otros (Sharman et al, 2019), la mayoría de los pacientes suele recaer en un periodo superior a los dos años (Eichhorst et al, 2016; Geode et al, 2018; Burger et al, 2020).

La aparición de recaída o refractariedad en determinados subgrupos de pacientes es frecuente con todas las opciones de quimioterapia disponibles a pesar de las elevadas tasas de remisión de los tratamientos en primera línea (90% de Tasa de Respuesta Global [ORR] y 44% de RC en tratamiento con Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab [FCR]) (Hallek et al, 2010). La mayoría de los pacientes que reciben quimioterapia presentan recaída, con un 20% de los pacientes notificando la recaída dentro de los tres años posteriores al tratamiento (Fischer et al, 2016; Hewamana et al, 2011).

El tratamiento con inmunoterapia se asocia también a peores resultados de seguridad a corto plazo (incluyendo neutropenia aguda y prolongada e infecciones oportunistas) y peor tolerabilidad que tienen un impacto negativo en la CVRS de los pacientes (Tedeschi et al, 2017). Además, los regímenes basados en quimioterapia son genotóxicos, provocando cambios en el genoma de las células que incrementan el riesgo a largo plazo de neoplasias secundarias (Ghia et al, 2014).

El abordaje terapéutico de la LLC en recaída o refractaria (LLC R/R) ha evolucionado desde el tratamiento con inmunoterapia, rituximab, combinación de bendamustina y rituximab hasta los más recientes BCRis (Byrd et al, 2014; Furman et al, 2014).

La posibilidad de administración de BCRis tras una primera recaída ha mejorado de manera considerable el pronóstico de los pacientes con LLC R/R (Hanna et al, 2020); sin embargo, la falta de profundidad en las respuestas que ofrecen estos tratamientos, es decir, la baja proporción de pacientes que alcanza una EMR negativa, hace necesario que los BCRi se administren hasta progresión o toxicidad inaceptable (Ficha Técnica Imbruvica®; Ficha Técnica Zydelig®).

La terapia continua con BCRi puede llevar a problemas tanto de tolerabilidad (Mato et al, 2018) con efectos tales como toxicidad hemorrágica cuyo riesgo aumenta con el tiempo de tratamiento (Finnes et al, 2017), como de adherencia (Jain et al, 2017; Coutre et al, 2018). Esta última tiene especial importancia en el caso de ibrutinib, para el que un subanálisis de 195 pacientes del ensayo RESONATE ha demostrado que el incumplimiento de 8 o más días consecutivos de tratamiento se asocia con una supervivencia libre de progresión (SLP) inferior (Barr et al, 2017).

Además, la terapia continua puede conducir a una presión selectiva sobre los clones de células tumorales de LLC (Tedeschi et al, 2017; Woyach et al, 2017), induciendo la evolución clonal y la resistencia (Burger et al, 2018; Landau et al, 2015), lo que se podría reducir considerablemente con tratamientos de duración limitada.

Otro problema asociado a las terapias de duración continua es que generan un coste acumulado para el sistema sanitario con una falta de predictibilidad presupuestaria y la consiguiente dificultad en su gestión económica (Hallek et al, 2018; Hilal et al, 2018).

Las opciones de tratamiento para la LLC previas a la aparición de inhibidores de BCL-2 son subóptimas debido principalmente a sus perfiles de riesgo-beneficio, ya que suponen la elección entre una inmunoterapia de duración fija, con un perfil de eficacia y seguridad inferior a otras opciones disponibles (Fisher et al, 2016; Molica et al, 2018), o el tratamiento con BCRis, con un buen perfil de eficacia y seguridad pero con bajas tasas de respuestas profundas (EMR negativa) (O'Brien et al, 2014) que hacen que deban ser administrados hasta la progresión, provocando medianas de duración de tratamiento elevadas como 41 meses en el caso de ibrutinib en pacientes con recaída o refractariedad (Munir et al, 2019).

Todo esto manifiesta la necesidad de alternativas terapéuticas con un adecuado perfil de eficacia y seguridad, libre de quimioterapia, con elevadas tasas de EMR negativa permitiendo una duración fija de la terapia, y ofreciendo la oportunidad de remisiones sin tratamiento (Brander et al, 2019; Kater et al, 2019).

Mecanismo de acción de venetoclax y evidencia clínica

Venetoclax es el primer inhibidor selectivo de BCL-2 aprobado para el tratamiento de la LLC R/R. BCL-2 es una proteína anti-apoptótica que desempeña un papel relevante en la regulación del proceso de muerte celular programada (apoptosis). El mecanismo de acción único e innovador de venetoclax está diseñado estructuralmente para unirse a BCL-2, restaurando la vía de la apoptosis de un modo independiente a la vía del gen supresor *TP53*, lo que puede explicar su actividad incluso en pacientes con delección 17p (del17p) y mutaciones en *TP53* (CHMP 2016; Souers, A.J., et al. 2013).

Los datos de modelos preclínicos y ensayos clínicos han demostrado que la combinación de venetoclax con anticuerpos monoclonales anti-CD20 muestra una eficacia superior a la de los dos fármacos por separado, sugiriendo un efecto sinérgico más efectivo

en la muerte de las células tumorales malignas. Esto puede deberse a la capacidad de los anticuerpos anti-CD20 para inducir la muerte celular no apoptótica en células de la LLC, lo que complementa el mecanismo de acción de venetoclax (Souers et al, 2013; Flinn et al, 2019).

Los estudios clínicos de la combinación venetoclax con rituximab en LLC R/R comprenden un estudio fase 1b no comparativo de escalada de dosis (M13-365, ClinicalTrials.gov, number NCT01682616) (Seymour et al, 2017) y un estudio fase III aleatorizado, abierto y multicéntrico versus bendamustina en combinación con rituximab (estudio MURANO), que representa el estudio pivotal para la indicación de LLC R/R (Seymour et al, 2018).

En el ensayo clínico MURANO (ClinicalTrials.gov number, NCT02005471) (Seymour et al, 2018) que evaluó la eficacia y la seguridad de la combinación de venetoclax en combinación con rituximab (n=194) en comparación con bendamustina más rituximab (n=195) en pacientes con LLC R/R, se confirmó que la combinación de venetoclax y rituximab proporcionaba altas tasas de eficacia y respuestas profundas.

Los resultados principales demostraron la superioridad de un tratamiento de duración fija de 24 meses con venetoclax en combinación con rituximab (6 ciclos). La mediana de la SLP evaluada por los investigadores no se alcanzó en el brazo de venetoclax en combinación con rituximab, mientras que fue de 17,0 meses (intervalo de confianza (IC) del 95%: 15,5–21,6) en el brazo de bendamustina con rituximab. Ello corresponde a una diferencia estadísticamente significativa entre los dos tratamientos, con un Hazard Ratio (HR) de 0,17 (IC 95%: 0,11–0,25), $p < 0,001$). Las tasas de SLP a 24 meses según criterio de los investigadores y estimadas por el método de Kaplan-Meier fueron del 84,9% (IC 95%: 79,1–90,6) en el brazo de venetoclax con rituximab y del 36,3% (IC 95%: 28,5–44,0) en el brazo de bendamustina con rituximab. En lo que se refiere a la supervivencia global (SG), no se alcanzó la mediana de SG en ninguno de los brazos de tratamiento, aunque se evidencia un menor riesgo de muerte en el grupo de venetoclax y rituximab frente al brazo comparador, HR: 0,48 (IC 95%: 0,25–0,90). Las estimaciones de las tasas de SG a 24 meses fueron numéricamente mayores en el brazo de venetoclax con rituximab en comparación con el de bendamustina rituximab, 91,9% frente a 86,6%, respectivamente (Seymour et al, 2018).

Los análisis de SLP por subgrupos evaluados por los investigadores mostraron un beneficio de venetoclax en combinación con rituximab consistente con los demostrados para toda la población, en todos los

subgrupos analizados, incluyendo los de mal pronóstico (del 17p, TP53, etc.) con un HR inferior a 1 en todos los casos (Seymour et al, 2018).

En el análisis actualizado con 5 años de seguimiento (Kater et al, 2020), 3 años después de que los pacientes dejaran de recibir el tratamiento, con una mediana de seguimiento de 59,2 (rango, 0-71,5) meses, el beneficio de SLP de venetoclax en combinación con rituximab frente a bendamustina con rituximab se mantuvo (HR: 0,19 [IC del 95%: 0,15-0,26]; $p < 0,0001$). La mediana de SLP fue de 53,6 meses (IC del 95%: 48,4-57,0) para venetoclax en combinación con rituximab y de 17,0 meses (IC del 95%: 15,5-21,7) para bendamustina con rituximab. Para los pacientes que completaron los 2 años completos de tratamiento de venetoclax ($n = 130$), las estimaciones de SLP 36 meses después del final del tratamiento fueron $\sim 51,1\%$ (IC del 95%: 40,2-61,9). Además, en este mismo análisis el beneficio de SG se mantuvo para los pacientes tratados con venetoclax en combinación con rituximab frente a bendamustina con rituximab (HR, 0,40 [IC del 95%: 0,26-0,62]; $p < 0,0001$), con unas tasas de SG a los cinco años del 82,1% (IC del 95%: 76,4-87,8) en el brazo de venetoclax en combinación con rituximab en comparación con el 62,2% (IC del 95%: 54,8-69,6) en el grupo de bendamustina en combinación con rituximab (medianas no alcanzadas). La mejoría de la SG se observó a pesar de que el 79% de los pacientes del grupo de control recibieron otro tratamiento dirigido contra la LLC después de la progresión de la enfermedad (Seymour et al, 2018).

En septiembre de 2018 la EMA amplió la indicación de venetoclax (CHMP 2018) incluyendo el uso de venetoclax en combinación con rituximab para el tratamiento de adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo. Y en enero 2020, en base al ensayo CLL14 (ClinicalTrials.gov number, NCT02242942) (Fischer K et al, 2019) se autorizó el uso de venetoclax, en combinación con obinutuzumab, para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que no han recibido tratamiento previo.

Venetoclax, tanto en monoterapia (Wierda et al, 2018) como en combinación con rituximab (Seymour et al, 2018) ha demostrado elevadas tasas de EMR en pacientes con LLC, con un 62,4% de los pacientes del brazo de venetoclax en combinación con rituximab que alcanzaron EMR negativa en sangre periférica. En el ensayo MURANO los pacientes que alcanzaron EMR negativa al finalizar el tratamiento con venetoclax en combinación con rituximab presentaron mejor SLP que los pacientes con EMR detectable, hecho que confirma el factor predictor de la EMR sobre la SLP.

Los pacientes de cualquiera de los grupos que alcanzaron el estatus de EMR negativa, presentaron mejores resultados de SLP que los que no lo alcanzaron.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado en los pacientes que recibieron venetoclax en los estudios del tratamiento combinado con rituximab fueron neutropenia, diarrea, e infección del tracto respiratorio superior (Seymour et al, 2018). En los estudios en monoterapia, las reacciones adversas más frecuentes fueron neutropenia/descenso del recuento de neutrófilos, diarrea, náuseas, anemia, fatiga, e infección del tracto respiratorio superior (Ficha Técnica de Venclyxto®). Estas reacciones adversas son de carácter transitorio y resultan manejables, confirmando una buena tolerabilidad de venetoclax. El riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT) derivado de la rápida reducción del tumor (McBride et al, 2017) por la acción de venetoclax se minimiza por la fase de escalado de dosis, así como por la aplicación de medidas adecuadas de profilaxis y supervisión (Ficha Técnica de Venclyxto®).

El perfil de seguridad del tratamiento de duración fija de venetoclax en combinación con rituximab observado en el ensayo MURANO (Seymour et al, 2018) fue consistente con lo demostrado para venetoclax en monoterapia.

Venetoclax también ha mostrado efectos en la CVRS de pacientes con LLC (Cochrane et al, 2018), con mejoras en varios aspectos relacionados con la funcionalidad durante las primeras 12 semanas de tratamiento, mantenidos en el tiempo.

Los resultados positivos de los ensayos clínicos han sido corroborados en publicaciones con datos de vida real (RWE- *Real World Evidence*) de estudios que han evaluado series de pacientes tratados con venetoclax (Eyre et al, 2019; Mato et al, 2017; Mato et al, 2018).

Posología del tratamiento de duración fija de venetoclax en combinación con rituximab

La posología autorizada del tratamiento de duración fija de la combinación de venetoclax con rituximab incluye una fase de escalado de dosis de 5 semanas, donde venetoclax es administrado oralmente a una dosis de 20 mg/día la primera semana, aumentando en las semanas siguientes hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 400 mg/día. La fase de escalado se plantea con una administración de 20 mg/día en la semana 1, 50 mg/día en la semana 2, 100 mg/día en la semana 3, 200 mg/día en la semana 4 y 400 mg/día en la semana 5 y posteriores. Este escalado se plantea para reducir gradualmente

la masa tumoral (citorreducción) y disminuir el riesgo de SLT.

Para pacientes en recaída, tras completar las cinco semanas de escalado de dosis, se administra rituximab (375 mg/m² por vía intravenosa en la primera dosis [día 1 del ciclo 1] y 500 mg/m² por vía intravenosa a partir de entonces [día 1 de ciclos 2 a 6]) en tratamiento de ciclos de 28 días. La administración de venetoclax se mantiene hasta los 2 años a partir del día 1 del primer ciclo de rituximab o hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no aceptable antes de los 24 meses, que suponen el final de tratamiento con la combinación venetoclax y rituximab.

La administración de venetoclax se realiza por vía oral, recomendándose ingerir los comprimidos recubiertos con película de venetoclax, enteros, sin masticar ni triturar, y junto a una comida, para evitar pérdida de eficacia (FT Venclyxto®, GHEMA-SAFH).

Posicionamiento actual de venetoclax en combinación con rituximab

Las actuales guías de práctica clínica del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (Guías GE-LLC 2020) incluyen venetoclax en combinación con rituximab como opción terapéutica preferente al mismo nivel que ibrutinib tras el tratamiento en primera línea con inmunoterapia.

El Informe de Posicionamiento Terapéutico (AEMPS, IPT Venetoclax) remarcó la eficacia superior del tratamiento de duración fija de venetoclax en combinación con rituximab frente a bendamustina y rituximab, así como su valor en términos de EMR negativa, acompañado de un perfil de seguridad aceptable, en base a los cuales se recomienda la consideración de criterios de eficiencia en la elección del tratamiento (AEMPS, IPT Venetoclax).

Venetoclax aporta como diferencia destacable la duración fija de tratamiento; si bien es cierto que se está a la espera de obtener los resultados de eficacia a largo plazo tras la finalización e interrupción del tratamiento, la evidencia actual de los seguimientos más prolongados (mediana de seguimiento de 48 meses) sugieren respuestas clínicas duraderas y una supervivencia superior para la terapia de venetoclax en combinación con rituximab, que para bendamustina y rituximab (Seymour et al, 2019).

No hay datos comparativos “head to head” de la combinación de venetoclax y rituximab frente ibrutinib en monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab, si bien existen diferentes comparaciones indirectas (Mato et al, 2015) y metanálisis publicados

de venetoclax en combinación con rituximab frente a ibrutinib en monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab cuyos resultados sugieren que la eficacia de venetoclax en combinación con rituximab y la de ibrutinib podrían ser similares en términos de SLP y de SG.

La duración limitada del tratamiento con venetoclax y rituximab puede resultar un factor diferenciador al mejorar la percepción del paciente por su tratamiento, presentando como ventajas un posible mejor cumplimiento por parte del paciente y menor selección clonal, a la vez que supone una opción que, de un modo importante, contribuye a disminuir los costes asociados a fármacos con un alto impacto económico (AEMPS, IPT Venetoclax).

Evidencia económica de venetoclax

Las evaluaciones económicas disponibles en España avalan que la combinación venetoclax y rituximab como segunda línea de tratamiento, proporciona mayor eficacia tanto en términos de supervivencia en años de vida ganados (AVG) como de años de vida ajustado por calidad (AVAC) que ibrutinib. Convirtiendo a venetoclax en combinación con rituximab en una opción eficiente y dominante (mayor efectividad y menor coste) para el sistema sanitario como 2ª línea de tratamiento en pacientes con LLC R/R en España (Ventayol et al, 2019a). Adicionalmente a esta ganancia en salud, la administración de venetoclax en combinación con rituximab implica un menor coste que tratamientos de duración continuada como ibrutinib, generando unos ahorros al sistema sanitario superiores a 80.000€ por paciente (Ventayol et al, 2019b).

El tratamiento de la LLC R/R con alternativas que se deben administrar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, hace que la duración de la terapia con estos tratamientos se pueda extender en el tiempo, por encima de 4 años de tratamiento (mediana de duración de tratamiento de 41 meses con ibrutinib en el estudio RESONATE) (Munir et al, 2018; O'Brien et al, 2018) con el elevado coste económico que conlleva.

La duración fija de tratamiento hasta un máximo de dos años de venetoclax en combinación con rituximab le hace ser una opción de costes limitada y predecible para los presupuestos de los Servicios de Salud (Chen et al, 2017).

Discusión

Las opciones de tratamiento para los pacientes con LLC han evolucionado en el tiempo y con ellas se han redefinido los objetivos terapéuticos en el abordaje del tratamiento de estos pacientes.

Antes de la entrada de los nuevos agentes dirigidos, el tratamiento estándar estaba basado en esquemas de inmuoquimioterapia que permitían obtener respuestas de calidad con un tratamiento de duración fija en el tiempo.

Posteriormente, con la entrada de los BCRI el objetivo terapéutico evolucionó, ya que estos obtienen amplias respuestas que permiten controlar la enfermedad y aumentar la supervivencia, pero a diferencia de la inmuoquimioterapia, a costa de que los pacientes sigan en tratamiento de manera indefinida en el tiempo.

Más recientemente, venetoclax un inhibidor selectivo de BCL-2, que restaura el proceso normal de apoptosis, se incorpora al algoritmo terapéutico, cambiando el paradigma de tratamiento de los pacientes con LLC.

Venetoclax induce también altas tasas de respuesta, pero a diferencia de los tratamientos con inmuoquimioterapia o con BCRI, permite aspirar a la obtención de más respuestas profundas en las que la enfermedad llegue a ser indetectable (EMR negativa). Y gracias a estas respuestas profundas, los pacientes pueden beneficiarse de larga supervivencia sin la necesidad de tener que estar en tratamiento de forma continuada en el tiempo.

La posibilidad de interrumpir el tratamiento genera múltiples beneficios para el paciente como una menor incidencia potencial de efectos adversos relacionados con el tratamiento (Kater et al, 2019), la posibilidad de evitar resistencias que conlleven a evolución clonal de la LLC (AEMPS, IPT Venetoclax) y una mejora de la calidad de vida del paciente (Cuneo et al, 2019).

Adicionalmente, estos tratamientos de duración fija reportan beneficios al sistema sanitario en términos de utilización de recursos humanos, farmacológicos y hospitalarios, facilitando la predictibilidad de costes y disminuyendo el impacto presupuestario comparados con los tratamientos hasta progresión de la enfermedad. En este contexto, se ha de mencionar que los análisis de costes a los que se hace referencia en esta revisión se realizaron con precios notificados de los medicamentos, en la medida que existan diferencias entre los precios notificados y el precio que el sistema de salud paga por esos fármacos, los resultados podrían variar.

La duración fija de tratamiento es un objetivo terapéutico en LLC cada vez más presente, prueba de ello son los numerosos estudios en combinación con venetoclax con parada de tratamiento que están llevando a cabo las diferentes moléculas obinutuzumab, ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib (ClinicalTrials.gov number, NCT02758665; NCT03824483; NCT03462719; NCT03701282; NCT03737981; NCT03836261). En esta línea, se ha de tener en cuenta que estas combinaciones de tres fármacos inicialmente supondrán un mayor gasto para el sistema sanitario, pero presentan mayores tasas de respuesta, más rápidas y profundas, al tiempo que tienen una duración fija de tratamiento, que se verá reflejada en ahorros a largo plazo.

Por todo ello el futuro del tratamiento de la LLC pasará por tratamientos de duración fija en el tiempo que permitan la mayor erradicación de la enfermedad con los consecuentes beneficios para los pacientes de LLC y para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios.

Referencias

1. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Informe de Posicionamiento Terapéutico de venetoclax (Venclyxto®) en combinación con rituximab en leucemia linfocítica crónica IPT, 4/2020. V1 Fecha de publicación: 31 de enero de 2020. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_4-2020-venetoclax-Venclyxto.pdf?x61259
2. Barr PM, Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, Mulligan SP, Jaeger U, Furman RR, Cymbalista F, Montillo M, Dearden C, Robak T, Moreno C, Pagel JM, Burger JA, Suzuki S, Sukbuntherng J, Cole G, James DF, Byrd JC. Impact of ibrutinib dose adherence on therapeutic efficacy in patients with previously treated CLL/SLL. *Blood*. 2017;129(19):2612-5. doi: 10.1182/blood-2016-12-737346.
3. Brander D, Islam P, Barrientos JC. Tailored Treatment Strategies for Chronic Lymphocytic Leukemia in a Rapidly Changing Era. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:487-98. doi: 10.1200/EDBK_238735.
4. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, Bairey O, Hillmen P, Coutre SE, Devereux S, Grosicki S, McCarthy H, Simpson D, Offner F, Moreno C, Dai S, Lal I, Dean JP, Kipps TJ. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020 Mar;34(3):787-798. doi: 10.1038/s41375-019-0602-x. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31628428; PMCID: PMC7214263.
5. Burger JA, Landau DA, Taylor-Weiner A, Bozic I, Zhang H, Sarosiek K, Wang L, Stewart C, Fan J, Hoellenriegel J, Sivina M, Dubuc AM, Fraser C, Han Y, Li S, Livak KJ, Zou L, Wan Y, Konoplev S, Sougnez C, Brown JR, Abruzzo LV, Carter SL, Keating MJ, Davids MS, Wierda WG, Cibulskis K, Zenz T, Werner L, Dal Cin P, Kharchenko P, Neuberg D, Kantarjian H, Lander E, Gabriel S, O'Brien S, Letai A, Weitz DA, Nowak MA, Getz G, Wu CJ. Clonal evolution in patients with chronic lymphocytic leukaemia developing resistance to BTK inhibition. *Nat Commun*. 2016;7:11589. doi: 10.1038/ncomms11589. Buske C, Hutchings M, Ladetto M, Goede V, Mey U, Soubeyran P, Spina M, Stauder R, Trněný M, Wedding U, Fields P; ESMO Lymphoma Consensus Conference Panel Members. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Ann Oncol*. 2018;29(3):544-62. doi: 10.1093/annonc/mdx413.
6. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Devereux S, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Cymbalista F, Pocock C, Thornton P, Caligaris-Cappio F, Robak T, Delgado J, Schuster SJ, Montillo M, Schuh A, de Vos S, Gill D, Bloor A, Dearden C, Moreno C, Jones JJ, Chu AD, Fardis M, McGreivoy J, Clow F, James DF, Hillmen P; RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1400376.
7. Chen Q, Jain N, Ayer T, Wierda WG, Flowers CR, O'Brien SM, Keating MJ, Kantarjian HM, Chhatwal J. Economic Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Oral Targeted Therapies in the United States. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):166-74. doi: 10.1200/JCO.2016.68.2856.
8. CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use). European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorisation). Venetoclax (Venclyxto). Disponible en URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-venclyxto_en.pdf
9. CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use). European Medicines Agency. Summary of opinion (post authorisation). Venetoclax (Venclyxto). Disponible en URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-summary-positive-opinion-venclyxto-ii/08_en.pdf
10. Cochrane T, Chagorova T, Robak T, Yeh S, Nikitin E, Breuleux M, Masud A, Sail K, Komlosi V, Anderson MA. Venetoclax Improves Quality of Life for Patients with Elapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):4858. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-117127>
11. Coutre S, Choi M, Furman RR, Eradat H, Heffner L, Jones JA, Chyla B, Zhou L, Agarwal S, Waskiewicz T, Verdugo M, Humerickhouse RA, Potluri J, Wierda WG, Davids MS. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood*. 2018;131(15):1704-11. doi: 10.1182/blood-2017-06-788133.
12. Cramer P, Langerbeins P, Eichhorst B, Hallek M. Advances in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: current recommendations on management and first-line treatment by the German CLL Study Group (GCLLSG). *Eur J Haematol*. 2016;96(1):9-18. doi:10.1111/ejh.12678
13. Cuneo A, Foà R. Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Chemoimmunotherapy, Treatment until Progression with Mechanism-Driven Agents or Finite-Duration Therapy? *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019 Mar 1;11(1):e2019024. doi: 10.4084/MJHID.2019.024. PMID: 30858962; PMCID: PMC6402553.
14. Davids MS, Hallek M, Wierda W, Roberts AW, Stilgenbauer S, Jones JA, Gerecitano JF, Kim SY, Potluri J, Busman T, Best A, Verdugo ME, Cerri E, Desai M, Hillmen P, Seymour JF. Comprehensive Safety Analysis of Venetoclax Monotherapy for Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2018;24(18):4371-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3761.
15. Eichhorst B, Fink A, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, Lange E, Köppler H, Kiehl M, Söckler M, Rudolf S, Vehling-Kaiser U, Köchling G, Plöger C, Gregor M, Plesner T, Trněny M, Fischer K, Döhner H, Kneba M, Wendtner C, Klapper W, Kreuzer K, Stilgenbauer S, Böttcher S, Hallek M. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 928–42. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30051-1
16. European Medicines Agency. Assessment report - Venclyxto (EMA/725631/2016). 2016 13 October 2016. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004106/WC500218804.pdf.
17. Eyre TA, Kirkwood AA, Gohill S, Follows G, Walewska R, Walter H, Cross M, Forconi F, Shah N, Chasty R, Hart A, Broom

- A, Marr H, Patten PEM, Dann A, Arumainathan A, Munir T, Shankara P, Bloor A, Johnston R, Orchard K, Schuh AH, Fox CP; the UK CLL Forum. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia in the post-BCR inhibitor setting: a UK wide analysis. *Br J Haematol*. 2019 May;185(4):656-69. doi: 10.1111/bjh.15802.
18. Ficha Técnica Imbruvica®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf.
19. Ficha Técnica Zydelig®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf.
20. Ficha técnica de Venclyxto®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_es.pdf
21. Flinn IW, Gribben JG, Dyer MJS, Wierda W, Maris MB, Furman RR, et al. Phase 1b study of venetoclax-obinutuzumab in previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* [Internet]. 2019 Jun 27;133(26):2765–75. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/133/26/2765/272768/Phase-1b-study-of-venetoclax-obinutuzumab-in>
22. Finnes HD, Chaffee KG, Call TG, Ding W, Kenderian SS, Bowen DA, Conte M, McCullough KB, Merten JA, Bartoo GT, Smith MD, Leis J, Chanan-Khan A, Schwager SM, Slager SL, Kay NE, Shanafelt TD, Parikh SA. Pharmacovigilance during ibrutinib therapy for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) in routine clinical practice. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(6):1376-83. doi: 10.1080/10428194.2016.1251592.
23. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, Langerbeins P, von Tresckow J, Engelke A, Maurer C, Kovacs G, Herling M, Tausch E, Kreuzer KA, Eichhorst B, Böttcher S, Seymour JF, Ghia P, Marlton P, Kneba M, Wendtner CM, Döhner H, Stilgenbauer S, Hallek M. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127(2):208-15. doi: 10.1182/blood-2015-06-651125.
24. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, Robrecht S, Warburton S, Humphrey K, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L, Le Dû K, Fogliatto LM, Niemann CU, Weinkove R, Robinson S, Kipps TJ, Boettcher S, Tausch E, Humerickhouse R, Eichhorst B, Wendtner CM, Langerak AW, Kreuzer KA, Ritgen M, Goede V, Stilgenbauer S, Mobasher M, Hallek M. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019;380(23):2225-36. doi: 10.1056/NEJMoa1815281.
25. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, Barrientos JC, Zelenetz AD, Kipps TJ, Flinn I, Ghia P, Eradat H, Ervin T, Lamanna N, Coiffier B, Pettitt AR, Ma S, Stilgenbauer S, Cramer P, Aiello M, Johnson DM, Miller LL, Li D, Jahn TM, Dansey RD, Hallek M, O'Brien SM. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370(11):997-1007. doi: 10.1056/NEJMoa1315226.
26. Gaidano G, Rossi D. The mutational landscape of chronic lymphocytic leukemia and its impact on prognosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):329-37. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.329.
27. García Vela JA, García Marco JA. Enfermedad mínima residual en la leucemia linfocítica crónica. *Med Clin (Barc)*. 2018;150(4):144-9. doi: 10.1016/j.medcli.2017.06.067.
28. Goede V, Fischer K, Dyer M, Müller L, Smolej L, Di Bernardo MCh, Knapp A, Nielsen T, Hallek M. Overall survival benefit of obinutuzumab over rituximab when combined with chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities: final survival analysis of the CLL11 study. Abstract: S151 European Hematology Congress 2018.
29. Ghia P, Hallek M. Management of chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2014;99(6):965-72. doi: 10.3324/haematol.2013.096107.
30. GHEMA-SAFH (Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía). Venetoclax (asociado a Rituximab) en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo en Leucemia Linfática Crónica Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Junio 2019. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/gene-sis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm
31. Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC). Guía Nacional de leucemia linfática crónica y linfoma linfocítico. 4a edición. Abril 2020. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones>
32. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, von Grünhagen U, Bergmann M, Catalano J, Zinzani PL, Caligaris-Cappio F, Seymour JF, Berrebi A, Jäger U, Cazin B, Trneny M, Westermann A, Wendtner CM, Eichhorst BF, Staib P, Bühler A, Winkler D, Zenz T, Böttcher S, Ritgen M, Mendila M, Kneba M, Döhner H, Stilgenbauer S; International Group of Investigators; German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164-74. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.
33. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiara-zzi N, Stilgenbauer S, Rai KR, Byrd JC, Eichhorst B, O'Brien S, Robak T, Seymour JF, Kipps TJ. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-60. doi: 10.1182/blood-2017-09-806398.
34. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol*. 2019 Nov;94(11):1266-87. doi: 10.1002/ajh.25595.
35. Hanna KS. Updates in the management of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(1):146-55. doi: 10.1177/1078155219853030.
36. Hewamana S, Dearden C. Treatment options for high-risk chronic lymphocytic leukaemia. *Ther Adv Hematol*. 2011;2(3):147-59. doi: 10.1177/2040620711404469.
37. Hilal T, Betcher JA, Leis JF. Economic Impact of Oral Therapies for Chronic Lymphocytic Leukemia-the Burden of Novelty. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13(4):237-43. doi: 10.1007/s11899-018-0461-y.
38. Jain P, Thompson PA, Keating M, Estrov Z, Ferrajoli A, Jain N, Kantarjian H, Burger JA, O'Brien S, Wierda WG. Long-term outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia who

- discontinue ibrutinib. *Cancer*. 2017;123(12):2268-73. doi: 10.1002/cncr.30596.
39. Juárez-Salcedo LM, Desai V, Dalia S. Venetoclax: evidence to date and clinical potential. *Drugs Context*. 2019;8:212574. doi: 10.7573/dic.212574.
40. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, Verdugo M, Wu J, Punnoose EA, Jiang Y, Wang J, Boyer M, Humphrey K, Mobasher M, Kipps TJ. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):269-277. doi: 10.1200/JCO.18.01580.
41. Kater AP, Kipps TJ, Eichhorst B. (5 de diciembre 2020). 125 Five-Year Analysis of Murano Study Demonstrates Enduring Undetectable Minimal Residual Disease (uMRD) in a Subset of Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (R/R CLL) Patients (Pts) Following Fixed-Duration Venetoclax-Rituximab (VenR) Therapy (Tx) [Comunicación oral]. 62nd ASH (American Society Hematology) Annual Meeting and Exposition. Disponible en: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper136109.html>
42. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, O'Brien S, Gribben J, Rai K. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:16096. doi: 10.1038/nrdp.2016.96.
43. Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, Stewart C, Reiter JG, Bahlo J, Kluth S, Bozic I, Lawrence M, Böttcher S, Carter SL, Cibulskis K, Mertens D, Sougnez CL, Rosenberg M, Hess JM, Edelmann J, Kless S, Kneba M, Ritgen M, Fink A, Fischer K, Gabriel S, Lander ES, Nowak MA, Döhner H, Hallek M, Neuberg D, Getz G, Stilgenbauer S, Wu CJ. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature*. 2015;526(7574):525-30. doi: 10.1038/nature15395.
44. Lee SJ, Tien HF, Park HJ, Kim JA, Lee DS. Gradual increase of chronic lymphocytic leukemia incidence in Korea, 1999-2010: comparison to plasma cell myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(3):585-9. doi: 10.3109/10428194.2015.1068307.
45. Lenartova A, Johannesen TB, Tjønnfjord GE. National trends in incidence and survival of chronic lymphocytic leukemia in Norway for 1953-2012: a systematic analysis of population-based data. *Cancer Med*. 2016;5(12):3588-95. doi: 10.1002/cam4.849
46. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr PM, Ujjani CS, Brander DM, Howlett C, Skarbnik AP, Cheson BD, Zent CS, Pu JJ, Kiselev P, Foon K, Lenhart J, Henick Bachow S, Winter AM, Cruz AL, Claxton DF, Goy A, Daniel C, Isaac K, Kennard KH, Timlin C, Fanning M, Gashonia L, Yacur M, Svoboda J, Schuster SJ, Nabhan C. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol*. 2017;28(5):1050-6. doi: 10.1093/annonc/mdx031.
47. Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, Lamanna N, Brander DM, Hill B, Howlett C, Skarbnik A, Cheson BD, Zent C, Pu J, Kiselev P, Goy A, Claxton D, Isaac K, Kennard KH, Timlin C, Landsburg D, Winter A, Nasta SD, Bachow SH, Schuster SJ, Dorsey C, Svoboda J, Barr P, Ujjani CS. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. *Haematologica*. 2018;103(5):874-9. doi: 10.3324/haematol.2017.182907. (Mato 2018a)
48. Mato AR, Thompson M, Allan JN, Brander DM, Pagel JM, Ujjani CS, Hill BT, Lamanna N, Lansigan F, Jacobs R, Shadman M, Skarbnik AP, Pu JJ, Barr PM, Sehgal AR, Cheson BD, Zent CS, Tuncer HH, Schuster SJ, Pickens PV, Shah NN, Goy A, Winter AM, Garcia C, Kennard K, Isaac K, Dorsey C, Gashonia LM, Singavi AK, Roeker LE, Zelenetz A, Williams A, Howlett C, Weissbrot H, Ali N, Khajavian S, Sitlinger A, Tranchito E, Rhodes J, Felsenfeld J, Bailey N, Patel B, Burns TF, Yacur M, Malhotra M, Svoboda J, Furman RR, Nabhan C. Real-world outcomes and management strategies for venetoclax-treated chronic lymphocytic leukemia patients in the United States. *Haematologica*. 2018;103(9):1511-17. doi: 10.3324/haematol.2018.193615. (Mato 2018b)
49. Mato AR, Follows G, Sails K, Diakite I, Nicoloso D, Dietz B, Maher J, Alexiou D, Chirikov V, EHA Library 2018; 214831; PF358 Abstract ID: 2105
50. Mauro FR, Salaroli A, Caputo MD, Colafigli G, Petrucci L, Campanelli M, Ferretti A, Guarini AR, Foà R. Management of elderly and unfit patients with chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(12):1165-75. doi: 10.1080/17474086.2016.1254544.
51. McBride A, Trifilio S, Baxter N, Gregory TK, Howard SC. Managing Tumor Lysis Syndrome in the Era of Novel Cancer Therapies. *J Adv Pract Oncol*. 2017 Nov-Dec;8(7):705-20.
52. Molica S, Giannarelli D, Mirabelli R, Levato L, Kay NE, Shanafelt TD. Chronic lymphocytic leukemia international prognostic index: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2018;131(3):365-8. doi: 10.1182/blood-2017-09-806034.
53. Moreno Martinez E, de la Serna Torroba J, Escudero Vilaplana V, Hernández Rivas JA, Sánchez Cuervo M, Sánchez Hernández R. Eficiencia de venetoclax en combinación con obinutuzumab en el tratamiento de pacientes con LLC que no hayan recibido tratamiento previo en España. Poster presentado en el congreso de la SEHH 2020
54. Moreno Martinez E, de la Serna Torroba J, Escudero Vilaplana V, Hernández Rivas JA, Sánchez Cuervo M, Sánchez Hernández R. Análisis de impacto presupuestario de venetoclax en combinación con obinutuzumab como tratamiento de pacientes con llc que no hayan recibido tratamiento previo en España. Poster presentado en el congreso de la SEHH 2020
55. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Kipps TJ, Moreno C, Montillo M, Burger JA, Byrd JC, Hillmen P, Dai S, Szoke A, Dean JP, Woyach JA. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019;94(12):1353-63. doi: 10.1002/ajh.25638.
56. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, Sharman JP, Burger JA, Blum KA, Grant B, Richards DA, Coleman M, Wierda WG, Jones JA, Zhao W, Heerema NA, Johnson AJ, Izumi R, Hamdy A, Chang BY, Graef T, Clow F, Buggy JJ, James DF, Byrd JC. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):48-58. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70513-8.
57. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum

- K, Sharman J, Wierda W, Jones J, Zhao W, Heerema NA, Johnson AJ, Luan Y, James DF, Chu AD, Byrd JC. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood*. 2018;131(17):1910-9. doi: 10.1182/blood-2017-10-810044.
58. Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)-Then and now. *Am J Hematol*. 2016;91(3):330-40. doi: 10.1002/ajh.24282. PMID: 26690614.
59. Registro Español de Leucemias (REL). 2002. Disponible en: <http://www.leucemiaylinfoma.com/resources/files/f9412075-9481-479b-a8ef-81c4fd333152.pdf>
60. Scarfò L, Ferreri AJ, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;104:169-82. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.06.003.
61. Seymour JF, Ma S, Brander DM, Choi MY, Barrientos J, Davids MS, Anderson MA, Beaven AW, Rosen ST, Tam CS, Prine B, Agarwal SK, Munasinghe W, Zhu M, Lash LL, Desai M, Cerri E, Verdugo M, Kim SY, Humerickhouse RA, Gordon GB, Kipps TJ, Roberts AW. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2017;18(2):230-40. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30012-8.Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, Owen C, Gerecitano J, Robak T, De la Serna J, Jaeger U, Cartron G, Montillo M, Humerickhouse R, Punnoose EA, Li Y, Boyer M, Humphrey K, Mobasher M, Kater AP. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1107-20. doi: 10.1056/NEJMoa1713976
62. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, Owen C, Robak T, De la Serna J, Jaeger U, Cartron G, Montillo M, Lamanna N, Kim SY, Wu J, Jiang Y, Wang J, Lefebvre M, Boyer M, Humphrey K, Kater AP; Four-Year Analysis of Murano Study Confirms Sustained Benefit of Time-Limited Venetoclax-Rituximab (VenR) in Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood* 2019; 134 (Supplement_1): 355. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-123930>
63. Sharma S, Rai KR. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) treatment: So many choices, such great options. *Cancer*. 2019;125(9):1432-40. doi: 10.1002/cncr.31931.
64. Shindiapina P, Awan FT. Management of patients with relapsed chronic Lymphocytic Leukemia. *The American Journal of Hematology/Oncology®*. 2016;12(3):25-30.
65. Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene*. 2003;22(47):7359-68. doi: 10.1038/sj.onc.1206939.
66. Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, Ackler SL, Catron ND, Chen J, Dayton BD, Ding H, Enschede SH, Fairbrother WJ, Huang DC, Hymowitz SG, Jin S, Khaw SL, Kovar PJ, Lam LT, Lee J, Maecker HL, Marsh KC, Mason KD, Mitten MJ, Nimmer PM, Oleksijew A, Park CH, Park CM, Phillips DC, Roberts AW, Sampath D, Seymour JF, Smith ML, Sullivan GM, Tahir SK, Tse C, Wendt MD, Xiao Y, Xue JC, Zhang H, Humerickhouse RA, Rosenberg SH, Elmore SW. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med*. 2013 Feb;19(2):202-8. doi: 10.1038/nm.3048. Epub 2013 Jan 6. PMID: 23291630.
67. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, Puvvada SD, Wendtner CM, Roberts AW, Jurczak W, Mulligan SP, Böttcher S, Mobasher M, Zhu M, Desai M, Chyla B, Verdugo M, Enschede SH, Cerri E, Humerickhouse R, Gordon G, Hallek M, Wierda WG. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):768-78. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30019-5.
68. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Hillmen P, Seymour JF, Coutre S, Jurczak W, Mulligan SP, Schuh A, Assouline S, Wendtner CM, Roberts AW, Davids MS, Bloehdorn J, Munir T, Böttcher S, Zhou L, Salem AH, Desai M, Chyla B, Arzt J, Kim SY, Verdugo M, Gordon G, Hallek M, Wierda WG. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1973-80. doi: 10.1200/JCO.2017.76.6840.
69. Tedeschi A, Owen CJ, Robak T. Prolonged improvement in patient-reported outcomes (PROs) and well-being in older patients with treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib (Ibr): 3-year follow-up of the RESONATE-2 study. *Blood*. 2017;130:1746. doi:10.1182/blood.V130.Suppl_1.1746.1746
70. Veliz M, Pinilla-Ibarz J. Treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Control*. 2012;19(1):37-53. doi: 10.1177/107327481201900105.
71. Ventayol P, Ríos Herranz E, Echave M, Oyagüez I, Sánchez R, Salvador J, González Díaz M. Coste-efectividad de la terapia con venetoclax y rituximab versus ibrutinib, en pacientes con leucemia linfocítica crónica en recaída o refractarios. Congreso de Oncología Médica, Hematología y Farmacia oncohematológica (Tendiendo Puentes). Toledo. 28-30 noviembre 2019
72. Ventayol P, Ríos Herranz E, Gómez-Barrera M, Oyagüez I, Sánchez R, Salvador J, González Díaz M. Comparativa del coste de la terapia con venetoclax y rituximab versus ibrutinib, en pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica en recaída o refractarios. Congreso de Oncología Médica, Hematología y Farmacia oncohematológica (Tendiendo Puentes). Toledo. 28-30 noviembre 2019
73. Watson L, Wyld P, Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur J Haematol*. 2008;81(4):253-8. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01114.x
74. Wierda W, Roberts A, Ghia P, Brown J, Stilgenbauer S, Cymbalista F, Lamanna N, Seymour JF, Böttcher S, Breuleux M, Chyla B, Zhou L, Nielsen J, Kim SY, Potluri J, Maher JC, Hillmen P. Minimal residual disease status with Venetoclax monotherapy is associated with progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2018;132:3134. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-110183>
75. Woyach JA. How I manage ibrutinib-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2017;129(10):1270-4. doi: 10.1182/blood-2016-09-693598.

La radiación solar y la fotoprotección

C. Sanz García¹, M. Pérez Leal², J. Cortijo Gimeno².

¹Ciencias de la Salud. Sección Predepartamental de Medicina. Universitat Jaume I de Castellón de la Plana.

²Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universitat de Valencia.

Resumen

La atmósfera refleja y filtra solo una parte de la radiación solar que alcanza la superficie de la tierra. La piel juega un importante papel defensivo frente a los daños potenciales tanto físicos, químicos como biológicos que pueden ser dañinos para el ser humano. Entre los daños más agresivos que se producen sobre la piel se encuentra la acción de las radiaciones solares por exposición directa al sol, que contienen un amplio espectro electromagnético, luz ultravioleta, visible e infrarrojos. La radiación UV puede inducir efectos nocivos sobre la piel como quemaduras solares, inmunosupresión, envejecimiento de la piel y cáncer de piel. Se considera que las radiaciones ultravioleta de alta energía (UVB, 280-315 nm y UVA 316-400 nm) son las responsables de producir estos efectos adversos. Es necesario prevenir los efectos nocivos producidos por la exposición a la luz solar con productos protectores dermofarmacológicos. El uso indiscriminado de estos compuestos hace necesaria una revisión que diferencie los filtros solares químicos u orgánicos, físicos o inorgánicos y biológicos o naturales que permita conocer cuáles son los más adecuados para los distintos tipos de piel y para las diferentes radiaciones solares, así como su toxicidad y las nuevas perspectivas que se están estudiando.

Palabras clave

Radiación solar, fotoprotección, ultravioleta.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

The atmosphere reflects and filters only a part of the solar radiation that reaches the earth's surface. The skin plays an important defensive role against potential physical, chemical and biological damage that can be harmful to humans. Among the most aggressive damage to the skin is the action of solar radiation from direct exposure to the sun, which contains a broad electromagnetic spectrum, ultraviolet, visible and infrared light. UV radiation can induce harmful effects on the skin such as sunburn, immunosuppression, skin aging and skin cancer. High-energy ultraviolet radiation (UVB, 280-315 nm and UVA 316-400 nm) is considered to be responsible for these adverse effects. It is necessary to prevent the harmful effects produced by exposure to sunlight with dermopharmacological protective products. The indiscriminate use of these compounds calls for a review that differentiates between chemical or organic, physical or inorganic and biological or natural sunscreens to determine which are the most suitable for the different types of skin and for the different solar radiations, as well as their toxicity and the new perspectives that are being studied.

Key words

Solar radiation, photoprotection, ultraviolet.

Conflict of interests

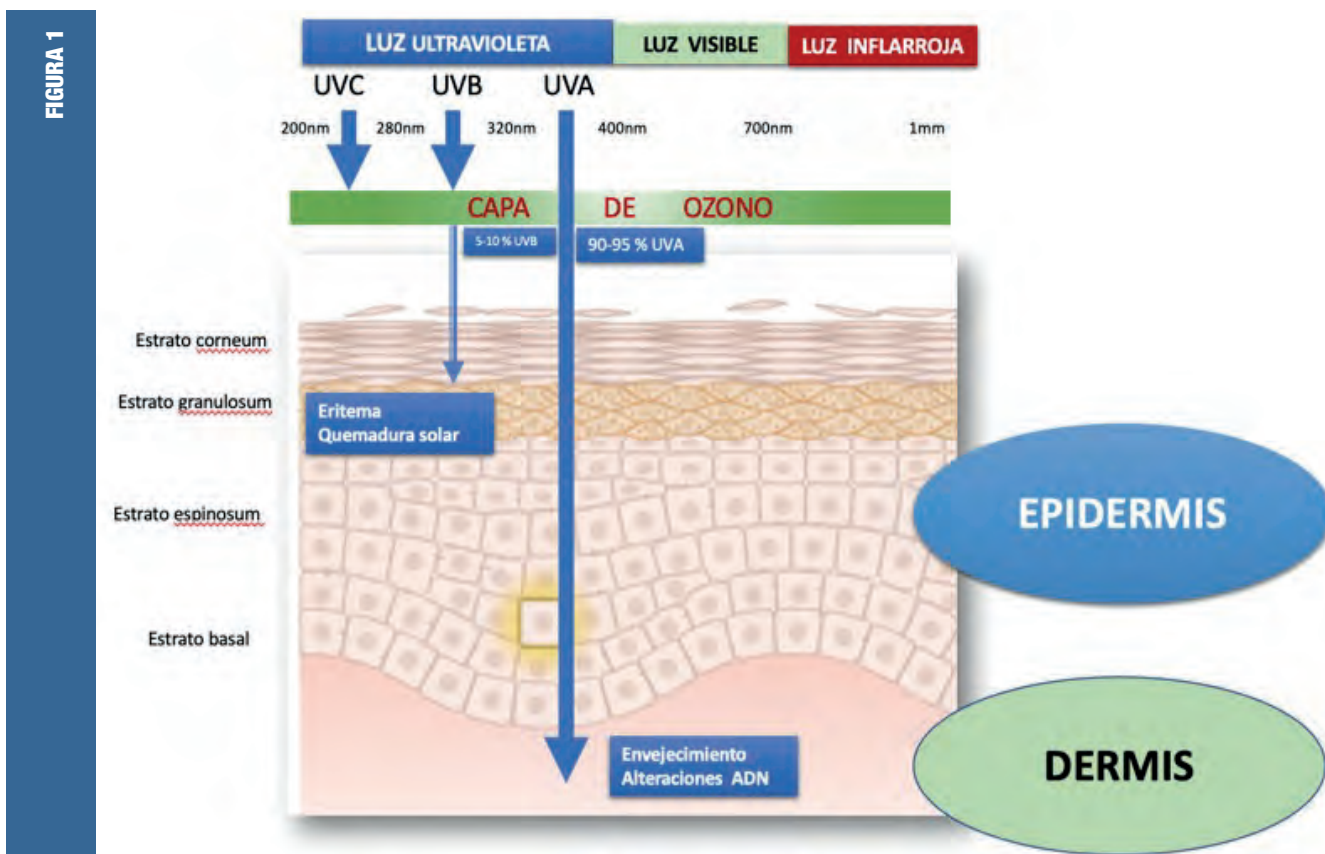
This article does not present a conflict of interest.

1. RADIACIÓN SOLAR

A la piel llegan tres tipos de radiaciones solares: infrarrojos, luz visible y luz ultravioleta. Cada uno de ellas tiene una acción diferente sobre la piel (Figura 1) (Tabla 1):

- La radiación infrarroja (IR) produce efectos caloríficos, provocando vasodilatación local y puede aumentar la sensibilidad de la piel a las radiaciones ultravioletas. Al mismo tiempo es responsable de las insolaciones y golpes de calor.
- La luz visible (VIS) modula funciones hormonales del organismo, el ritmo sueño-vigilia y el estado de ánimo, puede ser responsable de fenómenos de fotosensibilización, al estar expuestos a ella de forma crónica, puede participar en el envejecimiento cutáneo.
- La radiación ultravioleta se puede clasificar a su vez en ultravioleta A (UVA), ultravioleta B (UVB) y ultravioleta C (UVC).
 - La luz UVA se emite en una longitud de onda entre 320 a 400 nm, es la más penetrante y atraviesa incluso el vidrio. En la piel es ca-
 - La luz UVB se emite en una longitud de onda entre 290 a 320 nm, llega a la epidermis provocando en ella eritema y ocasionando una pigmentación indirecta y engrosamiento de la piel. A este bronceado se le llama tardío, puesto que aparece a partir de las 48 horas de recibir la radiación. Favorece también la síntesis de vitamina D.
 - La luz UVC se emite en una longitud de onda entre 220 a 290 nm, es absorbida casi completamente por la capa de ozono atmosférica y tiene pocos efectos sobre la salud humana, se utiliza como germicida. Si hay exposición accidental puede producir úlceras corneales, puede ser absorbida por la dermis de la piel y producir dolor que calma a los pocos días.

Figura 1. Radiaciones solares y su penetración en la piel.



	UVC	UVB	UVA	VISIBLE	IR
LONGITUD DE ONDA (NM)	200-290	290-320	UVA2 320-340 UVA1 340-400	400-700	IRA 700-1400 IRB 1400-3000 IRC 3000-10000
ENERGÍA	Muy alta	Alta	Media	Media/baja	Baja
CANTIDAD QUE ALCANZA LA SUPERFICIE DE LA TIERRA	Nada. La capa de ozono y la humedad la absorbe	4-5% del total de radiación solar UV. Más alta en verano y depende del momento del día	90% del total de radiación solar UV.	40% del total de radiación solar.	Casi 50% de la energía solar que alcanza la tierra.
PENETRACIÓN EN LA PIEL	No penetra la piel	Epidermis	Dermis y subdermis	Arriba y abajo de la dermis	Capas más profundas de la piel
TIEMPO DE APARICIÓN DE EFECTOS SOBRE LA PIEL	Ninguno (después de la exposición)	Inmediato, en horas	Efectos crónicos	Efectos Crónicos	Sensación de quemadura inmediata con IRB y C.
DAÑO EN LA PIEL	No daño <i>in vivo</i> , alta toxicidad celular y muerte de organismos con exposición <i>in vitro</i> .	Eritema y quemadura. Exposición crónica: carcinogénesis.	Exposición crónica: daño en la matriz dérmica. Elastosis solar y cáncer de piel.	Efectos similares a la radiación UVA.	Estrés oxidativo, aumenta la T ^a de la piel. Inducción de colagenasa y degradación de la matriz
PIGMENTACIÓN DE LA PIEL	Ninguna	Activa la melanogénesis y oscurece todo tipo de piel durante su exposición.	Pigmentación inmediata y persistente sobre todo en los tipos de piel oscura.	Aumenta la pigmentación inmediata de la piel en fototipos oscuros.	IRA, aumenta la pigmentación en fototipos oscuros.
MECANISMO DE ACCIÓN SOBRE LA PIEL.		Daño del ADN epidérmico. Disminución de antioxidantes epidérmicos. Activación de reacciones inflamatorias. Carcinogénesis.	Inducción de estrés oxidativo. Disminución de antioxidantes en dermis. Activación MMP. Degradación de colágeno. Llegada de células inflamatorias desde los vasos sanguíneos.	Estrés oxidativo. Dermatitis actínica. Fototoxicidad. Reacciones fotoalérgicas.	Estrés oxidativo. Degradación de la matriz extracelular en fototipos I a III.
EFECTOS BENEFICIOSOS SOBRE LA PIEL		Síntesis de vitamina D	Ciertos UVA se han utilizado para tratar arrugas.	Efectos terapéuticos de la luz azul y luz pulsada para estimular el colágeno.	Usada para tratamiento de algunas enfermedades de la piel.
MEDIDAS PROTECTORAS TRADICIONALES		Protectores solares para UVB.	Protectores solares suministran protección parcial.	Ropa, paraguas y protegerse directamente de la luz solar.	Ropa, paraguas y protegerse directamente de la luz solar.
NUEVAS MEDIDAS Y TERAPÉUTICA		Nuevos protectores solares con propiedades antioxidantes.	Nuevos antioxidantes tópicos y sistémicos para prevenir la generación de ROS	Nuevos antioxidantes tópicos y sistémicos para prevenir la generación de ROS	Nuevos antioxidantes tópicos y sistémicos para prevenir la generación de ROS

Tabla 1. Características de la radiación solar, propiedades y efectos sobre la piel.

2. EFECTOS DE LA RADIACIÓN SOLAR SOBRE LA PIEL

2.1. Radiación ultravioleta

La radiación ultravioleta es emitida por el sol de forma que todos los seres humanos estamos expuestos a recibirla. La exposición a la luz solar ultravioleta tiene consecuencias beneficiosas como la inducción de la síntesis de vitamina D, además es adecuado su uso en fototerapia para el tratamiento de diversas enfermedades dermatológicas, inflamatorias y neoplásicas.

La melanina que se sintetiza en los melanocitos, es un pigmento de la piel que se encarga de la primera línea de defensa frente al daño de las radiaciones UV absorbiendo la radiación y disipándola como calor. Las radiaciones UV que escapan a la absorción de la melanina producen daño del ADN, bien directamente mediante fragmentación por reacciones químicas induciendo ionización o formando dímeros de pirimidina ciclobutano (DPC) en el ADN, que induce la formación de 6-4 fotoproductos (6-4 FP), o bien produciendo especies reactivas de oxígeno (ROS). La formación de DPC y 6-4FP, induce alteración del ciclo celular y apoptosis (Mohania et al., 2017).

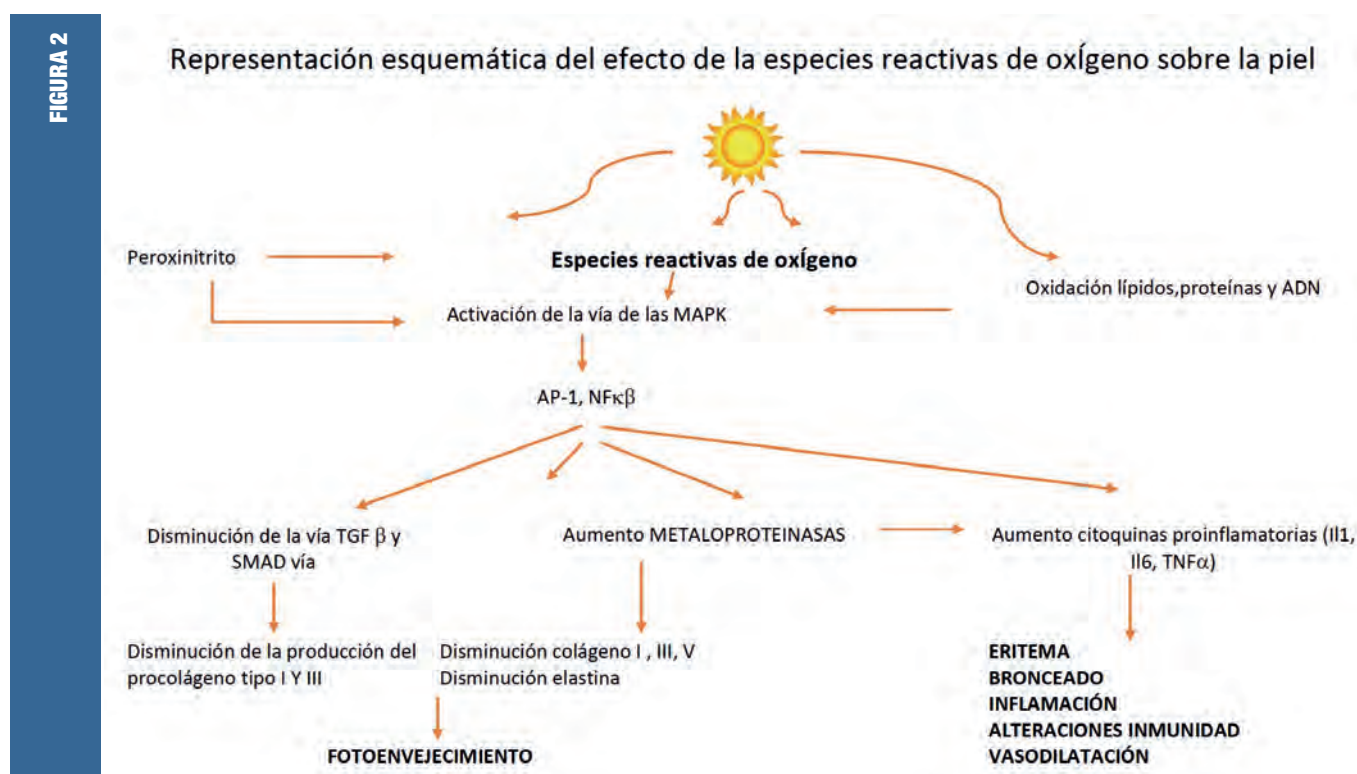
La absorción de las radiaciones UV puede inducir mutaciones del ADN cuyo resultado puede acabar en una transformación maligna. El sistema inmune

se activa para destruir esa transformación maligna inducida por la radiación UV que induce la respuesta inmune por diferentes mecanismos, entre ellos, la activación de queratinocitos y otras células como los mastocitos de la piel para liberar citoquinas y quimioquinas inflamatorias, como la IL8 y otras, liberación de autoantígenos de las células dañadas y facilitar su reorganización, aumentar la potencial inmunogenicidad de las proteínas así como de otras moléculas externas. Se ha visto que la mutación específica del gen p53 es un importante marcador del cáncer de piel inducido por UV. Los lugares de dipiridina en el DNA son propensos a la alteración por exposición UV donde se observan con frecuencia sustituciones de CC>TT y C>T (Mohania et al., 2017).

El receptor 1 de la melanocortina (RMC1) es un locus hereditario necesario para la adecuada pigmentación e influye en el bronceado adaptativo y la vulnerabilidad para sufrir cáncer de piel. Está presente en los melanocitos donde se une la hormona estimuladora de los melanocitos (MSH) que produce la señal para la activación de la adenilciclase y generación de AMPc, lo que activa la proteínaquinasa A (PKA), aumentando los niveles y la actividad de la melanina (Mohania et al., 2017). Existen polimorfismos del (RMC1) que inducen la sensibilidad al sol y la propensión al cáncer de piel (Norte de Europa) (D'Orazio et al., 2013).

La luz UV induce la apoptosis de los queratinocitos que están en la superficie de la piel. Se liberan desde

Figura 2. Luz solar y especies reactivas de oxígeno.



las mitocondrias celulares citocromo C y otros factores proapoptóticos que permiten la formación de apoptosomas por la acción de la caspasa 9 y posterior acción de caspasas 3/7. Estos queratinocitos apoptóticos se conocen como “células bronceadas”. La apoptosis es la manera en que los queratinocitos escapan a la malignización cancerígena (Mohania et al., 2017).

Como se ha referido antes, la radiación UV (RUV) también produce mutaciones por la generación de ROS que incluye radical hidroxilo (HO), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y anión superóxido (O_2^-). Por ejemplo, es bien conocida la transversión de G-T (guanina a timina) debido a ROS. La maquinaria celular posee muchos antioxidantes para neutralizar el ROS y prevenir el daño de ADN como por ejemplo el glutatión que está presente de forma abundante en las células para neutralizar el ROS oxidándose él mismo al transferir un electrón a las especies reactivas. Durante este proceso el glutatión oxidado se recicla por la ganancia de un electrón del NADPH volviendo a su estado original (Wong et al., 2012) (Figura 2).

2.2. Radiación visible

La luz visible forma parte del espectro electromagnético con un rango entre 400 y 770 nm. Algunos estudios han comunicado un aumento de la formación de radicales libres en piel humana *ex vivo* tras la irradiación con la radiación visible (VIS). En modelos de epidermis humana, VIS es capaz de inducir la MMP-1 (metaloproteinasa 1) y TNF-alfa (factor de necrosis tumoral alfa) expresados en el ARNm de queratinocitos por un aumento de la producción de ROS, confirmado en estudios *in vivo* de piel humana. Se ha observado que la irradiación con VIS produce un aumento de la pigmentación en piel humana *in vivo*, lo que se confirma con recientes estudios que utilizan una longitud de onda entre 400 y 800 nm donde se observa un aumento de la pigmentación, sobre todo en fototipos de piel oscura de IV a VI según la clasificación de Fitzpatrick. Resultados similares se han observado utilizando luz azul violeta de forma dosis dependiente, mientras que la luz roja no induce hiperpigmentación. Comparada con la hiperpigmentación inducida por UVB, la luz azul induce mayor hiperpigmentación que dura hasta 3 meses y en tinciones histológicas se observa la disminución de los niveles de p53 (proteína supresora de tumores) y necrosis de queratinocitos. La ausencia de p53, sugiere que la luz azul induce un mecanismo diferente a la radiación UVB, ya que recientes estudios muestran que se afectan directamente los melanocitos aumentando la síntesis de melanina debido a la activación de receptores de la opsonina 3 situados en la superficie celular. Además, existen evidencias de que la luz (VIS) puede empeorar el melasma (Mohania et al., 2017).

2.3. Radiación infrarroja

Además de las alteraciones descritas que producen las radiaciones UV, se ha observado que la radiación por infrarrojos (IR) también puede producir daño sobre la piel que consiste en la alteración de la normal homeostasis de la matriz extracelular, degradando el tejido conectivo de la dermis y dando lugar a la formación de arrugas. Se han reportado 600 genes responsables de la respuesta de los fibroblastos de la dermis humana a los infrarrojos que están envueltos en la homeostasis de la matriz extracelular, apoptosis, crecimiento celular y respuesta al estrés celular (Calles et al., 2010; Robert et al., 2015).

Estudios adicionales muestran el aumento de la expresión de enzimas que alteran la matriz como MMP-1 y MMP-9 (metaloproteinasas de la matriz 1/9) con la consiguiente alteración en la producción de colágeno (Wong et al., 2012), no obstante, en estos estudios la dosis utilizada excede a la dosis a la que se expone normalmente el ser humano de forma natural, aunque en otros estudios en los que utilizan dosis bajas o moderadas de IR *in vitro*, se ha observado que al filtrar la luz del sol natural para dejar pasar solo a IR, se produce un aumento de la formación de arrugas y de la expresión de enzimas que degradan la matriz extracelular (Cho et al., 2008; Sondenheimer K., Krutmann J., 2018).

Estos resultados llevan a la conclusión de que se debe utilizar también una protección efectiva para los IR, no solo para las radiaciones UV, aunque los filtros solares clásicos químicos y físicos, no han mostrado una capacidad significativa para filtrarlos, mejores resultados se han observado con formulaciones que contienen sílice ahumado que dispersa y bloquea la radiación infrarroja (Cho et al., 2008). Por otro lado, hay evidencias de la producción de ROS (especies reactivas de oxígeno) (Sondenheimer et al., 2018) tras la exposición a IR, por lo que sería adecuado utilizar antioxidantes como polifenoles y vitaminas por vía tópica como se ha mostrado en estudios *in vitro* e *in vivo* (Sondenheimer et al., 2018), una alternativa sería utilizar antioxidantes por vía oral aunque es necesario realizar ensayos clínicos adicionales para corroborar esta afirmación.

3. FOTOPROTECCIÓN

La protección frente a la luz solar se debe al pigmento oscuro de la piel llamado eumelanina que no es suficiente para los fototipos de piel claros (I-III) que contienen sobre todo feomelanina, por ello es necesario complementarla con protectores solares sobre todo durante el verano (Geoffrey et al., 2019). Se asume que los filtros químicos protegen frente al daño de todo tipo de radiaciones UV, aunque se sospecha

que la protección frente al bronceado no se correlaciona directamente con la protección del cáncer de piel (Solano F., 2020).

La efectividad de los protectores solares se determina por dos parámetros principales: el factor de protección solar (FPS) y el grado de protección UVA (PA). El parámetro estándar utilizado por la industria es el FPS que mide directamente la protección solar frente al eritema inducido por UV sobre la piel en condiciones estandarizadas. El efecto de protección se debe sobre todo a la radiación UVB (Solano F., 2020). Las personas con fototipo de piel I necesitan alta protección (FPS 50), así como en el albinismo o vitiligo, debido al fallo en la producción de melanina. Fototipos IV a VI, requerirán baja protección (FPS 20). Los protectores solares deberían proteger no solo a las radiaciones UVB, que son la mayoría, sino también frente a UVA, luz azul e infrarrojos que también tienen riesgo de producir daño cutáneo. Hace 20 años la industria japonesa introdujo un método alternativo para medir la eficacia de UVA de los protectores solares (Solano F., 2020) basado en la persistencia *in vivo* del llamado pigmento oscuro (PPD) sobre la piel tratada con posibles productos fotoprotectores. Así, además del FPS, deberían estar etiquetados con PA+ y añadir positivos según sea el grado de protección de UVA (PA) obtenido por el test PPD (Wang et al., 2008)), a mayor positivos, mayor protección.

Adicionalmente, los fotoprotectores que absorben UV-VIS actualmente disponen de otras propiedades como resistencia al agua, fotoestabilidad, hidratación, lociones adherentes para evitar repetidas aplicaciones, etc. (De la Coba et al., 2019).

3.1. Protectores solares

Es esencial conocer el concepto de protector solar para distinguirlo del concepto de filtro ultravioleta. Protector solar es un producto comercial vendido a los consumidores para la protección de la piel humana de las radiaciones solares, generalmente UV que contienen uno o más filtros solares que pueden ser químicos u orgánicos, físicos o inorgánicos o ambos. Además, contienen otras sustancias que pueden ser emolientes, preservativos, emulsificadores, fragancias y compuestos colorantes. Protectores solares de amplio espectro son aquellos que proporcionan protección UVA y UVB (FDA US., 2019)

Un producto que incluye el término “protector solar” en su etiqueta sugiere que es con la intención de prevenir, curar, tratar o mitigar enfermedades. Los ingredientes activos que contiene afectan la estructura o función del organismo de forma que los rayos solares son absorbidos, reflejados o dispersados para evitar que produzcan daño en la piel como quemaduras solares, envejecimiento prematuro o incluso cáncer de piel.

“Filtro UV” se refiere a un compuesto específico que impide el paso de la luz UV y pueden ser químicos (absorben rayos UV y los convierten en energía térmica) y físicos (reflejan los rayos UV), también se pueden nombrar como orgánicos e inorgánicos o lipofílicos e hidrofílicos. Asimismo, se pueden encontrar en cosméticos como pintalabios, en la industria como en plásticos, pinturas, etc., para protegerlos de la fotodegradación.

Las familias de compuestos químicos más utilizados como protectores solares tópicos, dentro de los orgánicos, son: filtros UVA (benzofenonas, avobenzona, meradimato, bidisulizole disódico, dietil diaminohidroxilobenzóilo hexilbenzoato y ecamsule); filtros UVB (derivados de PABA, cinamatos, salicilatos, octocileno, ensulozole y etilexiltriazona; filtros de amplio espectro: (UVA y UVB) (ecamsule, silatriazol, bemotricinol y bisotrizol). Los protectores solares utilizados dentro de los inorgánicos son: óxido de zinc (micropartículas y nanopartículas) y dióxido de titanio (micropartículas y nanopartículas) (Fivenson., 2020))

3.1.1. Filtros UV químicos u orgánicos

Como se describe anteriormente muchos protectores solares contienen sustancias químicas orgánicas llamados filtros UV cuyo mecanismo de acción es absorber RUV para que no alcancen la piel, lo que implica cambios conformacionales en sus moléculas. Estos filtros suelen ser compuestos aromáticos que contienen un grupo carbonilo como salicilatos, cinamatos y benzofenonas (Egambaram et al., 2020). Los filtros orgánicos reaccionan de tres formas diferentes cuando se ponen en contacto con RUV: liberando energía en forma de calor, produciendo cambios en su conformación molecular y emitiendo radiación a altas longitudes de onda.

Con frecuencia se combinan diferentes filtros orgánicos UV para alcanzar una protección UV de amplio espectro (UVA y UVB) y se requiere realizar el factor de protección solar (FPS) para la formulación de los protectores solares, aunque la fotoestabilidad disminuirá como han demostrado diferentes estudios en los que se ha observado que la combinación de algunos filtros produce un aumento del proceso de fotodegradación, este inconveniente puede dar lugar a reacciones alérgicas de la piel. Por ejemplo, Kim et al., (2015) observó que la asociación de octilmetoxicinamato (OMC) y avobenzona aumenta los niveles de degradación de forma competitiva y en otros estudios con combinaciones diferentes se han observado resultados parecidos, los niveles de degradación solo disminuyen cuando se incluyen antioxidantes en la formulación (Sayre et al., 2005; Freitas et al., 2005).

En la tabla 2 se han recogido los filtros UV orgánicos e inorgánicos permitidos en productos cosméticos de acuerdo con la legislación actual de la UE, CE 2009 (Egambaram et al., 2020)

Tabla 2.- Lista de filtros UV orgánicos e inorgánicos permitidos en productos cosméticos de acuerdo con la legislación actual de la UE, CE 2009.

NOMBRE	Otros nombres		RANGO	Concentración máxima permitida (%)
Metosulfato de alcanfor benzalconio	<i>CBM</i>		UVB	6 %
	<i>Mexoril SO</i>			
Salicilato de homometil	<i>Homosalate</i>	<i>Eusolex</i>	UVB	10 %
	<i>HMS</i>	<i>Heliopan</i>	UVA2	
Ácido fenil bencimidazol sulfónico	<i>Ensulizol</i>	<i>Eusolex 232</i>	UVB	8 % (como ácido)
	<i>Neo Heliopan Hydro</i>	<i>Parsol HS</i>	UVA2	
	<i>PBSA</i>	<i>Eusolex 6300</i>		
Ácido sulfónico de tereftalilideno dicamfor	<i>Ecamsule</i>		UVA1	10 % (como ácido)
	<i>Mexororyl SX</i>		UVA2	
	<i>TDSA</i>			
Butil metoxidibenzoilmetano	<i>Avobenzone</i>	<i>BMBM</i>	UVA1	5 %
	<i>Parsol 1789</i>	<i>M-MDM</i>		
	<i>Eusolex 9020</i>	<i>Neo Helioplan 357</i>		
	<i>Escalol 517</i>	<i>Milestab 1789</i>		
Ácido benciliden alcanfor sulfónico	<i>BCSA</i>		UVB	6 % (como ácido)
	<i>Ácido Benzensulfónico</i>			
Octocrileno	<i>Uvinul 539T</i>	<i>Neo Heliopan 303</i>	UVB	10 % (como ácido)
	<i>OCR</i>	<i>Aakosun OCR</i>	UVA2	
	<i>OC</i>	<i>Escalol 597UV</i>		
	<i>Eusolex OCR</i>	<i>Chem OCR</i>		
	<i>Parsol 340</i>	<i>FM-OCR</i>		
	<i>Octine B</i>			
Alcafor poliacrilamidometil bencilideno	<i>PBC</i>		UVB	6 %
Metoxicinamato de etilhexilo	<i>Octinaxate</i>	<i>Parsol MCX</i>	UVA1	10 %
	<i>OMC</i>	<i>Eusolex 2292</i>	UVA2	
	<i>EHMC</i>	<i>Tinosorb OMC</i>		
	<i>Escalol 557</i>	<i>Uvinul MC80</i>		
Etoxi etil 4-aminobenzoato	<i>PEG-25 PABA</i>		UVB	10 %
P-Metoxicinamato de isoamilo	<i>Amiloxate</i>	<i>Neo Heliopan E 1000</i>	UVB	10 %
	<i>IMC</i>		UVA2	
Etil hexil triazona	<i>Octiltriazona</i>	<i>EHT</i>	UVB	5 %
	<i>Uvinul T 150</i>	<i>OT</i>	UVA2	
Drometrizol trisiloxano	<i>Mexoryl XL</i>		UVA1	15 %
	<i>DRT</i>		UVA2	
Dietilhexil butamido triazona	<i>Uvasorb HEB</i>	<i>Iscotrizinol</i>	UVB	10 %
	<i>DBT</i>		UVA1	
			UVA2	

Alcanfor 4-metilbencilideno	<i>Enzacamene</i>	<i>Parsol 5000</i>	UVB	4 %
	<i>MBC</i>	<i>Eusolex 6300</i>	UVA2	
	<i>4.MBC</i>			
Salicilato de etilhexilo	<i>Octisalate</i>	<i>Escalol 587</i>	UVB	5 %
	<i>EHS</i>		UVA2	
Etilhexil dimetil PABA	<i>Padimate</i>	<i>Escalol 507</i>	UVB	8 %
	<i>OD-PABA</i>	<i>Sundown</i>		
	<i>EHDP</i>			
Benzofenona-1	<i>Dihidroxi benzofenona</i>	<i>Uvinul 400</i>	UVB	4 %
	<i>BP-1</i>			
Benzofenona 2	<i>BP-2</i>		UVA1	10 %
	<i>Uvinul D-50</i>			
Benzofenona-3	<i>Oxibenzona</i>	<i>Escalol 567</i>	UVB	6 %
	<i>BP3</i>	<i>Milestab 9</i>	UVA2	
	<i>Uvinul M40</i>	<i>Kahscreen B2-3</i>		
	<i>Eusolex 4360</i>			
Benzofenona-4	<i>Sulisobenzona</i>	<i>MS40</i>	UVB	5 % (como ácido)
	<i>BP-4</i>	<i>Escalol 577</i>	UVA2	
Benzofenona-5	<i>BP-5</i>		UVA1	
Metileno bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol	<i>Bisoctrizole</i>	<i>Tinosorb M</i>	UVB	10 %
	<i>MBBT</i>	<i>Parsol Max</i>	UVA1	
Tetrasulfonato de fenil dibenzimidazol disódico			UVA2	10 % (como ácido)
	<i>Bisdisulizol disódico</i>		UVA1	
Bis-etilhexiloxifenol metoxifenilo triazina	<i>Neo Heliopan AP</i>		UVA2	10 %
	<i>Bemotrizinol</i>	<i>Escalol S</i>	UVB	
	<i>BEMT</i>	<i>Parsol Shiel</i>	UVA1	
Polisilicona-15	<i>Anisotriazine</i>	<i>Tinosorb S aqua</i>	UVA2	10 %
	<i>Parsol SLX</i>		UVB	
Dietilamino hidroxibenzoil hexil benzoato	<i>PSL15</i>		UVA2	10 %
	<i>Uvinul A plus</i>		UVA1	
Salicilato de trietanolamina	<i>DHHB</i>		UVA2	2.5 %
	<i>Salicilato de trolamina</i>		UVB	
Tris-bifenil triazina	<i>TEA salicylate</i>			10 %
	<i>Tinosorb A2B</i>	<i>TBPT</i>	UVB	
Dióxido de titanio	<i>TBT</i>		UVA2	25 % *
	<i>Color index 77891</i>		UVB	
Óxido de zinc	<i>Color index withe 6</i>		UVA2	25 % *
	<i>Zinc gelatin</i>	<i>Color index 77947</i>	UVB	
Óxido de zinc (nano)	<i>Nogenol</i>		UVA1	
			UVA2	

* En caso de uso combinado de óxido de zinc y óxido de zinc (nano), la suma no excederá del 25%.

3.1.1.1. Riesgos de los filtros orgánicos para la salud humana

Los estudios científicos han revelado que las personas están expuestas a filtros UV orgánicos a través de tres vías: exposición cutánea, ingestión e inhalación (Huang et al., 2021).

- Exposición cutánea

Cuando los filtros orgánicos se aplican sobre la piel pueden llegar al estrato córneo, la parte superior y más externa de la piel, después se produce permeabilización pasando a un estrato más profundo y finalmente el filtro pasa a los vasos sanguíneos o linfáticos. Los filtros UV son bastante lipofílicos, los estudios de permeabilidad con piel porcina (células de Franz *in vitro*) descubrieron que las formulaciones que contienen OC, EHMC, BMDM y bemotrizinol; o IAMC, DHHB y bemotrizinol; o BP-3, EHMC y BMDM presentaban un riesgo bajo para la salud por absorción sistémica con la piel intacta (Freitas et al., 2015; Klimová et al., 2015; Haque et al., 2016). Sabiendo que muchos filtros UV orgánicos se someten a fotoisomerización cuando se exponen a la luz solar, se comparó la absorción cutánea entre EHMC trans y cis, y se observó que la mayoría de estas dos formas (con tendencias similares) no penetran en la piel de los voluntarios más allá de las 35 μm . (Sharma et al., 2017).

Sin embargo, otras investigaciones sobre la biodisponibilidad de los filtros UV orgánicos han llegado a una conclusión diferente. Normalmente, estos estudios se realizan midiendo los compuestos relevantes en el plasma y la orina de voluntarios después de la aplicación tópica de un producto. La FDA de EE. UU, realizó dos estudios secuenciales en voluntarios sanos, donde se demuestra que los ingredientes activos del protector solar (BMDM, OC y EHS) se absorben sistémicamente (Matta et al., 2020). Estudios posteriores añadiendo otros tres compuestos, HMS, EHS y EHMC, tras una sola aplicación, indicaron que los seis ingredientes probados superaron el umbral de 0,5 ng /ml en plasma de más del 50% de los participantes y en otro estudio en voluntarios que usaban un protector solar comercial que contiene BMDM, OC y EHS en un escenario de exposición de la vida real, se consideraron no solo los compuestos sino también sus metabolitos en orina y plasma. BMDM, OC y CDAA (metabolito de OC) alcanzaron 11, 25 y 1352 ng/mL en plasma, respectivamente. Los autores enfatizaron que la absorción cutánea de los filtros UV orgánicos sería incluso mayor si se incluyeran sus principales metabolitos (Hiller et al., 2019a, 2019b).

Cuando los filtros orgánicos se enfrentan con la radiación UV liberan radicales libres y ROS, lo que produce daño en el colágeno, elastina y ADN (Matta et al., 2020). Por otro lado, su exposición a las radia-

ciones UV pueden degradarlos y perder su fotoestabilidad y por tanto su capacidad de fotoprotección (Hiller et al., 2019^a). Tras la absorción de la radiación UV los filtros orgánicos modifican sus moléculas lo que induce a la formación de especies reactivas y conforme pasa el tiempo son incapaces de resistir los efectos permanentes de RUV en cuanto a su estructura y función. Se produce una fotooxidación que genera radicales libres lo que hace que disminuya el efecto fotoprotector. El octocrileno es uno de los filtros más fotoalérgicos, tiene bajo peso molecular y es muy lipofílico lo que le permite introducirse en los espacios intercelulares del estrato córneo, también genera ROS en el citoplasma de los queratinocitos humanos tras su exposición a RUV (Gilbert et al., 2013). La benzofenona-3 produce dermatitis de contacto y en estudios realizados en humanos, se ha detectado en muestras de orina y en sangre tras 4 días después de su aplicación (Gilbert et al., 2013) y se han encontrado trazas en la leche materna.

Se han descrito en varios estudios alteraciones del sistema endocrino, por la absorción de los filtros solares orgánicos, como: posibles efectos estrogénicos, retraso en la pubertad masculina, disminución de la próstata. Las benzofenonas en particular se han identificado como sustancias disruptoras endocrinas del eje hipotálamo hipofisario gonadal (Durrer et al., 2007). El octilmetoxicinamato (OC) ejerce actividad estrogénica, antiprogéstágena y antitiroidea en animales y humanos (Lorigo et al., 2018)), produciendo infertilidad en estudios con animales (Egambaram et al., 2020)

- Ingestión

Los filtros UV orgánicos lipofílicos pueden acumularse en los seres humanos por ingestión oral de agua contaminada. Varios estudios han cuantificado la contaminación de los filtros UV orgánicos en el agua potable o fuentes de agua potable. El agua de la piscina es otra matriz que potencia la posible exposición a los humanos, tanto por ingestión como por absorción dérmica, especialmente para filtros UV orgánicos que pueden permanecer en el agua tras el baño. Se detectaron (Xue et al., 2017) varios tipos de BP (BP-3, BP-4, 4-HB) en el agua de 40 piscinas en cantidades que ascendían hasta 134 ng /L y se estimó la ingesta diaria de BP-3 a través de la deglución y la absorción dérmica de agua de piscina en nadadores atléticos/no atléticos con los siguientes rangos 2,77–3,19 y 1,62–2,10 ng/kg-pc/día respectivamente.

- Inhalación

El aire es una fuente importante de exposición humana a compuestos semivolátiles. productos químicos orgánicos, incluidos los filtros UV orgánicos. El valor estimado de BP-3 en los hogares osciló entre 0,51 y

1,83 ng/kg-pc/día en diferentes poblaciones y la contribución estimada en el aire espirado de BP-3 fue inferior al 5% (Huang et al., 2021). Se encontraron concentraciones superiores a 10,000 ng/g en el polvo doméstico (Dodson et al., 2019). Recientemente, un estudio que se centró en el polvo de las calles de Hefei, China, detectó la mayor parte de los ocho filtros UV orgánicos determinados en 50 ubicaciones, mientras que OC seguía siendo el dominante (medio: 15,2 ng/g), seguido de EHS (medio: 1,89 ng/g) y OD-PABA (medio: 1,16 ng/g) (Xing et al., 2020).

3.1.1.2. Marcadores específicos en sangre, orina y semen.

Como los filtros UV orgánicos tienen la propiedad de producir alteraciones endocrinas, se han utilizado los niveles de hormonas en sangre como marcadores en muchos estudios de seguimiento. Se informó que la concentración urinaria de BP-3 se correlaciona con la disminución de la triyodotironina total en mujeres embarazadas (Aker et al., 2018), disminución de la testosterona en varones adolescentes (Scinicariello et al., 2016) y estradiol reducido, hormona estimulante del folículo y hormona luteinizante en mujeres sanas, lo mismo ocurre con BP-1 (Pollack et al., 2016). Otros estudios encontraron que los niveles urinarios más altos de BP-1 y BP-3 se asociaron con niveles más altos de estradiol en hombres jóvenes daneses con mutación del gen de la filagrina (Joensen et al., 2018) y aumento del suero de hormona estimulante del folículo en hombres jóvenes. Se descubrió que BP-1 se asoció positivamente con testosterona/estradiol y negativamente con inhibina B/hormona estimulante folicular en el mismo estudio (Adoamnei et al., 2018). Los niveles hormonales se han relacionado con la calidad del semen, pero solo se ha informado en un estudio que BP-2 y BP-8 disminuyen varios parámetros de la calidad del esperma (Buck et al., 2015).

Los marcadores oxidativos son otro resultado comúnmente estudiado, como la asociación entre BP-3 urinaria y biomarcadores de estrés oxidativo urinario, observándose que BP-3 estaba correlacionado con un aumento del 9-10% en 8-hidroxidesoxiguanosina y 8- isoprostano (Ferguson et al., 2019). Otras correlaciones de marcadores específicos incluyeron BP-3 que se asoció negativamente con la proteína C reactiva en plasma, marcador de inflamación y BP-1 se asoció positivamente con el cociente albúmina/ creatinina, marcador de la función renal (Kang et al., 2019).

3.1.1.3. Salud infantil

Los fetos y los bebés pueden estar expuestos a filtros UV orgánicos en el útero y también después del nacimiento tanto a través de la leche materna como

del medio ambiente circundante. Por tanto, a muchos investigadores les preocupan los posibles efectos de filtros UV orgánicos en nuestra próxima generación. Se ha informado que la BP-3 urinaria materna se asoció con niños de bajo peso al nacimiento (Philippat et al., 2019)), siendo más acusado en niñas en las que existe menor grasa corporal) (42), además se observó retraso en el crecimiento fetal, que fue aún más pronunciado en niñas, con niveles urinarios de PA elevados en las primeras y últimas etapas del embarazo (Long et al., 2019).

3.1.1.4. Enfermedades específicas.

Se considera que algunas enfermedades específicas se correlacionan con la exposición a filtros UV orgánicos. Por eso se estudió la posibilidad de la asociación de diabetes con el uso de filtros orgánicos, investigando los datos de más de 8000 adultos según las encuestas nacionales de salud y nutrición de Estados Unidos entre los años 2005-2014, los resultados mostraron que la posibilidad de la aparición de diabetes con niveles altos de BP-3 era muy baja (Ward et al., 2020), aunque otro estudio de casos y controles confirmó que BP-1, BP-2 y BP-3 se asociaron significativamente con dicha enfermedad y además 4-HB que es el principal metabolito de BP-3, fue positivamente asociado con su prevalencia (Li et al., 2018).

Por otro lado, en un artículo se relaciona la exposición de BP con leiomioma uterino y refieren medias geométricas significativamente más altas de BP-1 y BP-3 en mujeres con fibromas de útero (Pollack et al., 2015). En relación con el síndrome de ovario poliquístico, un estudio demuestra que se asoció significativamente con la exposición a OC en mujeres con IMC ≥ 24 , posiblemente por alteración de la síntesis de esteroides y de la actividad estrogénica (Gu et al., 2019), esta publicación es una de las pocas que estudian filtros UV orgánicos (OC y HMS) distintos de los BP y sugiere que la exposición a OC puede ser un factor patógeno ambiental en el síndrome de ovario poliquístico en mujeres obesas.

La relación entre los filtros UV orgánicos y el cáncer de mama se plantea en otro estudio, donde los resultados mostraron que en las muestras de tejido canceroso de mama se detectaron BP-3, EHMC y 4-MBC en pacientes británicas sometidas a mastectomía (Barr et al., 2018)). EHMC se detectó con mayor frecuencia que BP-3 (74% vs.69%) mientras que 4-MBC se detectó en el 13% de las muestras, y el HMS no fue detectable.

Otras enfermedades que se han investigado incluyen: la enfermedad de Hirschsprung y osteoartritis donde se encontró que el nivel alto de exposición materna a BP-3 se asoció positivamente con la probabilidad de que la descendencia desarrollara enfermedad de Hir-

schsprung (Huo et al., 2016). También se ha informado de que BP-3 se asoció positivamente con la prevalencia de osteoartritis, enfermedad que está muy relacionada con el déficit de estrógenos, hormonas tiroideas, estrés oxidativo y obesidad. Considerando los efectos que BP-3 exhibe en estudios *in vitro* e *in vivo* (como efectos antiestrogénicos e interferencia con el tiroides), se puede decir que puede ejercer un importante impacto sobre la osteoartritis en la población general.

3.1.2. Filtros UV físicos o inorgánicos

Se llaman físicos por su mecanismo de acción que consiste en la dispersión y reflexión de la luz que es un fenómeno físico. Los más comunes son óxido de zinc (ZnO) que protege de UVA y dióxido de titanio (TiO₂) que protege de la UVA y UVB, aunque también incluye caolín e ictamol.

Tienen ventajas sobre los orgánicos como la protección frente a UVA y UVB, por tanto, son de amplio espectro, son fotoestables, a diferencia de los orgánicos, ha aumentado su uso para niños y personas con piel sensible ya que tienen menor potencial para producir irritaciones o reacciones alérgicas en la piel (Egamberan 2020).

Uno de los inconvenientes del uso de estos filtros es que dejan residuos blancos sobre la piel, ya que el gran tamaño de sus partículas hace que la formulación sea opaca, pero actualmente se preparan las partículas en una nanoescala para que sean más pequeñas y así se convierten en transparentes, aunque siguen absorbiendo RUV y la fórmula aumenta su estética. No obstante, el pequeño tamaño de las partículas hace que pierdan eficacia y a veces son más fotorreactivas con mayor tendencia a penetrar la piel y causar efectos tóxicos, como han demostrado en diversos estudios que muestran como el TiO₂ es capaz de penetrar en los espacios intracelulares del estrato córneo y alcanzar el tejido hepático (Menzel et al., 2004). Sin embargo, los resultados son muy variables según los métodos y modelos utilizados.

3.1.2.1. Riesgos de los filtros inorgánicos para la salud humana

Se han realizado numerosos estudios para determinar la eficacia de las formulaciones de los protectores solares, así como su posible citotoxicidad y fototoxicidad. En algunos casos la información obtenida indica que ZnO y TiO₂ podrían inducir la formación de radicales libres con la RUV, lo que se traduciría en daño celular y efectos mutágenos pero solo en el caso de nanopartículas que penetran en el estrato córneo y pueden alcanzar las células vivas, aunque los resultados manifiestan que las nanopartículas se quedan en la piel y no alcanzan dichas células por tanto serían seguras y más aún si se comparan con

los filtros orgánicos. (Fajzulin et al., 2004)

Estudios con micropartículas de TiO₂ realizados sobre la capa córnea de la piel revelan que al realizar biopsias para determinar la profundidad que alcanza dicho compuesto, no se encontró en las capas más profundas del estrato córneo y por tanto no llegó a las células vivas, aunque en otro estudio se encontraron trazas en los orificios foliculares, pero no en los tejidos adyacentes (Lademann et al., 2001).

Para estudiar la posible penetración de ZnO se utilizaron técnicas de imagen que permiten la visualización de la distribución de las nanopartículas en las estructuras de la piel, los resultados muestran que quedan entre los pliegues del estrato córneo y folículos pilosos y que no llegan a las células vivas de la piel, por tanto, si las nanopartículas de ZnO ni de TiO₂ no penetran a través de la epidermis, el beneficio de usarlas es mucho mayor que el riesgo (Smijts T G, Pavel S, 2011)

El grupo de óxidometales se valora por su actividad fotocatalítica, en el caso de los protectores solares es un efecto no deseado ya que pueden descomponer otros materiales. La fotoactividad de las nanopartículas de ZnO y TiO₂ está unida a su capacidad de producir cito y genotoxicidad, los efectos se caracterizan por la producción de especies de radicales libres como anión superóxido y aniones oxígeno, avalado por diferentes estudios (Smijts T G, Pavel S, 2011). Existen dos métodos importantes para prevenir la actividad fotocatalítica, uno de ellos es encapsular las nanopartículas con una capa estable químicamente y el otro se envuelven con otros elementos como manganeso, galio o cobalto que desactivan los electrones excitados con RUV. El método de encapsulación se basa en un film de un material orgánico o inorgánico, aunque este último es más resistente.

Por tanto, son necesarias las formulaciones, cubiertas y encapsulaciones especiales para disminuir la fotorreactividad de los filtros inorgánicos y prevenir efectos adversos, la formulación ideal sería aquella que previene la agregación de las nanopartículas, aumenta la fotoestabilidad y la eficacia del protector solar y disminuye su permeabilidad cutánea.

3.1.3. Fotoprotectores naturales

Diferentes estudios han mostrado que los protectores solares que contienen componentes naturales tienen efectos protectores sobre la piel no solo por la absorción directa de los RUV sino porque también pueden regular la expresión genética inducida por ellos, los efectos antioxidantes, la modulación de las señales que producen estrés y supresión de las respuestas inflamatorias en las células o en el tejido (He et al., 2021)).

Recientemente existe gran interés por este tipo de protectores naturales como antioxidantes que blo-

quean la luz solar, el mecanismo exacto aún no está dilucidado, sin embargo, se ha observado que sistemas π conjugados, (los sistemas conjugados forman la base de los cromóforos, que son partes de una molécula que absorben la luz, y pueden ser usadas para hacer que un compuesto sea coloreado) juegan un papel importante protegiendo el material genético de los organismos. Por ahora el mayor inconveniente es que, aunque tengan gran poder de absorción de la RUV, no se ha podido hacer una formulación que se pueda realizar a gran escala.

3.1.3.1. Productos naturales de plantas y hierbas

Las plantas producen muchos metabolitos secundarios para protegerse de las RUV, esto puede ser usado para proteger a la piel humana. Los mecanismos por los que inducen esta cualidad pueden ser: absorbiendo las RUV, inhibiendo la formación de radicales libres inducidos por la RUV en las células y modulando antioxidantes endógenos y sistemas inflamatorios. (Petruk et al., 2018)

Las plantas más utilizadas por su efecto protector son: *Angelica archangelica* L. (Angélica); *Aspalathus linearis* R. Dahlgren (Rooibos); *Camellia sinensis* (L). (Té común); *Capsicum annuum* (L) (Pimentón); *Citrus bergamia* (Bergamota); *Citrus paradisi* (Pomelo); *Citrus sinensis* (L) (Naranja); *Coffea arabica* (Café); *Cyclopia spp.* (Arbusto de la miel); *Foeniculum vulgare* (Hinojo); *Glycine max* (L.) (Soja); *Panax ginseng* C.A. Meyer (Ginsen); *Passiflora edulis* (Maracuya); *Pinus densiflora* (Pino rojo japonés); *Punica granatum* L. (Granada); *Polypodium leucotomos* L. (Helecho palma), *Silybum marianum* L. (Cardo mariano); *Vaccinium myrtillus* L. (Arandano); *Lonicera caerulea* L. (Madreselva azul); *Thymus vulgaris* L. (Tomillo); *Opuntia ficus-indica* L. (Chumbera); *Morinda citrifolia* L. (Noni); *Aloe vera* (L) (Aloe vera); *Oenothera paradoxa* (Onagra) *Galinsoga parviflora* (Guasca); *Hippophae rhamnoides* L. (Espino amarillo); *Cola acuminata* (Nuez de cola); *Theobroma cacao* L. (Árbol cacao) y *Amaranthus cruentus* L. (Amaranto).

Los compuestos derivados de las plantas tales como carotenoides y polifenoles presentan excelentes propiedades antioxidantes, estos compuestos pueden prevenir la penetración de las radiaciones solares en la piel y reducir la inflamación, el estrés oxidativo y activar diferentes rutas para proteger la piel del daño de las RUV. Los polifenoles incluyen taninos hidrolizables (azúcares y ésteres del ácido gálico) y fenilpropanoides como ligninas, flavonoides y taninos condensados. Los flavonoides a su vez incluyen miles de compuestos como flavonoles, flavones, catequinas flavanones, antocianidinas e isoflavonoides (Petruk et al., 2018) (Tabla 3). Una fórmula efectiva sería aquella que optimice la compatibilidad entre sus componentes incluyendo estabilidad, penetración y dosis. Por otro lado, se utilizan apropiados surfactantes, emolientes y solventes para aumentar

su la penetración sobre la piel. El pretratamiento con una mezcla de antioxidantes que contiene 10% de ácido L-ascórbico, 2% de floretina y 0.5% de ácido ferúlico, ha mostrado que inhibe el eritema inducido por 1-5MED de RUV.

Compuestos fenólicos como malvidina y cianidina extraídos del árbol de acai, una palma de Sudamérica, fueron capaces de contrarrestar el estrés oxidativo en cultivos de fibroblastos (Petruk et al., 2017a). Extractos de *Ficus opuntia* como los compuestos fenólicos ácido eucómico y ácido piscídico también fueron capaces de proteger los queratinocitos frente al estrés oxidativo y apoptosis inducidos por RUV. (Petruk et al., 2017b).

Se han descrito diferentes estudios sobre el efecto de la uva (*Vitis vinífera*) frente a las enfermedades asociadas al envejecimiento, ello es debido a su alto contenido en compuestos fenólicos, sus semillas y pieles tienen polifenoles como quercetina, catequina, epicatequina, ácido gálico y proantocianidinas (Smith C., 2018). Además, se ha visto que extractos fenólicos de los tallos, son capaces de reducir el daño oxidativo producido por las RUVB (Che et al., 2017). Estudios realizados en piel de ratón, el tratamiento con aplicación tópica de estos extractos antes de la exposición a UVB, fue capaz de prevenir la disminución de la epidermis, el eritema, la pigmentación y la infiltración de células inflamatorias como mastocitos y neutrófilos, la degradación de colágeno y la expresión de COX-2, Nrf-2 y genes HO-1 (58). La uva es rica en resveratrol fitoalexina, antioxidante polifenólico con potente actividad antiinflamatoria y antiproliferativa, en recientes estudios se ha visto que la piel humana tiene sitios de unión específicos para este compuesto (Davinelli et al., 2018) de forma que es capaz de bloquear eventos apoptóticos y disfunciones mitocondriales en queratinocitos, retrasando el envejecimiento de la piel. En queratinocitos humanos puede modular los niveles de las citoquinas IL6, IL8 y TNF-alfa y estimular la expresión de HSP70, un factor importante para la reparación celular y citoprotección.

En estudios en humanos la administración de 800 mg en una o dos dosis de gallate epigallocatequina extraída del té verde, disminuye el tamaño del eritema producido por la exposición solar (Chow et al., 2005). En otro estudio, la administración de flavonoides obtenidos de polvo de cacao produce los mismos resultados (Heinrich et al., 2006).

La lignina es un componente natural de las plantas que ha demostrado bloquear las RUV debido a sus propiedades antioxidantes ya que es capaz de capturar radicales libres (Li et al., 2019), su inconveniente es que presenta una baja estabilidad en la formulación de los protectores solares, pero se puede solucionar con nanocápsulas que le confieren estabilidad fototérmica. La silimarina se extrae de la planta *Si-*

Tabla 3. Principios activos de origen vegetal que han presentado evidencias como fotoprotectores, plantas que los contienen y acciones farmacológicas responsables de su efecto como protector solar.

Resveratrol Polifenol	Esta presente en uvas, con mayor cantidad en las variedades tintas. Otras fuentes vegetales incluyen maní, lúpulo, cacao y frutos rojos (arándanos, arándanos, y arándanos).	• Antioxidante, antiinflamatorio. • Inhibe la disminución provocada por los rayos UVA en la viabilidad celular, la generación de peróxido de hidrógeno intracelular y de COX-2. • Reduce la activación de ERK inducida por UVA, JNK y p38 quinasa. • Disminuye la generación de ROS y la peroxidación lipídica. • Por otro lado, resveratrol provocó un aumento masivo de oxidativo estrés en las mitocondrias, lo que lleva a una disminución en la mitocondria potencial de membrana y, en consecuencia, a apoptosis de los queratinocitos. Estos datos sugieren que podría tener un efecto potencialmente peligroso cuando aplicado tópicamente sobre la piel, especialmente en las regiones expuestas a la luz del sol.
Ácido Elágico Polifenol	Esta presente en varias frutas, verduras, nueces y una amplia variedad de bayas, incluyendo moras, frambuesas, fresas, arándanos y granadas.	• Antioxidante, antiinflamatorio y antitumoral • Disminuye la generación de ROS y la peroxidación lipídica. • Reduce la apoptosis, la fragmentación del ADN, la disfunción mitocondrial, la tensión del retículo endoplásmico y la activación de caspasa-3 y regula la relación Bcl-2/Bax. • Peroduce una disminución de la expresión de Keap1 y aumenta la translocación nuclear Nrf2 la expresión de HO-1 y SOD.
Ácido carnósico Diterpeno fenólico	Presente en salvia (<i>Salvia officinalis</i> L.) y romero (<i>Rosmarinus officinalis</i> L.) de la familia Lamiaceae.	• Antiinflamatorio, anticancerígeno, hepatoprotector y anti-adipogénicas. • Reduce la expresión de ARNm de MMP-1, MMP-3 y MMP-9
Ácido ursólico Triterpeno	Presente en manzana, arándano, flor de brezo, té de labrador, olivo, pera, albahaca, tomillo, orégano, salvia o romero	• Antiinflamatorio, anti-aterosclerosis y anti-cáncer. • Disminuye la producción de ROS, peroxidación lipídica, actividad y el nivel de proteína de MMP-2 y p53.
Ácido asiático Triterpeno	Esta presente en la <i>Centella asiatica</i>	• Antioxidante, antiinflamatorio, nhepatoprotector, cardioprotector, neuroprotector y propiedades anticancerígenas • Inhibición de la producción de ROS, lípidos peroxidación, actividad de MMP-2 y p53 expresión, inducida por UVA.
Zerumbon Sesquiterpeno	Es obtenida de <i>Zingiber zerumbet</i> Smith (Zingiberaceae).	• Antioxidante, antiinflamatorio, inmunomodulador, antimicrobiano y anticancerígeno. • Inhibe la muerte de células y liberación de LDH, producción de ROS inducidas por la UVA. • Disminuye la fragmentación de ADN y la anormal relación Bax / Bcl-2. • Aumento de la translocación nuclear de Nrf2, con un aumento de la actividad de ARE luciferasa.

β-Caroteno Carotenoide Tetraterpeno	Esta presente en mango, papaya, naranja, albaricoque, sandía, melón, calabaza, zanahoria, pimiento rojo, tomate y boniato, espinaca, col rizada, lechuga, brócoli o repollo.	- Inhibe la activación de JNK y la expresión de ARNm y proteínas de TNF-α, IL-1β, e IL-10 - Disminuye la cantidad de ARNm inducido por UVA de MMP-1, MMP-3 y MMP-10. - Suprime la activación transcripcional de HO-1 inducida por UVA e induce la expresión del ARNm y el nivel de proteína de IL-6 proinflamatoria, así como el nivel de proteína de HO-1. - Aumenta la actividad de CAT y SOD y reduce el nivel de TBARS. - Por otro lado también se ha descrito que el pretratamiento de fibroblastos con β-CAR aumenta el daño en el ADN inducido por UVA. También aumenta el daño de la membrana, la expresión de HO-1 y la actividad de caspasa-3. Estos efectos pueden estar asociados con la fotodescomposición de β-CAR por radiación UVA
Astaxantina Carotenoide Terpeno	Lo contiene la microalga <i>Haematococcus pluvialis</i>	- Reduce el nivel de intracelular de ROS, la cantidad de TBARS, el número de células apoptóticas así como la actividad de la caspasa-3. - Aumenta la actividad de CAT y SOD y reduce el ARNm y la proteína de HO-1. - Inhibe la deplección del GSH - Inhibe la producción de MMP-1 e IL6.
Licopeno Carotenoide Tetraterpeno	Esta presente en tomate, aunque zanahoria roja, albaricoque, papaya, pomelo rosado, guayaba y sandía	- Antioxidante - Induce la potenciación de los efectos de UVA: regulación al alza de HO-1, la ICAM-1 y el nivel de ARNm de MMP-1.
Luteína Carotenoide Xantófilas	Lo contienen espinaca, lechuga y col rizada, pero también en albaricoque, pepino o pimiento rojo	- Protege las células contra los rayos UVA aumentando la actividad de CAT y SOD y el nivel de TBARS. - Reduce el daño oxidativo del ADN - Indujo la regulación positiva del ARNm de HO-1, ICAM-1 y MMP-1.
Zeaxantina Carotenoide Xantófilas	Lo contienen espinacas y col rizada, pimiento verde, maíz o bayas de lobo.	- Antioxidante - Reduce el daño oxidativo del ADN - Por otro lado indicar que la rápida descomposición de la zeaxantina por la radiación UVA es un hecho demostrado <i>in vitro</i>.
L-Ergotioneína Derivado aminoácido histidina	Se puede encontrar en hongos, frijoles negros y rojos, carnes rojas, hígado, riñón y cereales.	- Antioxidante y citoprotector - Reduce los niveles de MMP-1, LDH, ROS. - Previene el daño oxidativo del ADN - Aumenta HO-1, NQO-1 y γ-GCL, y GSH reducido, con una regulación positiva Nrf2 y una negativa del Keap-1.
AKT: proteína quinasa B;; CAT: catalasa; ERK: extracelular quinasas reguladas por señal; γ-GCL: γ-glutamato-L-cisteína ligasa; GPx: glutatión peroxidasa; GSH: glutatión; GSR : glutatión reductasa; GSSG: glutatión oxidado; GST: glutatión S-transferasa; HO-1: hemo oxigenasa-1; HPRT: hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa; ICAM-1: adhesión intercelular molécula 1; IL-6: interleucina-6; JNK: c-jun Quinasa N-terminal 1/2; Keap1: proteína 1 asociada a ECH tipo Kelch1; Ki-67: proteína asociada a la proliferación celular y transcripción de ARN ribosómico; LDH: lactato deshidrogenasa; MMP: metaloproteinasas de matriz; MAPK: Mitogén activado proteína quinasas; MDA: malondialdehído; MeOEC: 3'-O-metil epicatequina; MMP-1: collagenasa de fibroblastos; MMP-3: estromelisinina o metaloproteínasa de matriz 3; MMP-9: gelatinasa; mTOR: serina-treonina quinasa involucrada en el crecimiento celular; NF-κB: factor nuclear kappa B; NQO1: NADPH quinona oxidoreductasa-1; NHEK: queratinocitos epidérmicos humanos normales; Nrf2: factor nuclear eritroide-2 factor 2; 8-OH-dG: 8-hidroxidesoxiguaninal; PCNA: antígeno nuclear de células proliferantes; PKC: proteína quinasa C; RNS: especies reactivas de nitrógeno; ROS: especies reactivas de oxígeno; SOD: superóxido dismutasa; TBARS: sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico; TIMP-1: inhibidores tisulares de MMP-1; TIMP-2: inhibidores de tejidos de MMP-2; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; TrxR: trx reductasa.		

lybium marianum y tiene propiedades antioxidantes conocidas, se ha utilizado con TiO_2 y ZnO en forma de nanopartículas aumentando el SPF de ambas formulaciones (He et al., 2021).

Los carotenoides son antioxidantes presentes en la dieta que han demostrado su actividad fotoprotectora como se observa en distintos estudios, que son capaces de disminuir el tamaño del eritema producido por la radiación solar (Petruck et al., 2018). Los más abundantes son los betacarotenos, licopenos, cantaxantinas y luteína derivados del tomate, zanahorias y algas. Otros como capsantina y capsorubina obtenidos del pimiento rojo han demostrado tener propiedades protectoras frente al daño del ADN inducido por UVB en fibroblastos, disminuyendo la fractura de cadenas de ADN y contrarrestando la activación de la caspasa (Fernandez-García et al., 2016; Cavinato et al., 2017).

El pretratamiento tópico durante 5 días antes de la exposición a RUV de una mezcla de antioxidantes naturales que contienen vitamina C suprimió el eritema, la quemadura solar, la formación de dímeros de timina, la expresión de MMP-9 y la expresión de la proteína p53. (Valacchi et al., 2017). En otro estudio en el que se expusieron los antebrazos de los voluntarios a Ozono (O_3 , 0.8ppm), que produce los efectos oxidantes descritos anteriormente, durante 5 días, se observó que en los lugares en que se pretrataba el antebrazo con la mezcla de componentes antioxidantes y vitamina C, el daño producido por O_3 fue inhibido (Valacchi et al., 2017). Así mismo, el fotoenvejecimiento se podría prevenir con estas mezclas ya que se ha observado que también pueden prevenir el daño por IR y por tanto disminuye o inhibe la expresión de MMP-1 (McDanie et al., 2018), en un estudio en el que se empleó un protector solar con SPF30 con y sin coctel de antioxidantes que contenía extracto de semillas de uva, vitamina E, ubiquinona y vitamina C, se evaluó la protección frente a IR que induce la expresión de MMP-1, y la respuesta en aquellos que usaron el coctel fue la disminución significativa de la expresión de MMP-1. (Grether-Beck et al., 2015).

En la tabla 3 se han recogido los principios activos de origen vegetal que han presentado evidencias como fotoprotectores, así como las plantas que los contienen y las acciones farmacológicas responsables del efecto de protección solar.

3.1.3.2. Organismos marinos y microalgas

Los organismos marinos producen multitud de moléculas aún no del todo conocidas pero con efectos biológicos efectivos, siendo uno de los campos futuros para obtener nuevas moléculas con actividad antibacteriana, antitumoral y antiinflamatoria con aplicación en el cuidado de la piel, también contienen

antioxidantes y sustancias potencialmente fotoprotectoras (Solano F., 2020; Pallela R., 2012) que aún no han sido identificadas. Por ejemplo, la topsentina es un alcaloide aislado de la esponja marina *Spongosorites genitrix* que exhibe actividad antiinflamatoria en queratinocitos humanos HaCaT epidérmicos cuando son expuestos a RUVB que se confirma por estudios en un modelo de piel humana reconstruida (Hwang et al., 2020). Este compuesto suprime la expresión de dos objetivos clave para la prevención y tratamiento del daño de la piel y la inflamación tras la exposición al sol, como son la COX-2 y miR-4485. La COX-2 es un mediador inflamatorio y miR-4485 es un micro ARN nuclear que puede ser translocado a la mitocondria afectando su función en respuesta a condiciones de estrés, modulando el complejo mitocondrial, la producción de ATP, la activación de la caspasa-3/7, la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), los niveles de ROS y la apoptosis (Sripada et al., 2017).

Las microalgas también poseen compuestos que podrían estar enfocados sobre la pigmentación de la piel (Zanella L., Alam MA., 2020), éstas se encuentran en multitud de hábitats incluyendo agua dulce y salada y medioambiente marino, con frecuencia asociadas a animales invertebrados como corales y esponjas. Así, se ha informado de la obtención de agentes antioxidantes del grupo de los polifenoles tales como ácido p-cumárico y apigenina (Goiris et al., 2014) en algunas microalgas como: *Phaeodactylum sp.*, *Nannochloropsis sp.*, *Chlorella sp.*, *Dunaliella sp.* y *Desmodesmus sp.* (Safar et al., 2015)

Las microalgas también tienen compuestos que muestran inhibición de la melanogénesis como algunos carotenos como la fucoxantina que disminuye la actividad tirosinasa en cobayas irradiados con UVB y disminución de los niveles de ARNm de enzimas melanogénicas en ratones y células de la piel (Sathasivam R., Ki JS., 2018). Se están realizando estudios con extractos de microalgas usándolos como agentes despigmentantes tales como extractos hidroalcohólicos de *Chlamydomonas reinhardtii* que inhibe la melanogénesis en tejido humano en 3D (Lee et al., 2018) o extractos de *Nannochloropsis gaditana* que muestra inhibición de la tirosinasa *in vitro* (Letsiou et al., 2017).

Por último, hay sustancias obtenidas del metabolismo de los organismos marinos que se han propuesto como fotoprotectores ecológicos, son aminoácidos micoporina-like, se caracterizan por una ciclohexenona o ciclohexenimina cromóforo conjugadas con uno o dos aminoácidos. Una de las más estudiadas es la palitina extraída de corales y babosas marinas que muestra una alta estabilidad y fuerte absorción de la RUV sobre todo en el rango de la UVA luz azul entre 310-360 nm (Hartmann et al., 2015) por tanto efectiva frente a la exposición crónica a la luz solar además de poseer un potente efecto antioxidante,

lo que sugiere que tendrá una gran potencia como fotoprotector natural biocompatible con otros filtros solares.

3.1.3.3. Compuestos naturales relativos a la melanina animal

La eumelanina muestra propiedades fotoprotectoras debido tanto a su potente absorción de la luz UV y visible (VIS) como a su acción antioxidante (Wei et al., 2018). Es insoluble en agua aunque en combinación con otras moléculas se vuelve ligeramente soluble, forma emulsiones fácilmente con lípidos. Se extrae de diversos organismos como melanina de sepia, tinta de calamar, té verde, *pseudomonas maltophilia* y oxidación química de dopa y otros precursores de melanina, sin embargo, debido al color oscuro que deja en la piel al formar parte de protectores solares, no se ha explotado su uso comercial. Debido a este inconveniente se han tipificado nanopartículas de melanina extraídas de tinta de sepia reforzadas con nanofibras de celulosa que aumenta la estabilidad y la aceptación del color mientras sigue manteniendo su capacidad para bloquear la RUV y su actividad antioxidante (Solano F., 2020)

En los últimos años se ha observado que otros compuestos de melanina aumentan la absorción y propiedades generales de la melanina natural y que podrían ser apropiados como cosmecéuticos, el uso de DHICA metilester (polímero del grupo carboxilo de la melanina), aumenta la capacidad antioxidante y sobre todo la alta protección frente a la RUV de los polímeros finales (Solano F., 2020). La dopamina puede ser polimerizada fácilmente y dar polidopamina que bajo adecuadas condiciones puede producir nanopartículas melanina-like que parecen los gránulos de melanina extraídos de la tinta de sepia. Cuando se incubaba una suspensión de estas partículas con queratinocitos humanos, son absorbidas por las células y distribuidas alrededor del núcleo como la melanina natural (Huang et al., 2017) pareciendo melanosomas o gránulos de melanina que funcionan oscureciendo la piel y también protege el ADN de la RUV, lo que hace que la protección sea más permanente que con otros componentes de los protectores solares.

4. EFECTOS SOBRE EL MEDIOAMBIENTE DE LOS FOTOPROTECTORES SOLARES

Como se ha comentado anteriormente, las superficies de agua utilizadas por el hombre también se afectan por los filtros solares, los filtros orgánicos se encuentran en altas concentraciones en áreas urbanas que tienden a fluctuar relacionados con la época del año, aumentando cuando aumenta la actividad en

la playa (Tovar-Sanchez et al., 2019), además pueden persistir durante largos periodos de tiempo en el agua y sus sedimentos y llegar a otras áreas, por ejemplo, se han aislado filtros solares en aguas residuales de dos estaciones de investigación situadas en el océano antártico. (Emnet et al., 2014). Además, se han encontrado en superficies de agua natural y en aguas cloradas de uso habitual.

En diferentes estudios recientes se ha referido que los filtros solares pueden afectar a multitud de especies marinas que incluyen corales, crustáceos, moluscos, algas, bacterias, peces zebra, carpas, trucha arcoiris, etc., los que aportan mayor toxicidad son los que se encuentran en el rango de concentración entre 100 $\mu\text{g/L}$ a 5mg/L. Algunos filtros como BP-3, OMC, OC y sulisobenzona se consideran amenazas para los arrecifes de coral situados alrededor del planeta, se considera que los bañistas desprenden unas 14,000 toneladas de protectores solares que llegan a dichas zonas anualmente (Schneider SL., Lim HW., 2019^a, 2019b), este impacto es debido a los programas de protección de la salud que llegan a la población general para prevenir el cáncer de piel.

La llegada de los filtros solares a los arrecifes de coral produce la pérdida de la simbiosis esencial unicelular del alga zooxanthellae (*Symbiodinium spp.*) que vive en los brotes de coral llamados pólipos, como consecuencia hay una pérdida de color o blanqueamiento en los márgenes externos. Los ecosistemas de los arrecifes de coral mantienen la biota marina, de forma que muchas especies pueden verse afectadas por este blanqueamiento que al final induce a la muerte del coral. Numerosos estudios han mostrado que los filtros solares están presentes en el mar y en la arena en un rango de concentraciones estables entre 10ng/L a 1 $\mu\text{g/L}$ relacionados con la actividad humana (Mitchellmore et al., 2019), por eso se han realizado estudios en diferentes zonas del planeta como playas de la Riviera Francesa, Hawaii, ríos y lagos cercanos a poblaciones que dan soporte a los riesgos de toxicidad. Además, se piensa que los filtros solares promueven infecciones virales latentes del alga zooxanthellae que entra en un ciclo lítico perjudicial para el coral (Giraldo et al., 2017). Tras estas observaciones se aconseja el uso de filtros protectores inorgánicos o físicos frente a los orgánicos o químicos. El calentamiento de la temperatura del agua de los océanos (tanto como el enfriamiento súbito) también puede afectar al blanqueamiento del coral, lo que viene ocurriendo durante el último siglo, tanto filtros inorgánicos como orgánicos pueden promover este efecto absorbiendo o refractando los rayos UV, de forma que la energía térmica transferida crea aumentos locales de la temperatura del agua. La transmisión de los bloqueadores UV a través del agua puede dañar indirectamente el coral inhibiendo la fotosíntesis del

alga zooxantellae, no obstante, estos efectos son menores que los que producen otros factores tóxicos.

Para resumir, la polución de los filtros solares parece que tienen un papel relevante sobre los efectos *in vitro* e *in vivo* sobre la biota marina, pero las implicaciones a largo plazo todavía están por dilucidar aunque distintos países ya han tomado cartas en el asunto y por ejemplo Hawái desde enero de 2021 ha prohibido la venta de protectores solares que contengan BP-3 o OMC sin prescripción facultativa. En las islas Vírgenes solo se permite el uso de fotoprotectores inorgánicos como ZnO y TiO₂.

Teniendo en cuenta que los filtros UV orgánicos penetran en el medio ambiente principalmente a través de vías acuáticas, existen muchos estudios de investigación relacionados con su bioacumulación en organismos acuáticos debido a la importancia sobre alteración de la cadena alimentaria.

• Derivados de BP

Dentro de este grupo el BP-3 es el más estudiado y se ha observado que contamina gravemente no solo a bivalvos, sino también corales y peces. La mayor concentración de BP-3 (hasta 1037 ng/g peso seco) se encontró en 6 de 15 hígados de bacalao pescados en Oslofjord, Noruega (Langford et al., 2015). BP-1, BP-4, BP-6 y BP-8 también se detectaron con frecuencia en varias especies con concentraciones que oscilan entre 10 y 100 ng/g peso seco. BP-2 se detectó en todas las muestras de pescado obtenido en Grecia, con niveles que van desde 11,8 a 41,9 ng/g peso seco (Díaz-Cruz et al., 2019).

• Derivados del cinamato

EHMC se detectó con concentraciones aún más altas que BP-3 en bivalvos, peces y crustáceos, posiblemente debido a su mayor lipofilia en comparación con otras benzofenonas. Las concentraciones más altas (que van de 1048 a 3400 ng/g de lípidos de EHMC) se encontraron en doradas salvajes en España con una frecuencia de detección del 97,2% (Henríquez-Hernandez et al., 2017). Otros derivados del cinamato muestran generalmente una frecuencia de detección y niveles más bajos. Por ejemplo, CIN solo se detectó en 3 de 76 muestras de coral, hasta niveles de 4,1 ng/g peso seco en cambio IAMC se detectó en una amplia variedad de peces con niveles que van desde LOQ hasta 66,7 ng/g peso seco (Cunha et al., 2018).

• Derivados de crileno

OC es otro filtro orgánico UV que se encuentra en casi todo tipo de organismos marinos. También fue el

compuesto con mayor concentración (141 ng/g peso seco) entre 55 tipos de polutantes emergentes de bivalvos marinos en España (Rodil et al., 2019). Se observaron concentraciones que oscilaron entre 31,3 y 261,8 ng/g de peso seco de OC en más del 96% de los tejidos de coral estudiados en Hawái (Mitchellmore et al., 2019) y en otro estudio se informó de la mayor concentración de OC con una frecuencia de detección del 80% y una concentración máxima de 11,875 ng/g de peso húmedo en hígados de bacalao pescados en Noruega (Langford et al., 2015).

• Derivados de alcanfor

Se detectaron 4-MBC y 3-BC con niveles relativamente bajos y baja frecuencia. Los niveles acumulados de 4-MBC variaron de <10 a 100 ng/g (Lindo-Atichati et al., 2019), excepto un estudio que informó que 4-MBC se detectó hasta una concentración de 102,1 ng/g de peso seco en tejido de coral en Hawái (Mitchellmore et al., 2019).

• Derivados del salicilato

Se descubrieron concentraciones relativamente altas de derivados de salicilato en bivalvos y tejidos de coral (Cunha et al., 2018). Por ejemplo, HMS estaba presente en concentraciones altas 158,3 ng/g en tejido de ostras de la bahía de Chesapeake, mientras que HMS y EHS fueron los más abundantes entre los 13 filtros orgánicos UV detectados en tejidos de coral en Hawái, con concentraciones que van desde 188,7 a 441,1 ng/g peso seco y 210,4 a 491,0 ng/g peso seco de diferentes sitios (Mitchellmore et al., 2019) (He et al., 2019). En otra investigación que se centró en peces y otros organismos acuáticos, las concentraciones de derivados de salicilato oscilaron entre 10 y 100 ng/g.

• Otros filtros UV orgánicos

Entre otros tipos de filtros orgánicos UV, OD-PABA fue el más estudiado con concentraciones máximas inferiores a 100 ng/g en bivalvos, peces y plancton, mientras que BMDM se detectó con concentraciones de 291,3 ng/g en tejidos de coral (Mitchellmore et al., 2019). También se detectaron PBSA y drometrizol en algunos organismos marinos, con concentraciones inferiores a 10 ng/g (Yang et al., 2020).

5. PERSPECTIVAS DE FUTURO

Teniendo en cuenta las lagunas científicas actuales sobre los fotoprotectores, se podrían destacar varias necesidades y novedades para el futuro (Sondenheimer et al., 2018):

- Es fundamental el establecimiento de biomarcadores fiables de exposición para el estudio de la bioacumulación de los fotoprotectores. La mayoría de los filtros UV se metabolizan rápidamente después de tomar contacto con los organismos vivos, por lo tanto, también se deberían incluir estudios que analicen los metabolitos de dichos compuestos.
- Son necesarios estudios epidemiológicos que incluyendo genómica, metabolómica y proteómica, realicen estudios de casos y controles.
- Los estudios epidemiológicos y de toxicidad de los filtros orgánicos UV deben realizarse en mezclas ya que se usan combinados normalmente.
- La oxidación del tejido es la que produce en su mayor parte el daño celular, por lo que son necesarios los antioxidantes como agentes principales que participan en su defensa. En adición al tratamiento con antioxidantes tópicos, son necesarios estudios que demuestren la efectividad de la terapia oral sobre la fotoprotección de estos agentes.
- Finalmente, las células madre de plantas presentan un nuevo enfoque y pueden ser una promesa para futuras formulaciones de protectores solares. Actualmente se utilizan antioxidantes conjugados con péptidos antienvjecimiento, pero el futuro está sujeto a nuevas formulaciones y nuevas opciones de liberación de sustancias en el punto diana como iontoforesis o moléculas transportadoras para realizar una terapia dirigida.

Referencias

1. Adoamnei E, Mendiola J, Moñino-García M, Vela-Soria F, Iribarne-Durán LM, Fernández MF, Olea N, Jørgensen N, Swan SH, Torres-Cantero AM. Urinary concentrations of benzophenone-type ultra violet light filters and reproductive parameters in young men. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2018; 221: 531–540.
2. Aker AM, Johns L, McElrath TF, Cantonwine DE, Mukherjee B, Meeker JD. Associations between maternal phenol and paraben urinary biomarkers and maternal hormones during pregnancy: a repeated measures study. *Environ. Int.* 2018; 113: 341–349.
3. Barr L, Alamer M, Darbre PD. Measurement of concentrations of four chemical ultraviolet filters in human breast tissue at serial locations across the breast. *J. Appl. Toxicol.* 2018; 38: 1112–1120.
4. Buck Louis GM, Chen Z, Kim S, Sapra KJ, Bae J, Kannan K. Urinary concentrations of benzophenone-type ultraviolet light filters and semen quality. *Fertil. Steril.* 2015; 104: 989–996.
5. Calles C, Schneider M, Macaluso F, Benesova T, Krutmann J, Schroeder P. Infrared A radiation influences the skin fibroblast transcriptome: mechanisms and consequences. *J Invest Dermatol.* 2010; 130:1524–36.
6. Cavinato M, Waltenberger B, Baraldo G, Grade CVC, Stupner H, Jansen-Dürr P. Plant extracts and natural compounds used against UVB-induced photoaging. *Biogerontology.* 2017; 18(4):499-516.
7. Che DN, Xie GH, Cho BO, Shin JY, Kang HJ, Jang SI. Protective effects of grape stem extract against UVB-induced damage in C57BL mice skin, *Journal of Photochemistry and Photobiology Biology.* 2017; 173: 551–559.
8. Cho S, Lee MJ, Kim MS, Lee S, Kim YK, Lee DH, et al. Infrared plus visible light and heat from natural sunlight participate in the expression of MMPs and type I procollagen as well as infiltration of inflammatory cell in human skin in vivo. *J Dermatol Sci.* 2008; 50:123–33.
9. Chow HH, Hakim IA, Vining DR. Effects of dosing condition on the oral bioavailability of green tea catechins after single-dose administration of polyphenon E in healthy individuals. *Clinical Cancer Research.* 2005; 11 (12): 4627–4633.
10. Cunha SC, Trabolón L, Jacobs S, Castro M, Fernandez-Tejedor M, Granby K, Verbeke W, Kwadijk C, Ferrari F, Robbins J, Sioen I, Pocurull E, Marques A, Fernandes .O, Domingo JL. UV-filters and musk fragrances in seafood commercialized in Europe Union: occurrence, risk and exposure assessment. *Environ. Res.* 2018; 161: 399–408.
11. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci.* 2013; 14:12222–12248.
12. Davinelli S, Bertoglio JC, Polimeni A, Scapagnini G. Cytoprotective polyphenols against chronological skin aging and cutaneous photodamage. *Current Pharmaceutical Design.* 2018; 24 (2): 99–105.
13. De la Coba F, Aguilera J, Korbee N, deGálvez MV, Herrera-Ceballos E, Álvarez-Gómez F., Figueroa FL. UVA and UVB Photoprotective Capabilities of Topical Formulations Containing Mycosporine-like AminoAcids (MAAs) through Different Biological Effective Protection Factors (BEPFs). *Marine Drugs.* 2019; 14: 17.
14. Díaz-Cruz MS, Molins-Delgado D, Serra-Roig MP, Kalogianni E, Skoulikidis NT, Barceló D. Personal care products reconnaissance in EVROTAS river (Greece): water-sediment partition and bioaccumulation in fish. *Sci. Total Environ.* 2019; 651: 3079–3089.
15. Dodson R, Bessonneau V, Udesky JO, Nishioka M, McCauley M, Rudel RA. Passive indoor air sampling for consumer product chemicals: a field evaluation study. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2019; 29: 95–108.
16. Durrer S, Ehnes C, Fuetsch M, Maerkel K, Schlumpf M, Lichtensteiger W. Estrogen sensitivity of target genes and expression of nuclear receptor co-regulators in rat prostate after pre and postnatal exposure to the ultraviolet filter 4-methylbenzylidene camphor. *Environ. Health Perspect.* 2007; 115: 42–50.
17. Egambaram OP, Kesavan-Pillai S, Ray SS. Materials Science Challenges in Skin UV Protection: A Review. *Photochemistry Photobiology.* 2020; 96(4):779-797.
18. Emnet P, Gaw S, Northcott G, Storey B, Graham L. Personal care products and steroid hormones in the Antarctic coastal environment associated with two Antarctic research stations, McMurdo Station and Scott Base. *Environ Res.* 2014; 136: 331–42.
19. Fajzulin I, Zhu X, McEoller M. Nanoparticulate inorganic UV absorbers: a review. *J. Coatings Technol. Res.* 2015; 12: 617–632.
20. Ferguson KK, Lan Z, Yu Y, Mukherjee B, McElrath TF, Meeker JD. Urinary concentrations of phenols in association with biomarkers of oxidative stress in pregnancy: assessment of effects independent of phthalates. *Environ. Int.* 2019; 131: 104903
21. Fernández-García E, Carvajal-Lérida I, Pérez-Gálvez A. Carotenoids exclusively synthesized in red pepper (capsanthin and capsorubin) protect human dermal fibroblasts against UVB induced DNA damage. *Photochemical & Photobiological Sciences.* 2016; 15 (9): 1204–1211.
22. Fivenson D, Sabzevari N, Qiblawi S., Blitz J, Norton BB, Norton SA. Sunscreens: UV filters to protect us: Part 2-Increasing awareness of UV filters and their potential toxicities to us and our environment. *International Journal of Women's Dermatology.* 2020; 7(1):45-69.
23. Food and Drug Administration (US). FDA advances new proposed regulation to make sure that sunscreens are safe and effective. *Federal Register* 84FR6204, 2019-03019. 2019.
24. Freitas J V, Lopes NP, Gaspar LR. Photostability evaluation of five UV-filters, trans resveratrol and beta-carotene in sunscreens. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2015; 78: 79–89.
25. Freitas JV, Praça FSG, Bentley MVLB, Gaspar LR. Trans-resveratrol and betacarotene from sunscreens penetrate viable skin layers and reduce cutaneous penetration of UV-filters. *Int. J. Pharm.* 2015; 484: 131–137.
26. Geoffre K, Mwangi AN, Maru SM. Sunscreen products: Rationale for use, formulation development and regulatory considerations. *Saudi Pharm. J.* 2019; 27:1009–1018.
27. Gilbert E, Pirot F, Bertholle V, Roussel L, Falson F, Padois K. Commonly used UV filter toxicity on biological functions: Review of last decade studies. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2013; 35: 208–219.
28. Giraldo A, Montes R, Rodil R, Quintana JB, Vidal-Linan L, Beiras R. Ecotoxicological evaluation of the UV filters ethylhexyl dimethyl p-aminobenzoic acid and octocrylene using marine organisms isochrysis galbana, mytilus galloprovincialis and paracentrotus lividus. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2017; 72(4):606–11
29. Goiris K, Muylaert K, Voorspoels S, Noten B, De Paepe D, Baart GJE, De Cooman L. Detection of flavonoids in microalgae from different evolutionary lineages. *J. Phycol.* 2014; 50: 483–492.
30. Grether-Beck S, Marini A, Jaenicke T, Krutmann J. Effective photoprotection of human skin against infrared A radiation by topically applied antioxidants: results from a vehicle controlled, double-blind, randomized study. *Photochem Photobiol.* 2015; 91:248-250.
31. Gu J, Yuan T, Ni N, Ma Y, Shen Z, Yu X, Shi R, Tian Y, Zhou W, Zhang J. Urinary concentration of personal care products and polycystic ovary syndrome: a casecontrol study. *Environ. Res.* 2019; 168: 48–53.
32. Haque T, Crowther JM, Lane ME, Moore DJ. Chemical ultraviolet absorbers topically applied in a skin barrier mimetic formulation remain in the outer stratum corneum of porcine skin. *Int. J. Pharm.* 2016; 510: 250–254.
33. Hartmann KB, Karsten U, Remias B, Ganzera M. Analysis of mycosporine-like amino acids in selected algae and cyanobacteria by hydrophilic interaction liquid chromatography and a novel MAA from the red alga *Catenella repens*. *Mar. Drugs.* 2015; 13: 6291–6305.
34. He H, Li A, Li S, Tang J, Li L, Xiong L. Natural components in sunscreens: Topical formulations with sun protection factor (SPF). *Biomedicine Pharmacotherapy.* 2021; 134:111-161.

35. He T, Tsui MMP, Tan CJ, Ng KY, Guo FW, Wang LH, Chen TH, Fan TY, Lam PKS, Murphy MB. Comparative toxicities of four benzophenone ultraviolet filters to two life stages of two coral species. *Sci. Total Environ.* 2019b; 651: 2391–2399.
36. Heinrich U, Neukam K, Tronnier H, Sies H, Stahl W. Long-term ingestion of high flavanol cocoa provides photoprotection against UV-induced erythema and improves skin condition in women. *The Journal of Nutrition.* 2006; 136 (6): 1565–1569.
37. Henríquez-Hernández LA, Montero D, Camacho M, Ginés R, Boada LD, Ramírez Bordón B, Valerón PF, Almeida-González M, Zumbado M, Haroun R, Luzardo OP. Comparative analysis of selected semi-persistent and emerging pollutants in wild-caught fish and aquaculture associated fish using Bogue (Boops boops) as sentinel species. *Sci. Total Environ.* 2017; 581–582, 199–208.
38. Hiller J, Klotz K, Meyer S, Uter W, Hof K, Greiner A, Göen T, Drexler H. Systemic availability of lipophilic organic UV filters through dermal sunscreen exposure. *Environ. Int.* 2019a; 132: 105068.
39. Hiller J, Klotz K, Meyer S, Uter W, Hof K, Greiner A, Göen T, Drexler H. Toxicokinetics of urinary 2-ethylhexyl salicylate and its metabolite 2-ethylhydroxyhexyl salicylate in humans after simulating real-life dermal sunscreen exposure. *Arch. Toxicol.* 2019b; 93: 2565–2574.
40. Huang Y, Law JC, Lam TK, Leung KS. Risks of organic UV filters: a review of environmental and human health concern studies. *Science of the Total Environment.* 2021; 10:755(Pt 1):142486.
41. Huang Y, Li Y, Hu Z, Yue X, Proetto MT, Jones Y, Gianneschi NC. Mimicking melanosomes: Polydopamine nanoparticles as artificial microparasols. *ACS Cent. Sci.* 2017; 3: 564–569.
42. Huo W, Cai P, Chen M, Li H, Tang J, Xu C, Zhu D, Tang W, Xia Y. The relationship between prenatal exposure to BP-3 and Hirschsprung's disease. *Chemosphere* 2016; 144: 1091–1097.
43. Hwang J, Kim D, Park JS, Park HJ, Shin J, Lee SK. Photoprotective Activity of Topsisentin, A Bis(Indole) Alkaloid from the Marine Sponge Spongosorites genitrix, by Regulation of COX-2 and Mir-4485 Expression in UVB-Irradiated Human Keratinocyte Cells. *Marine Drugs.* 2020; 18 (2): 87.
44. Joensen UN, Jørgensen N, Thyssen JP, Szecsi PB, Stender S, Petersen JH, Andersson AM, Frederiksen H. Urinary excretion of phenols, parabens and benzophenones in young men: associations to reproductive hormones and semen quality are modified by mutations in the Filaggrin gene. *Environ. Int.* 2018; 121: 365–374.
45. Kang H, Kim Sunmi Lee G, Lee I, Lee JP, Lee J, Park H, Moon HB, Park J, Kim Sungkyoon, Choi G, Choi K. Urinary metabolites of dibutyl phthalate and benzophenone-3 are potential chemical risk factors of chronic kidney function markers among healthy women. *Environ. Int.* 2019; 124: 354–360.
46. Kim E.J, Kim MJ, Im N. R, Park SN. Photolysis of the organic UV filter, avobenzene, combined with octyl methoxycinnamate by nano-TiO₂ composites. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 2015; 149: 196–203.
47. Klimová Z, Hojzerová J, Beránková M. Skin absorption and human exposure estimation of three widely discussed UV filters in sunscreens - invitro study mimicking real-life consumer habits. *Food Chem. Toxicol.* 2015; 83: 237–2.
48. Lademann J, Otberg N, Richter H, Weigmann H-J, Linde-mann U, Schaefer H, Sterry W. Investigation of follicular penetration of topically applied substances. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2001; 14(1): 17–22.
49. Langford KH, Reid MJ, Fjeld E, Øxnevad S, Thomas KV. Environmental occurrence and risk of organic UV filters and stabilizers in multiple matrices in Norway. *Environ. Int.* 2015; 80: 1–7.
50. Lee A, Kim JY, Heo J, Cho D-H, Kim H-S, An I-S, An S, Bae S. The inhibition of melanogenesis via the PKA and ERK signaling pathways by *Chlamydomonas reinhardtii* extract in B16F10 melanoma cells and artificial human skin equivalents. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2018; 28: 2121–2132.
51. Letsiou S, Kalliampakou K, Gardikis K, Mantecon L, Infante C, Chatzikonstantinou M, Labrou NE, Fletmetakis E. Skin protective effects of Nannochloropsis gaditana extract on H₂O₂-stressed human dermal fibroblasts. *Front. Mar. Sci.* 2017; 4: 221.
52. Li AJ, Xue J, Lin S, Al-Malki AL, Al-Ghamdi MA, Kumosani TA, Kannan K. Urinary concentrations of environmental phenols and their association with type 2 diabetes in a population in Jeddah, Saudi Arabia. *Environ. Res.* 2018b; 166: 544–552.
53. Li SX, Bian MF, Wu XF, Peng F, Ma MG. Preparation of organic acid lignin submicrometer particle as a natural broad spectrum photoprotection agent. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019; 132: 836–843.
54. Lindo-Atchati D, Montero P, Rodil R, Quintana JB, Miró M. Modeling dispersal of UV filters in estuaries. *Environ. Sci. Technol.* 2019; 53: 1353–1363.
55. Long J, Xia W, Li J, Zhou Y, Zhao H, Wu C, Liao J, Jiang Y, Li C, Li Y, Li X, Sun X, Huang S, Cai Z, Xu S. Maternal urinary benzophenones and infant birth size: identifying critical windows of exposure. *Chemosphere* 2019; 219: 655–661.
56. Lorigo M, Mariana M, Cairrao E. Photoprotection of Ultraviolet-B filters: Updated review of endocrine disrupting properties. *Steroids* 2018; 131: 46–58.
57. Matta MK, Florian J, Zusterzeel R, Pilli NR, Patel V, Volpe DA, Yang Y, Oh L, Bashaw E, Zineh I, Sanabria C, Kemp S, Godfrey A, Adah S, Coelho S, Wang J, Furlong LA, Ganley C, Michele T, Strauss DG. Effect of sunscreen application on plasma concentration of sunscreen active ingredients: a randomized clinical trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2020; 323: 256–267.
58. McDaniel D, Farris P, Valacchi G. Atmospheric skin aging—Contributors and inhibitors. *J Cosmet Dermatol.* 2018; 17:124–137.
59. Menzel F, Reinert T, Vogt J, Butz Y. Investigations of percutaneous uptake of ultrafine TiO₂ particles at the high energy ion nanoprobe LIPSION. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B.* 2004; 219: 82–86.
60. Mitchelmore CL, He K, Gonsior M, Hain E, Heyes A, Clark C, Younger R, Schmitt-Kopplin P, Feerick A, Conway A, Blaney L. Occurrence and distribution of UV filters and other anthropogenic contaminants in coastal surface water, sediment, and coral tissue from Hawaii. *Sci Total Environ.* 2019; 670:398–410.
61. Mohania D, Chandel S, Kumar P, Verma V, Digvijay K, Tripathi D, Choudhury K, Mitten SK, Shah D. Ultraviolet Radiations: Skin Defense-Damage Mechanism. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2017; 996:71–87.
62. Pallela, R. Antioxidants from Marine Organisms and Skin Care. In *Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants*; Springer-Verlag: Berlin, Germany. 2012; 3771–3783.
63. Petruk G, Del Giudice R, Rigano MM, Monti DM. Antioxidants from Plants Protect against Skin Photoaging. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2018; 2:1454–936.
64. Petruk G, Di Lorenzo F, Imbimbo P, et al. Protective effect of *Opuntia ficus-indica* L. cladodes against UVA-induced oxidative stress in normal human keratinocytes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2017b; 27 (24): 5485–5489.
65. Petruk G, Illiano A, Del Giudice R. Malvidin and cyaniding derivatives from açai fruit (*Euterpe oleracea* Mart.) counteract UV-A-induced oxidative stress in immortalized fibroblasts. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology.* 2017a; 172: 42–51.
66. Philippat C, Heude B, Botton J, Alfaidy N, Calafat AM, Slama R, Annesi-Maesano I, Bernard J, Botton J, Charles MA, Dargent-Molina P, De Lauzon-Guillan B, Ducimetière P, De Agostini M, Foliguet B, Forhan A, Fritel X, Germa A, Goia V, Hankard R, Heude B, Kaminski M, Larroque B, Lelong N, Lepeule J, Pierre F, Marchand L, Nabet C, Slama R, Sauerel-Cubizolles MJ, Schweitzer M, Thiebaugeorge O. Prenatal exposure to select phthalates and phenols and associations with fetal and placental weight among male births in the EDEN Cohort (France). *Environ. Health Perspect.* 2019; 127: 1–8.
67. Pollack AZ, Buck Louis GM, Chen Z, Sun L, Trabert B, Guo Y, Kannan K. Bisphenol A, benzophenone-type ultraviolet filters, and phthalates in relation to uterine leiomyoma. *Environ.*

- Res. 2015; 137: 101–107.
68. Pollack AZ, Mumford SL, Krall JR, Carmichael AE, Sjaarda LA, Perkins NJ, Kannan K, Schisterman EF. Exposure to bisphenol A, chlorophenols, benzophenones, and parabens in relation to reproductive hormones in healthy women: a chemical mixture approach. *Environ. Int.* 2018; 120: 137–144.
69. Robert C, Bonnet M, Marques S, Numa M, Doucet O. Low to moderate doses of infrared A irradiation impair extracellular matrix homeostasis of the skin and contribute to skin photodamage. *Skin Pharmacol Physiol.* 2015; 28:196–204.
70. Rodil R, Villaverde-de-Sáa E, Cobas J, Quintana JB, Cela R, Carro N. Legacy and emerging pollutants in marine bivalves from the Galician coast (NWSpain). *Environ. Int.* 2019; 129: 364–375.
71. Safafar H, Van Wagenen J, Moller P, Jacobsen C. Carotenoids, phenolic compounds and tocopherols contribute to the antioxidative properties of some microalgae species grown on industrial wastewater. *Marine Drugs* 2015; 13: 7339–7356.
72. Sathasivam R, Ki J-S. A review of the biological activities of microalgal carotenoids and their potential use in healthcare and cosmetic industries. *Marine Drugs.* 2018; 16 (1): 26.
73. Sayre R M, Dowdy JC, Gerwig AJ, ShieldsWJ, Lloyd RV. Unexpected photolysis of the sunscreen octinoxate in the presence of the sunscreen avobenzene. *Photochem. Photobiol.* 2005; 81: 452–456.
74. Schneider SL, Lim HW. A review of inorganic UV filters zinc oxide and titanium dioxide. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2019b;35(6):442–6.
75. Schneider SL, Lim HW. Review of environmental effects of oxybenzone and other sunscreen active ingredients. *J Am Acad Dermatol.* 2019a; 80(1):266–71.
76. Scinicariello F, Buser MC. Serum testosterone concentrations and urinary bisphenol A, benzophenone-3, triclosan, and paraben levels in male and female children and adolescents: NHANES 2011-2012. *Environ. Health Perspect.* 2016; 124:1898–1904.
77. Sharma A, Bányiová K, Vrana B, Justan I, Čupr P. Investigation of cis-trans isomer dependent dermatotoxicokinetics of UV filter ethylhexyl methoxycinnamate through stratum corneum in vivo. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2017; 24: 25061–25070.
78. Smijs TG, Pavel S. Titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens: Focus on their safety and effectiveness. *Nanotechnol. Sci. Appl.* 2011; 4: 95–112.
79. Smith C. Natural antioxidants in prevention of accelerated ageing: a departure from conventional paradigms required. *Journal of Physiology and Biochemistry.* 2018; 74(4): 549–558.
80. Solano, F. Photoprotection and Skin Pigmentation: Melanin-Related Molecules and Some Other New Agents Obtained from Natural Sources. *Molecules* 2020, 25, 1537.
81. Sondenheimer K, Krutmann J. Novel Means for Photoprotection. *Frontiers in Medicine.* 2018; 5:162.
82. Sripada L, Singh K, Lipatova AV, Singh A, Prajapati P, Tomar D, Bhatelia K, Roy M, Singh R, Godbole MM, Chumakov PM, Singh R. Hsa-miR-4485 regulates mitochondrial functions and inhibits the tumorigenicity of breast cancer cells. *J. Mol. Med.* 2017; 95: 641–651.
83. Tovar-Sanchez A, Sanchez-Quiles D, Rodríguez-Romero A. Massive coastal tourism influx to the Mediterranean Sea: the environmental risk of sunscreens. *Sci Total Environ.* 2019; 656:316–21.
84. Valacchi G, Pecorelli A, Belmonte G, Pambianchi E, Cervellati F, Lynch S, Krol Y, Oresajo C. Protective effects of topical vitamin C compounds mixtures against ozone induced damage in human skin. *J Invest Dermatol.* 2017; 137:1373–1375.
85. Wang SQ, Stanfield, JW, Osterwalder, U. In vitro assessments of UVA protection by popular sunscreens available in the United States. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 59: 934–942.
86. Ward JB, Casagrande SS, Cowie CC. Urinary phenols and parabens and diabetes among US adults, NHANES 2005–2014. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2020; 30: 768–776.
87. Wei MX, Weiyao C, Zhao LJ, Hong Y-L, Nishiyama Y, Miyoshi T, Shawkey MD, Dhinojwala A. Elucidation of the hierarchical structure of natural eumelanins. *J. R. Soc. Interface.* 2018; 15.
88. Wong SS, Ainger SA, Leonard JH, Sturm RA. MC1R variant allele effects on UVR-induced phosphorylation of p38, p53, and DDB2 repair protein responses in melanocytic cells in culture. *J Invest Dermatol.* 2012; 132:1452–1461.
89. Xin, X, Han X, He L, Cheng J, Zhong F, Sun J, Tang Z. Organic ultravioletabsorbing materials in street dust from Hefei, China: concentrations, profiles, and human health risks. *Process. Saf. Environ. Prot.* 2020; 135: 228–235.
90. Xue J, Liu W, Kannan K. Bisphenols, benzophenones, and bisphenol A diglycidyl ethers in textiles and infant clothing. *Environ. Sci. Technol.* 2017; 51: 5279–5286.
91. Yang H, Lu G, Yan Z, Liu J, Dong H, Bao X, Zhang X, Sun Y. Residues, bioaccumulation, and trophic transfer of pharmaceuticals and personal care products in highly urbanized rivers affected by water diversion. *J. Hazard. Mater.* 2020; 391: 122245.
92. Zanella L, Alam MA. Extracts and Bioactives from Microalgae (*Sensu Stricto*): Opportunities and Challenges for a New Generation of Cosmetics. In *Microalgae Biotechnology for Food, Health and High Value Products*. Alam, M., Xu, J.L., Wang, Z., Eds. Springer: Singapore. 2020; 295–349.

Immunotherapy: the role of monoclonal antibodies in COVID-19

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

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

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

✉wsantos@id.uff.br

Resumen

COVID-19 es una gran amenaza sanitaria para la población mundial, aunque las vacunas ya están disponibles en forma de uso de emergencia. El riesgo para la vida está relacionado con la demora en alcanzar una amplia cobertura de vacunación y con la patogenicidad agresiva en los casos más graves de infección por SARS-CoV-2 que aún se están extendiendo por todo el mundo. Se ha demostrado que los anticuerpos monoclonales (mAb) son un enfoque farmacológico extremadamente atractivo para el tratamiento de pacientes que corren el riesgo de desarrollar consecuencias graves de COVID-19. Los resultados de los ensayos clínicos han mostrado una reducción del daño pulmonar, una disminución de la viremia y del riesgo de hospitalización, lo que llevó a agencias reguladoras como FDA, EMA y ANVISA a aprobar su uso de emergencia en casos específicos.

Palabras clave

COVID-19, anticuerpos monoclonales, SARS-COV-2.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

COVID-19 is a great threat to the world health population, despite vaccines are already available in emergency use way. The risk to lives is connected to the delay in reaching an extensive vaccination coverage and to the aggressive pathogenicity for the most serious cases of the SARS-CoV-2 infection that are still growing worldwide. Monoclonal antibodies (mAb) have been proved to be an extremely attractive pharmacological approach to the treatment for patients that are in the risk to develop severe consequences of COVID-19. The results of clinical trials have shown a reduction in pulmonary damage, a decrease in viremia and the risk of hospitalization, which led regulatory agencies such as FDA, EMA and ANVISA to approve its emergency use in specific cases.

Key words

COVID-19, monoclonal antibodies, SARS-COV-2.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

PRESENTACIÓN

The high mortality linked to COVID-19 is associated with the immunological event called cytokine storm. The excess of cytokines and chemokines produced in the framework of lethal SARS-Cov-2 infection mainly involves antigen-presenting cells (APCs), especially macrophages, and T cells. Early in the pandemic, the possibility of successful use of mAbs in the treatment of COVID-19 was observed.

INTRODUCTION

In December 2019, the World Health Organization (WHO) was notified of an outbreak of pneumonia that arose in the city of Wuhan, in Hubei province, China, with an aetiology that was not identified. Bioinformatic studies showed that the aetiological agent had typical characteristics of coronaviruses and researchers obtained the complete genome sequences of five patients infected with the virus (Zhou et al., 2020). It was found that the gene sequences shared 79.5% identity with the complete SARS-CoV sequence, which was, thus, the advent of the SARS-CoV-2 name for the new Wuhan beta-coronavirus (Zhou et al., 2020). Subsequently, the authors compared the complete genomic sequence of SARS-CoV-2 to that of other beta-coronaviruses from available genomes, and the results indicated a 96% proximity of SARS-CoV-2 with the bat SARS coronavirus strain of Bat-CoV RaTG13, suggesting that it evolved naturally from the bat beta-coronavirus. In addition, the natural emergence of SARS-CoV-2 variants in South Africa, United Kingdom and elsewhere that have improved capability, viral interaction with the cell receptor, and transmissibility have supported the hypothesis that the receptor-binding domain (RBD) of the virus at the beginning of the outbreak was suboptimal for interaction with ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2), and therefore, the virus has been rapidly adapting to humans while increasing its virulence (Plante et al., 2021; Galloway et al., 2021).

Since the beginning, we faced a devastating scenario: high death rate, the inefficiency of known therapies, and reinfections generated by the incapacity of the affected individuals to produce memory antibodies. The difficulties of the moment led the topic of drug repositioning to gain notoriety. In the first months of the outbreak, the website ClinicalTrials.gov had approximately 24 studies involving more than 20 drugs, such as human immunoglobulin, interferons, arbidol, remdesivir, favipiravir, lopinavir, ritonavir, oseltamivir, methylprednisolone, and bevacizumab, among others

(Rosa and Santos 2020). As for other lethal diseases, such as SARS-CoV-1, MERS-CoV, and Ebola, passive immunotherapy showed suitable results, and prior high titer convalescent plasma was used for the treatment of COVID-19, even before being recommended by the Food and Drug Administration (FDA). Nevertheless, the results from the randomised study by Libster et al. (2021) demonstrated the benefits of administering convalescent plasma to elderly patients, although they were limited to the early stages of the disease and non-severe patients. Hence, passive immunotherapy employing monoclonal antibodies (mAbs) might replace convalescent plasma, besides being more specific, precise, and safe.

Early in the pandemic, the possibility of successful use of mAbs in the treatment of COVID-19 was observed. Some were isolated from the blood of individuals infected with SARS-CoV-2 (Ju et al. 2020) and other anti-SARS-CoV-1 due to the structural proximity of the spike proteins of both (77.50%) (Wang et al. 2020). Cytokine storm, an immunological event observed in complicated COVID-19, also proves to be an extremely attractive target for mAbs (Fajgenbaum and June 2020).

To better comprehend the targets of mAbs, we will conduct a discussion about the virus and its mechanism of infection and pathogenesis.

SARS-CoV-2: EMERGENCE AND ELUCIDATION OF THE VIRAL STRUCTURE

SARS-CoV-2 has four main structural proteins: protein S (spike), protein M (membrane), protein N (nucleocapsid) and protein E (envelope). Proteins S, M and E are incorporated into the viral envelope and only protein N interacts with the viral RNA, forming the nucleocapsid inside the viral particle (Figure 1). The spike protein, when glycosylated, forms homotrimeric structures on the viral surface and mediates the interaction of the particle with the receptor present on the host cell membrane through the RBD S1. Proteins M

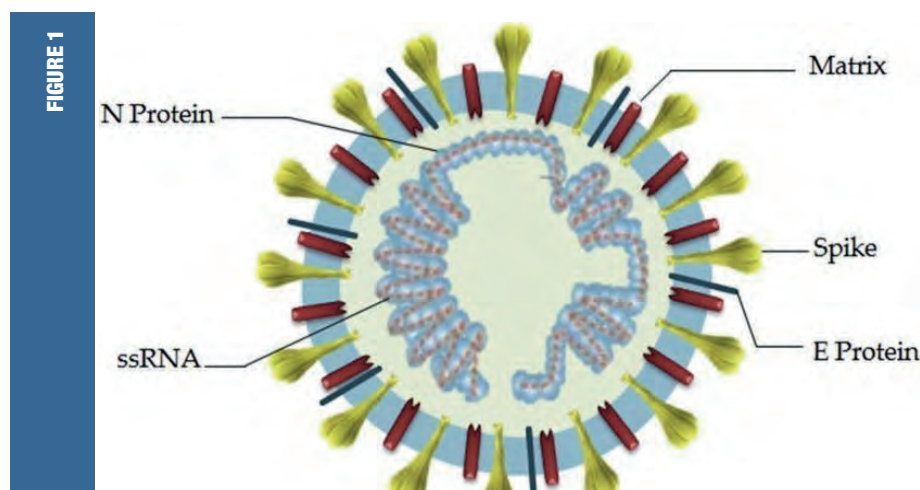


Figure 1. Schematic of the structure of the SARS-CoV-2 virus(10). Extracted from Astuti and Ysrafil (2020)⁽¹⁰⁾

and E are critically important in coordinating the assembly of the virus and mature envelopes. Protein N binds to viral RNA and is involved in the transcription and replication of genetic material and the packaging of the genome that makes up the virion.

SARS-CoV-2: PATHOGENIC MECHANISM

Wrapp et al., (2020) performed a study in which they compared the binding affinity of SARS-CoV-2 and SARS-CoV-1 to ACE2 and found that the RBD of the spike protein of SARS-CoV-2 is approximately 10–20 times more avid to interact with the host receptor than the spike protein of SARS-CoV-1, which may be relat-

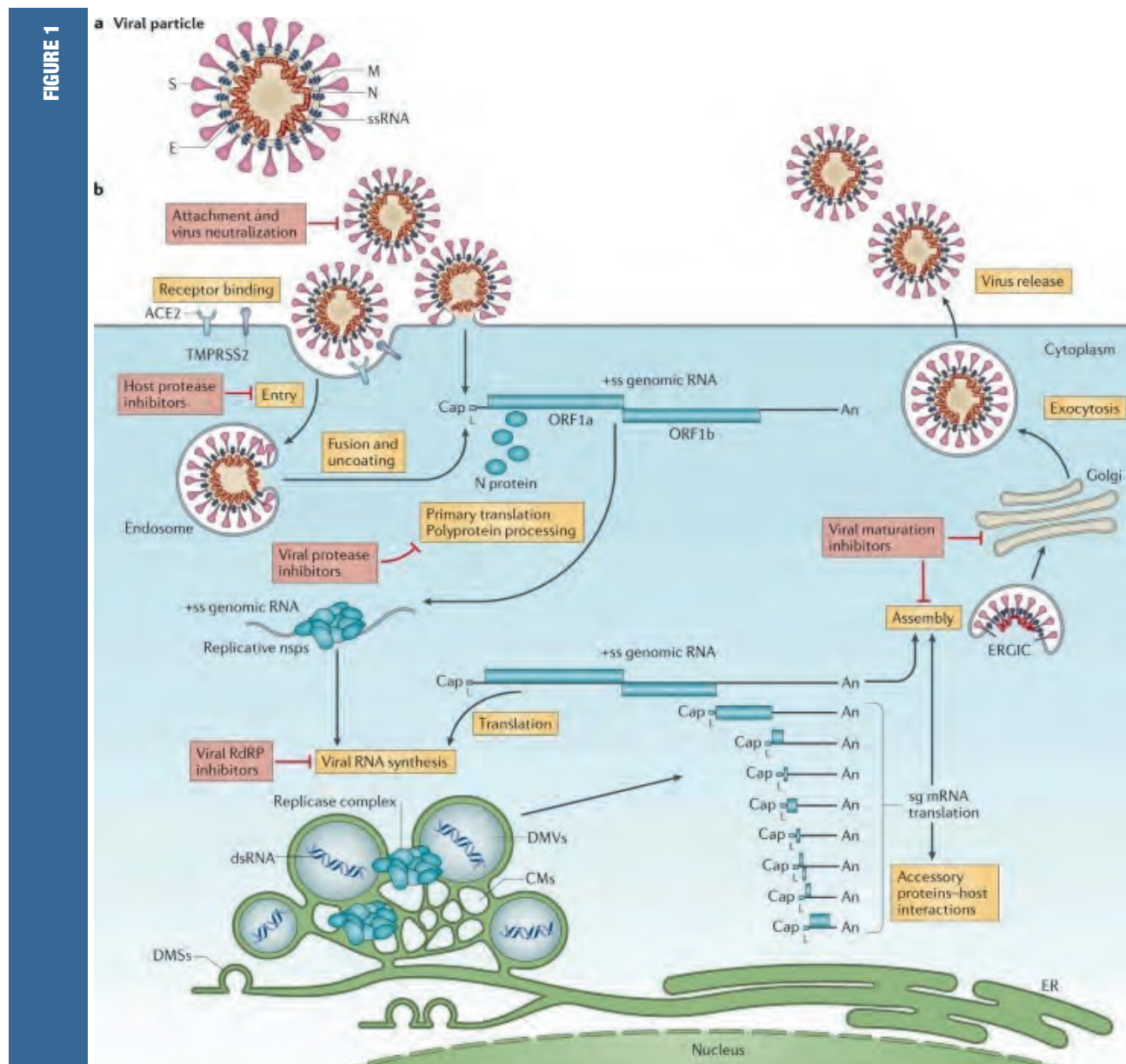


Figure 2. SARS-CoV-2 Cycle⁽¹³⁾

a. SARS-CoV-2 consists of structural proteins, namely spike (S), envelope (E), membrane (M), nucleocapsid (N). The positive-sense single-stranded RNA genome (+ssRNA) is encapsulated by N, while M and E ensure its incorporation into the viral particle during the assembly process. S trimers project from the host-derived viral envelope and provide specificity for host cell receptors.

b. Coronavirus particles bind to cell attachment factors and specific S interactions with the cell receptor (such as angiotensin-2 converting enzyme (ACE2)), together with host factors (such as cell surface serine protease TMPRSS2), promote viral uptake and fusion with the cell or endosomal membrane. After entry, release and uncoating of viral RNA, it is subjected to immediate translation of two large open reading frames, ORF1a and ORF1b. The resulting pp1a and pp1ab polyproteins are co-translated and post-translated into individual non-structural proteins (nsps) that form the viral replication and transcription complex. According to nsps (non-structural proteins) expression, the biogenesis of viral replication organelles consisting of characteristic perinuclear double-membrane vesicles (DMVs), convoluted membranes (CMs) and small open double-membrane beads (DMSs) create a protective microenvironment for the replication of viral genomic RNA and transcription of subgenomic mRNAs (sg mRNAs) comprising the characteristic nested set of coronavirus mRNAs. The translated structural proteins translocate to the membranes of the endoplasmic reticulum (ER) and transit through the ER-Golgi intermediate compartment (ERGIC), where interaction with the newly produced N-encapsulated genomic RNA results in budding in the lumen of the vesicular secretory compartments. Finally, virions are secreted from the infected cell by exocytosis. Key steps inhibited by compounds being validated that represent attractive antiviral targets are highlighted in red.

Extracted from V'Kovski et al. (2021)⁽¹³⁾

ed to greater infectivity and dissemination of SARS-CoV-2. After binding to ACE2, viral RNA is released into the cytoplasm and begins to use the cellular machinery to its own benefit. Once sufficient amounts of structural and genome proteins are reached, virions are formed that will be stored in vesicles and subsequently released by membrane fusion. Both viral assembly and its subsequent release are caused by a series of interactions that occur in the intermediate compartment of the endoplasmic reticulum and Golgi complex (ERGIC) (Sevajol et al., 2014) (Figure 2).

It is important to note that patients infected with SARS-CoV-2 have higher plasma levels of cytokines, such as interleukin 2 (IL-2), interleukin-7 (IL-7), and tumour necrosis factor alpha (TNF- α). In addition, in individuals who are in critical conditions, the reduction of T lymphocytes and the number of CD4+ and CD8+ T cells in the peripheral blood, which remain hyperactivated, is marked characteristic. All these observations lead to a belief that SARS-CoV-2 infection overactivates the host's immune system by interacting with toll-like receptors (TLR) present on the surface of dendritic cells and macrophages (antigen-presenting), thus resulting in the event of a storm of cytokines, which tends to potentiate the infection of host cells and aggravate the clinical picture of those

affected by the virus (Zhu et al., 2020). Inhibition of the mTOR (mammalian target of rapamycin) pathway by the immunosuppressant rapamycin may be useful in controlling the overproduction of macrophages at the lung level and of circulating inflammatory cytokines (Teixeira and Santos 2020).

SPIKE PROTEIN: MAIN VIRAL TARGET OF MONOCLONAL ANTIBODIES

As previously mentioned, the spike protein is responsible for mediating the interaction of the virus with the cell receptor. The spike protein is classified as a transmembrane glycoprotein capable of forming homotrimers that project from the viral surface to interact with ACE2. Because it is critical for cellular infection, glycoprotein S is an extremely attractive target for potential drugs. Structurally, protein S is composed of two functional subunits: S1 and S2. The S1 subunit consists of the N-terminal domain (NTD) and RBD; its specific function is to bind to the receptor present in the host cell. The S2 subunit has a series of components responsible for the fusion of viral and host cell membranes, namely: fusion peptide (FP), heptad 1 repeat region (HR1), central helix (CH), connection domain (CD), heptad 2 repeat region (HR2),

FIGURE 3

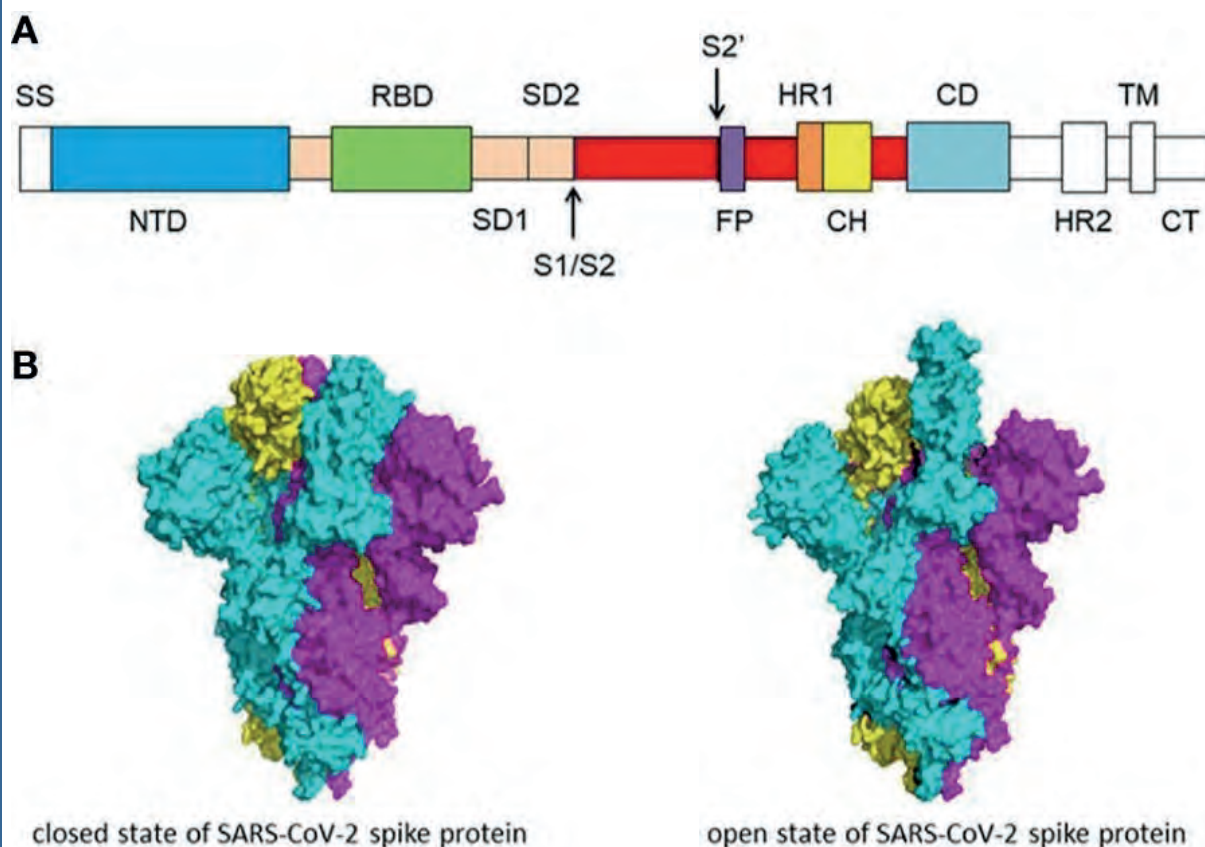


Figure 3. Spike protein⁽¹⁶⁾

a. Schematic of the primary structure of the SARS-CoV-2 peak protein. Different domains are shown in different colours. SS, single string; NTD, N-terminal domain; RBD, receptor-binding domain; SD1, subdomain 1; SD2, subdomain 2; S1/S2, S1/S2 protease cleavage site; S2', S2' protease cleavage site; FP, fusion peptide; HR1, heptad 1 repeat region; CH, central helix; CD, connector domain; HR2, heptad 2 repeat region; TM, transmembrane domain; CT, cytoplasmic tail. The protease cleavage site is indicated by arrows.

b. Cryo-EM structure of the SARS-CoV-2 Spike protein. The closed state (PDB: 6VXX) of the SARS-CoV-2 S glycoprotein on the left and the open state (PDB: 6VYB) of the SARS-CoV-2 S glycoprotein on the right.

Extracted from Wang et al.(2020)⁽¹⁶⁾

transmembrane domain (TM) and cytoplasmic tail (CT). The point at which the cleavage between the S1 and S2 subunits occurs is called the S1/S2 cleavage point. It is common to all coronaviruses that host proteases cleave the spike protein to activate domains that are critical for viral membrane fusion with the cell membrane through irreversible conformational changes. Protein S occurs in two forms, in the open and closed states. When present in the closed state, the three recognition motifs do not project to the protein interface. In the open state, the RBD presents itself in "upward" conformation, which is necessary for the fusion of the virus with the host cell, thus allowing the entry of viral material into the intracellular environment (Walls et al., 2020).

CYTOKINE STORM

The high mortality linked to COVID-19 is associated with the immunological event called cytokine storm, defined by Cron and Behrens (2019) as a self-amplifying cascade of activation of cytokine production due to the host's deregulated immune response to different antigens. Tisoncik et al. (2012) described the cytokine storm as a systemic inflammatory response associated with a wide variety of infectious and non-infectious diseases that have been the consequence of ineffective therapeutic intervention attempts. Indeed, they have pointed out the main inflammatory cytokines involved in the cytokine storm process (Table 1):

Interferons

Interferons (IFNs) represent a family of cytokines that play a central role in the innate immunity to viral infections and microbial pathogens. They are classified into three main types (I, II and III) according to their specificity, regarding their receptors. The interaction with the receptor initiates signalling cascades that result in the activation of transcription factors and the induction of genes stimulated by IFNs, that is, genes that encode proteins with antiviral, antiproliferative or immunomodulatory activities. For all these properties, often in combination with other drugs, IFNs are used in the treatment of viral diseases (such as hepatitis C and B), in certain types of leukaemia and lymphomas, and also in the treatment of multiple sclerosis (Borden et al., 2007).

Interleukins

Interleukins (ILs) are a family of cytokines that regulate the immune system that acts mainly in the differentiation and activation of immune cells. They can be classified as pro- or anti-inflammatory and induce a wide variety of responses. The acute phase of the

response to infections is the result of a wide range of local effects and systemic changes that contribute to generally pro-inflammatory changes, such as the increased production of specific cytokines. For instance, they might be linked to viral clearance or increased system activation complement. IL-1 α and IL-1 β are pro-inflammatory cytokines that mediate the host's response to infection through direct and indirect mechanisms. Among their biological functions, these cytokines increase acute phase signalling, immune cell trafficking to the primary infection site, epithelial cell activation, and secondary cytokine production (Brocker et al., 2010).

Chemokines

Representing the largest family of cytokines, chemokines are small proteins that are classified into four types (CXC, CC, C and CX3C) according to the positioning of their first and second cysteine residues. Chemokines are chemoattractant compounds that control the migration of cells, especially those belonging to the immune system. They contribute to several processes, such as embryogenesis, development and functioning of the innate and adaptive immune system and cancer metastasis. Most chemokines are considered pro-inflammatory and are released by cell varieties responsive to viral infections, their release resulting in the highly selective recruitment of immune system cells - neutrophils, monocytes/macrophages and lymphocytes - to the site of infection (Comerford and McColl, 2011).

Colony Stimulating Factors

Colony stimulating factors (CSFs) are divided into three types: granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), macrophage colony stimulating factor (M-CSF) and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF). CSFs are responsible for stimulating the proliferation and differentiation of haematopoietic progenitor cells. They are also associated with inflammation due to evidence that these factors may increase the number of cytokine-producing macrophages at the site of inflammation, possibly amplifying the signalling cascades that perpetuate inflammatory reactions (Hamilton, 2008).

Tumour Necrosis Factor

Considered by many to be the best known and most studied among pro-inflammatory cytokines, TNF is considered a central molecule in acute viral diseases, such as those caused by the dengue, Ebola and influenza viruses (Aggarwal 2003). It also plays a prominent role in cytokine storms (Aggarwal 2003). TNF is expressed by a variety of immune system cells and its primary receptor, TNFR1, seems to be expressed by

Table 1. Main types and actions of cytokines⁽¹⁸⁾

Type	Actions
Interferons	Regulation of innate immunity, activation of antiviral properties, antiproliferative effects
Interleukins	Leukocyte growth and differentiation; many are pro-inflammatory
Chemokines	Chemotaxis control, leukocyte recruitment; many are pro-inflammatory
Colony Stimulating Factors	Stimulation of proliferation and differentiation of hematopoietic progenitor cells
Tumour Necrosis Factor	Pro-inflammatory activates cytotoxic T lymphocytes

Extracted from Tisoncik et al.(2012)⁽¹⁸⁾

all types of cells, ensuring widespread effects on its actions. Excessive TNF synthesis is associated with many chronic inflammatory and autoimmune diseases (Aggarwal 2003); therefore, TNF inhibitors have been approved for the treatment of diseases such as psoriasis and rheumatoid arthritis (Kopf et al., 2010). However, the use of TNF inhibitors does not affect the treatment of sepsis, possibly due to the early release and short half-life of the cytokine (Clark 2007).

While the general concept of excessive and/or uncontrolled release of pro-inflammatory cytokines is well known, a real definition of what constitutes a cytokine storm is missing. In addition, there is no complete understanding of the molecular events that trigger the cytokine storm, or the actual contribution to the magnification of the pathogenesis of COVID-19 or other diseases, nor has a possible therapeutic strategy that might be used to prevent or overcome it once it has already started been established.

COVID-19 patients admitted to the intensive care unit (ICU), when compared to patients in less severe condition (who do not require ICU), have high counts of leukocytes and neutrophils, high levels of procalcitonin, C-reactive protein and other inflammatory indices (Tang et al., 2020). Huang et al. (2020) demonstrated that critically ill patients had higher concentrations of pro-inflammatory interleukins, especially interleukin 6 (IL-6), than patients with moderate COVID-19. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) tested by transcriptome sequencing revealed an excessive release of chemokines due to SARS-CoV-2 infection. Molecules, such as CXCL10 and CCL2, can activate apoptosis and the P53 signalling pathway in lymphocytes (Xiong et al., 2020). Huang et al. (2020) examined several types of cytokines and found that the most severe patients had higher levels of G-CSF, GM-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1a, MIP-1b, RANTES and IL-8. Pathological analysis of the post-mortem examination of lungs of fatal victims of the disease demonstrated the existence of the acute respiratory

distress syndrome (ARDS) and T cell hyperactivation, a phenomenon that is due to the increase of the number of helper T cells (Th) and high toxicity of CD8+ T cells (Xu et al., 2020). The innate and adaptive responses activated by the infection caused by SARS-CoV-2 can lead to uncontrolled immune responses that can culminate in the cytokine storm. This can lead to apoptosis of the epithelial and endothelial cells, in addition to vascular leakage, thus resulting in ARDS and other equally serious syndromes that can lead to the death of the affected patients. Therefore, a high level of inflammatory cytokines indicates a poor prognosis associated with COVID-19 disease (Cao 2020).

The excess of cytokines and chemokines produced in the framework of lethal coronavirus infection mainly involves antigen-presenting cells (APCs), especially macrophages, and T cells. SARS-CoV-2, especially in critically ill patients, causes decreased lymphocyte count and hyperactivation and increased C-reactive protein (CRP) and TNF- α . This leads us to a dichotomy regarding the formation of critical thinking: cytokines secreted by the immune system aim to eliminate the viral infection and their deficiency can lead to physiological damage; however, their excessive secretion can lead to severe conditions that can progress to death. Therefore, identifying the threshold at which the lack of control occurs and modulating the action of these substances would represent a pronounced advance. The physiopathological characteristics of COVID-19 include lungs infiltrated with excess CCR6+ Th17 cells and high cytotoxicity of CD8+ T cells, which does not mean that these cells are exercising their normal function. The distinctiveness of the cytokine storm caused by COVID-19 is the increased secretion of cytokines related to T helper 2 cells (Th2), namely IL-4 and IL-10, which are known to suppress inflammation (by inhibiting the synthesis of other cytokines and Th1-mediated response). The virus can also lead to exhaustion of cytotoxic lymphocytes, especially those concerning NK

and CD8+ T cells, which manifests as positively regulated exhaustion markers (e.g., NKG2) that return to normal rates in recovered or convalescent patients (Tang et al., 2020). The aforementioned results corroborate the development of lymphopenia (absolute lymphocyte count [ALC] $< 1.0 \times 10^9/L$, which can be explained by an inadequate immune response to the virus) in critically ill patients. A study carried out of the peripheral blood of affected individuals revealed that non-structural proteins (nsp 9 and nsp10) of SARS-CoV-2 direct the NF- κ B (NKR) factor to the production of IL-6 and IL-8, which leads to an increase in neutrophil recruitment and induction of an uncontrollable inflammatory response as the disease worsens (Li et al. 2021). Figure 4 illustrates a summary diagram addressing the mechanism of pathogenesis and immune response to SARS-CoV-2.

Cytokine storms in severe pulmonary infections are characterised by local inflammation that spreads to the systemic circulation, potentially producing systemic sepsis, characterised by persistent hypotension, hyper- or hypothermia, leukocytosis or leukopenia, and often, thrombocytopenia. Another abnormality observed in SARS-CoV-2 infections is related to blood clotting in some patients, which led to the emergence of the term COVID-19-associated coagulopathy (CAC), in which elevated circulating levels of prothrombin, fibrinogen and D-dimer, in addition to elevated pro-inflammatory markers such as CRP and IL-6, are used as CAC markers. This might explain, for instance, the high morbidity rate in patients with diabetes for the high risk of emergence of inflammatory events (Johnson et al., 2021).

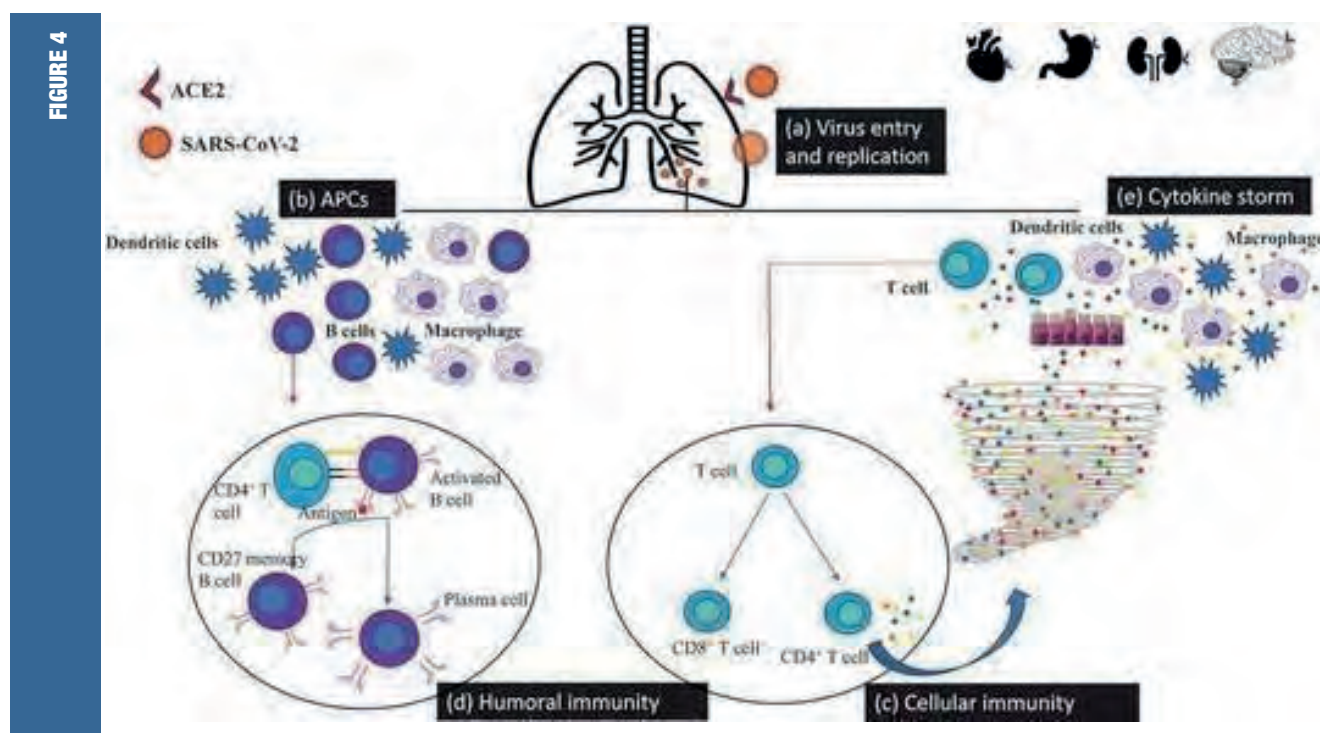


Figure 4. Simplified representation of the pathogenic phases of COVID-19 ⁽³¹⁾

- SARS-CoV-2 can cross the mucosa of the nasal epithelium and lungs, binding to the ACE2 receptor and replicating soon after entry.
- Virus entry and replication attract antigen-presenting cells, such as macrophages, B lymphocytes, and dendritic cells, which process and present viral antigens to T cells to trigger cellular immunity. Phagocytes, antigen-specific cytotoxic T cells (CD8+) and helper T cells (CD4+) interact to produce a flow of cytokines (cytokine storm).
- Helper T cells (CD4+) and naive B cells interact and process specific antigens of SARS-CoV-2 to produce specific content for the specific (adaptive) response.
- Simultaneously, large-scale replication of SARS-CoV-2 in the lungs leads to infiltration of immune cells, causing an increase in the level of cytokines in the area of infection. This pathologically manifests itself through vasodilation and increased capillary permeability, causing a phenomenon called cytokine storm. Vital organs, such as the heart, kidney and brain, also express ACE2 receptors at appropriate levels, therefore, they may change with the manifestation of the disease in patients infected with SARS-CoV-2.

Extracted from Johnson et al. (2021)⁽³¹⁾

MONOCLONAL ANTIBODIES: CURRENT PERSPECTIVES

After a simple search on the website of the National Institutes of Health (NIH)⁽³²⁾ with the filters “COVID-19” and “monoclonal antibody”, we obtained a result of 100 clinical studies involving mAbs for the treatment of COVID-19 in progress in the world, with some of these mAbs with approval for emergency use by some regulatory agencies. Although there are some vaccines approved for emergency use, it is known that efforts to define effective and affordable antiviral drugs, as well as support therapies for complications of COVID-19, should not be ruled out, given the delay in production, availability and application of vaccines on the world stage. In addition, we must consider that vaccination is a collective measure that, if it does not reach the entire population, it loses its effectiveness. Another important aspect is that cases of infections may arise even in immunised people and we must have effective therapies for these cases.

The previously driven topics had as objectives the habituation with potential therapeutic targets for mAbs, from the viral structure aiming at the spike protein, passing through the infection mechanism to also address the cytokine storm, which is responsible for worsening the condition of many affected.

Figure 5 shows potential therapeutic targets for possible new mAbs aimed at the treatment of COVID-19, showing the so-called antiviral targets (related to viral aspects of the infection) and anti-inflammatory targets (related to the aspects of the host's response to the infection). Humanised mAbs are highly specific to the proposed epitope. They have clinically favourable pharmacokinetic properties and are, therefore, promising therapeutic tools to deal with pathological and clinical effects, mainly associated with cytokine storms (Johnson et al., 2021). Other important aspects, as addressed by Johnson et al. (2021), is that most patients were able to obtain marked improvements in respiratory function, rapid decrease in fever and successful discharge from a single dose; however, cytokine-oriented mAbs are associated with adverse events that can affect the results of clinical trials mainly in COVID-19 patients in critical condition, especially those with comorbidities (Figure 5).

Below are listed some mAbs that have clinical trials in progress and those that have already been approved for emergency use or are under analysis by the North American (Food and Drug Administration [FDA]), European (European Medicines Agency [EMA]), and Brazilian (Agência Nacional de Vigilância Sanitária [ANVISA]) regulatory agencies.

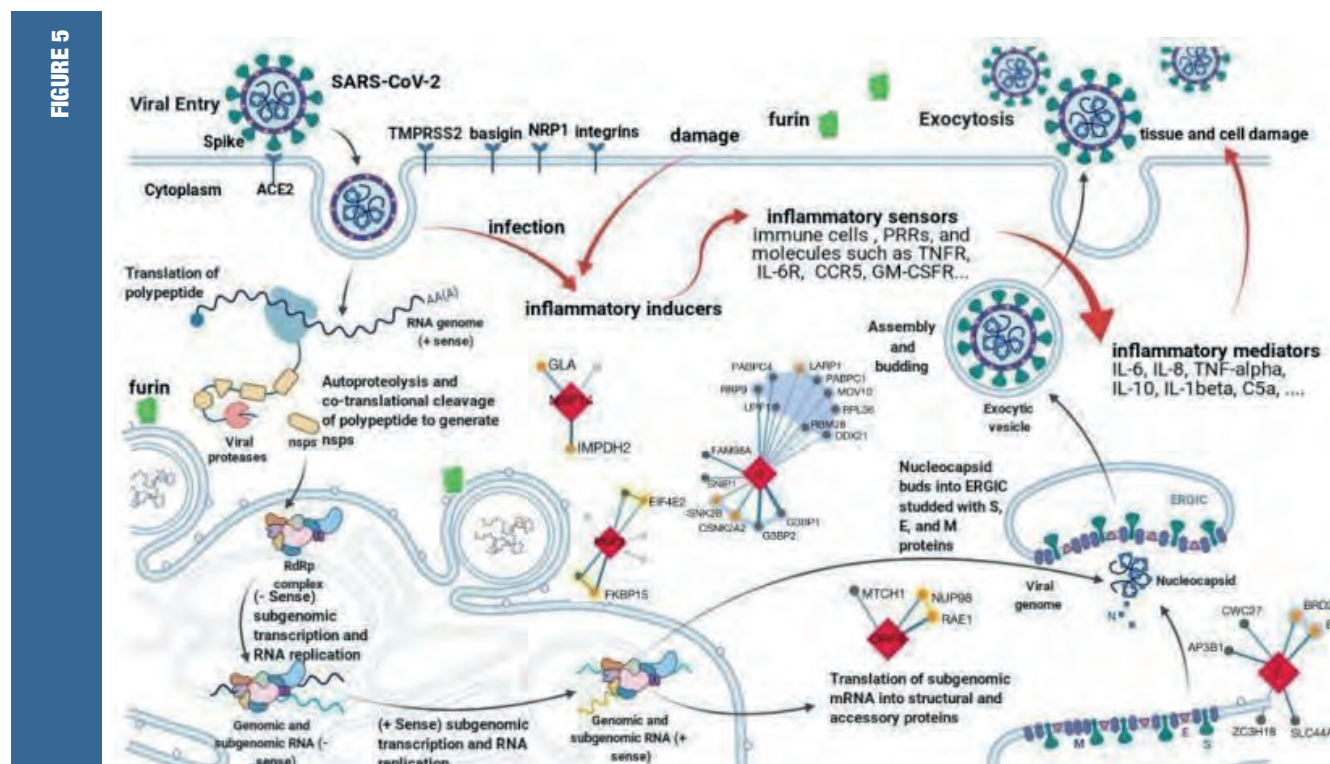


Figure 5. Potential targets for monoclonal antibodies against COVID-19⁽³³⁾
Extracted from Ning et al.⁽³³⁾

Tocilizumab

Tocilizumab (Actemra®) is a recombinant, humanised monoclonal antibody of the IgG1 subtype, which targets the interleukin 6 receptor (IL-6R) and, therefore, has been proposed as a therapeutic possibility in severe cases of COVID-19. This mAb specifically binds to the IL-6R and acts as a competitive inhibitor of IL-6-mediated signalling. Tocilizumab is licensed in the US and UK with some limitations for the treatment of rheumatoid arthritis, active systemic juvenile idiopathic arthritis, among other chronic inflammatory diseases. This monoclonal antibody presents as the cause of the most common adverse events: infections of the upper respiratory tract and hypercholesterolemia (Ruiz et al. 2021).

From a search of the NIH database using the terms “COVID-19” and “Tocilizumab”, 85 clinical trials, ranging from tocilizumab alone evaluated against placebo to the combined use of the mAb with other therapeutic classes or other mAbs, were obtained in response. “A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tocilizumab in Hospitalized Participants With COVID-19 Pneumonia (Evaluating Minority Patients with Actemra®) [EMPACTA]” is one of the most visible clinical trials on the use of tocilizumab in the treatment of COVID-19, featuring the identifier code NCT04372186 in ClinicalTrials.gov website and funded by Genentech, Inc. EMPACTA was registered on the NIH platform on 01 May 2020, and has an estimated completion date of 01 December 2021. This trial, currently in phase 3⁽³⁵⁾, is defined as a randomised, double-blind, placebo-controlled and multicenter study to assess the efficacy and safety of tocilizumab in hospitalised patients with pneumonia caused by COVID-19. Salama et al. (2021) published an update of the EMPACTA trial that drew attention to the information that in patients hospitalised with COVID-19 pneumonia who were not receiving mechanical ventilation, tocilizumab reduced the likelihood of progression to mechanical ventilation or death outcomes but did not improve survival.

Although its use has been explored in several clinical trials and it targets one of the main cytokines involved in aggravation of the disease (IL-6), tocilizumab has not yet shown satisfactory results that would justify authorisation for use by any of the regulatory agencies considered in this study (Johnson et al. al., 2021).

Infliximab

Infliximab (Remicade®) is a chimeric monoclonal antibody that targets TNF- α , with at least seven known biosimilars⁽³⁷⁾. This mAb binds with high affinity to both the soluble and transmembrane forms of TNF- α , but not to lymphotoxin (TNF- β) (Melsheimer et al., 2019). Infliximab has a clear and accurate indication for autoimmune diseases, such as Crohn's disease,

rheumatoid arthritis, ulcerative colitis and psoriatic arthritis. Its use is associated with serious adverse events in patients who have recovered from tuberculosis or with the latent form of the disease, those who live in endemic regions of histoplasmosis and coccidioidomycosis, among other fungal diseases, and those with diabetes mellitus or diseases of the immune system (Johnson et al. al., 2021).

The NIH has five ongoing clinical trials that include infliximab, in regard to the treatment of COVID-19 and its complications (Johnson et al. 2021). Although infliximab has an extremely attractive target, especially in light of the immunological complications reported in severe COVID-19, adverse events ranging from recurrent infections to heart failure, hepatitis B infection and nervous system disorders (e.g., multiple sclerosis) have been reported after treatment. These events may be associated with potentially fatal adverse effects; thus, infliximab is contraindicated in combination with other TNF- α -based immunotherapies, such as anakira, abatacept and tocilizumab (Johnson et al., 2021). All of these limitations affect the use of infliximab as a therapeutic option for critically ill patients with pneumonia, thus reducing the widespread adoption of this mAb as standard care in individuals affected by COVID-19. It is noteworthy that infliximab has not received any authorisation from the FDA, EMA or ANVISA for use in any stage of COVID-19 disease.

Adalimumab

Adalimumab (Humira®), originally developed for the treatment of rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases, has at least six biosimilars⁽³⁹⁾. Adalimumab is the first fully human recombinant IgG1 monoclonal antibody that binds and neutralises soluble and membrane-bound TNF- α to block its interaction with p55 and p75 receptors. It also induces apoptosis in mononuclear cells with TNF- α receptors (Mease 2007). Regarding adverse effects, it appears to be less critical than infliximab. However, there are still reservations about the benefits of adalimumab regarding the treatment of COVID-19 that are linked to its adverse effects, especially when infected patients have comorbidities, such as diabetes mellitus and cardiovascular and liver diseases. However, a quick review of the safety database of adalimumab suggests that dose improvement and other precautions can circumvent the potential adverse events associated with the drug. Some adverse events of adalimumab that have been reported include a rare type of lymphoma of the liver, spleen and bone marrow, as well as heart failure. In addition, this mAb is potentially associated with hypersensitivity reactions, reactivation of hepatitis B virus and adverse neurological and haematological reactions. Another important aspect linked to the metabolism of adalimumab is that it can act as an inducer of cytochrome P450, so it

is likely that the clinical use of this mAb can potentiate the metabolism and adverse effects of other co-administered drugs whose metabolism is dependent on cytochrome P450 (Johnson et al. al., 2021).

According to the NIH database, only one clinical trial is currently in progress evaluating the use of adalimumab in the treatment of COVID-19, "Study of Adalimumab or Placebo in Patients with Mild to Moderate COVID-19 (COMBAAT)"⁽⁴¹⁾, which is sponsored by Ology Bioservices and identified on ClinicalTrials.gov by the code NCT04705844. It was posted on 12 January 2021, last updated on 24 March 2021, and it is estimated to be completed in January 2022. It is a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, interventional study in patients with low to moderate COVID-19, and this study is in phase 3 of testing. No results have been published on ClinicalTrials.gov database to date and adalimumab does not have FDA, EMA, and ANVISA approval for use in the treatment of COVID-19.

Bamlanivimab and etesevimab

Produced by the pharmaceutical company Eli Lilly, bamlanivimab and etesevimab are mAbs that bind to different, but overlapping, sites located in the RBD of the spike protein of SARS-CoV-2, blocking its binding to the human ACE2 receptor. Both are investigational drugs that are not currently approved for any indications. The effectiveness of this combination in reducing the rates of hospitalisation and deaths related to COVID-19 by up to 70% has led agencies such as the FDA, ANVISA and EMA to position themselves in favour of its use in specific cases of the disease (Bamlanivimab and Etesevimab EUA094 Letter of Authorization)⁽⁴²⁾.

On 9 February 2021, the FDA approved emergency use authorisation (EUA094) for intravenous (IV) bamlanivimab 700 mg and IV etesevimab 1400 mg given together for the treatment of mild to moderate COVID-19 in adult and paediatric patients (> 12 years of age, weighing at least 40 kg) with positive direct viral test results for SARS-CoV-2 and who are at high risk of progression to severe COVID-19 and/or hospitalisation. On 25 February 2021, after concluding that the EUA094 revision would be appropriate for the protection of public health and safety, the FDA began re-editing the approval letter in its entirety, incorporating instructional conditions and educational materials. New conditions were also incorporated in the establishment of a process to monitor the effectiveness of bamlanivimab and etesevimab in genomic databases, regarding the emergence of new variants of SARS-CoV-2 and their therapeutic employability (Bamlanivimab and Etesevimab EUA094 Letter of Authorization)⁽⁴²⁾. The release for use of this combination was based on the data of the BLAZE-1 trial⁽⁴⁴⁾ in phase 2, also in progress; both are classified as

randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials.

On 11 March 2021, the EMA began an ongoing review of the use of the antibodies bamlanivimab and etesevimab in combination for the treatment of COVID-19, as well as the use of bamlanivimab alone (EMA/H/A-5 (3)/1502). The results considered for the evaluation belong to the ongoing study BLAZE-1⁽⁴³⁾, which evaluates the potential use of bamlanivimab (monotherapy) in a single administration of 700 mg IV and the combination of bamlanivimab and etesevimab in a single administration of 700 mg and 1400 mg IV, respectively, for the treatment of COVID-19. After considering the analysed data, the EMA established that monotherapy and the combination of mAbs can provide a therapeutic option for the treatment of confirmed COVID-19 in patients aged ≥ 12 years who weigh over 40 kg, do not use supplemental oxygen and are at high risk of progression to severe COVID-19. A continuous review is a regulatory tool that the EMA uses to accelerate the evaluation of promising drugs or vaccines during a public health emergency, in which all data on a drug's efficacy, safety and quality and all necessary documents must be presented at the start of the evaluation in a formal application for marketing authorisation. In the case of an ongoing review, EMA's human medicines committee (CHMP) analyses data as it becomes available from ongoing studies, and as soon as the CHMP decides that there is sufficient data available, the formal request must be submitted by the company, allowing the agency to reach a faster conclusion regarding the regulation of the drug (Salama et al. 2021).

On 13 May 2021, at the Eighth Extraordinary Public Meeting of the Collegiate Board, ANVISA approved the emergency use of the association of the antibodies bamlanivimab and etesevimab for the treatment of COVID-19. The Brazilian agency followed the same indication as the American agency (FDA), that is, the mAbs should be administered together; that is, bamlanivimab monotherapy was not approved⁽⁴⁵⁾.

Casirivimab and imdevimab (REGN-COV2)

Casirivimab (IgG1-kappa) and imdevimab (IgG1-lambda) are recombinant human mAbs that target the RBD of the spike protein of SARS-CoV-2. They bind to non-overlapping epitopes of the RBD; thus, blocking binding to the human ACE2 receptor. These mAbs were developed and produced by Regeneron Pharmaceuticals, Inc. and F. Hoffman-La Roche, Ltd (Roche), are under investigation, and are not currently approved for any indications. Clinical trials that are still in progress are determining the effectiveness of REGN-COV2 in the treatment of COVID-19, which led agencies such as the FDA, ANVISA and EMA to present favourable opinions on its use in specific cases of the disease⁽⁴⁶⁾.

On 21 November 2020, the FDA issued a statement (EUA091) authorising the emergency use of casirivimab and imdevimab, administered together for the treatment of low to moderate COVID-19 in adult and paediatric patients (minimum age of 12 years, weighing at least 40 kg) who tested positive on the direct viral test for SARS-CoV-2 and are at high risk of progressing to severe COVID-19 and/or hospitalisation. On 25 February 2021, after the completion of this EUA review, the FDA revised the letter of authorisation in its entirety, incorporating new conditions in the establishment of a gene bank monitoring process of the effectiveness of REGN-COV2 against new variants of SARS-CoV-2⁽⁴⁶⁾. The decision of emergency authorisation was based on the results obtained in phases 1 and 2 of the study R10933-10987-COV-2067⁽⁴⁷⁾, a phase 1/2/3 randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial that sought to assess the safety and efficacy of casirivimab and imdevimab 2400 mg IV (1200 mg casirivimab + 1200 mg imdevimab) or 8000 mg IV (4000 mg casirivimab + 4000 mg imdevimab) versus placebo in non-hospitalised patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection. Preliminary results showed that the antibody cocktail reduced viral load (by up to 50%) with greater effect in patients whose immune response had not yet been initiated or who had a high viral load at baseline (Weinreich et al., 2020).

On 1 February 2021, the EMA began the process of continuous review regarding the use of the casirivimab and imdevimab association in the treatment of COVID-19 in adult and paediatric patients (minimum age of 12 years, weighing at least 40 kg) who were not hospitalised who tested positive on the direct viral test for SARS-CoV-2, and who are at high risk of progressing to severe COVID-19 and/or hospitalisation. The conditions of use and its benefits are being attested in the clinical trial R10933-10987-COV-2067⁽⁴⁷⁾, still in progress. The recommendations for use follow the same rules presented by the FDA and were documented in a letter published on 25 February 2021, issuing a favourable scientific opinion aimed at the use of the antibody cocktail in the treatment of COVID-19 under specific conditions (the same clinical conditions presented by FDA)⁽⁴⁸⁾.

On 20 April 2021, the ANVISA approved the emergency use of the REGN-COV2 cocktail for the treatment of COVID-19 in adults and children (minimum age of 12 years, weighing at least 40 kg) who were not hospitalised that might progress to a serious condition and/or hospitalisation. The dose recommended by the agency is 1200 mg (600 mg of casirivimab + 600 mg of imdevimab)⁽⁴⁹⁾.

Sotrovimab

Sotrovimab is a recombinant human monoclonal antibody (IgG1k) that binds to an epitope in the RBD

ACE2 present on the spike protein of SARS-CoV-2 and does not compete for the receptor binding site. This mAb, produced by GlaxoSmithKline and Vir Biotechnology, Inc. (GSK), is an investigational drug that is not yet approved for any indications. After being proven to reduce the progression of COVID-19 (by up to 85%) in patients with mild to moderate disease, well-tolerated and proven safe, sotrovimab received a favourable opinion from the EMA and FDA agencies for the treatment of specific cases of COVID-19 (Gupta et al., 2021).

On 7 May 2021, the EMA began an ongoing review of the use of sotrovimab for the treatment of mild to moderate COVID-19 in adults and children (minimum age of 12 years, weighing at least 40 kg) not hospitalised under risk of progression to serious illness and/or hospitalisation. On 21 May 2021, CHMP issued a harmonised scientific opinion at the European Union level to support national decision-making on the use of the antibody⁽⁵¹⁾. The decision was based on a provisional analysis of the COMET-ICE study⁽⁵²⁾, classified as a phase 1/2/3, double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial aimed at evaluating the safety and efficacy of sotrovimab (500 mg IV) in outpatients (non-hospitalised). Preliminary results have shown a reduction in the risk of hospitalisation for more than 24 hours or death in 85% of cases compared to placebo: hospitalisation for more than 24 hours or death occurred in 1% (3 of 291) of patients who received sotrovimab and 7% (21 of 292) of those who received placebo (Gupta et al., 2021).

On 26 May 2021, the FDA issued an emergency use authorisation for sotrovimab (EUA100) for the treatment of mild to moderate COVID-19 in adults and paediatric patients (≥ 12 years of age, weighing at least 40 kg) who test positive on the direct viral test for SARS-CoV-2, and who are at high risk of progression to severe COVID-19, including hospitalisation or death. The recommended dose is 500 mg of sotrovimab administered via the IV route⁽⁵³⁾.

Regdanvimab

Regdanvimab, a human recombinant monoclonal antibody (IgG1) developed and produced by Celltrion, acts in the treatment of SARS-CoV-2 infection by binding to the spike protein RBD, which inhibits the interaction between the spike protein (RBD) and cellular receptor (ACE2). Consequently, it acts in the cellular blocking of viral infection (Tuccori et al., 2020). This monoclonal antibody is an investigational drug and does not yet have a specific indication.

On 24 February 2021, the EMA started a continuous review aimed at the use of regdanvimab for the treatment of mild to moderate COVID-19 in adults not hospitalised, with the possibility of progression to serious condition and/or hospitalisation. This re-

view is based on the clinical trial CT-P59⁽⁵⁵⁾, classified as randomised in phases 2/3, double-blind, placebo-controlled, and aims to supplement the decision of EU countries to administer the standardised form of regdanvimab for the treatment of COVID-19. The dosage recommended by the EMA is 40 mg/kg by single IV infusion. It is important to emphasise that treatment must be started as soon as possible after diagnosis (use is not recommended after seven days of onset of symptoms;⁽⁵⁶⁾).

CONCLUSION

This study aimed to demonstrate, contextualise and update data regarding the therapeutic applicability of mAbs in mild, moderate and complicated COVID-19-positive cases. Considering the panorama discussed in the present article, mAbs represent a very suitable and promising therapeutic class of medicines for the treatment of the clinical aspects of COVID-19, whether linked to the virus or its complications. It is notorious that the mAbs approved for emergency use target the spike protein, which is critical for cellular infection in the acute phase of the disease. Other mAbs, such as tocilizumab, which has a critical target for the cytokine storm (IL-6) have not yet achieved the same success due to their adverse

effects and low impact on increasing the survival of those affected by COVID-19. We should emphasise the term “still” when referring to the therapeutic success of tocilizumab, as we have several studies (85 registered at the NIH) in progress, aiming to adjust its parameters to achieve therapeutic success.

The balance of advantages and disadvantages regarding the use of mAbs as a therapeutic strategy is illustrated at various moments in the present work. Advantages, such as specificity with regard to therapeutic target and long plasma half-life, balance very well the disadvantage of mAbs as an extremely expensive technology, as in almost all cases, a single dose can meet therapeutic expectations. Another advantage is linked to the legal field, as they usually have a shorter analysis time for approval. In general, mAbs act effectively in the control of fever and show marked improvements in SARS-CoV-2-positive individuals. However, adverse reactions represent the greatest disadvantage and possible hindrance to mAb application, since most of them might put individuals at risk. As mAb x therapeutic target interactions are extremely specific, monitoring therapeutic efficacy for new viral strains is of supreme importance. Johnson et al., (2021) summarised the advantages and disadvantages of therapeutic strategies based on mAbs, which are exhibited in Table 2.

Table 2. Advantages and disadvantages linked to the use of mAbs in the treatment of COVID-19⁽³¹⁾

Advantages	Disadvantages
Specificity in molecular interactions and involvement with therapeutic targets.	Possible resistant viral mutations can alter mAb affinities and efficacy.
Long plasma half-life, thus decreasing the need for repeated doses.	Adverse drug reactions are serious and often fatal.
Shorter timeframes for testing and approval compared to other small-molecule therapeutics.	Varying bioavailabilities can affect efficacy.
Marked improvements in respiratory function in COVID-19 patients.	Affordability and affordability across the global economic spectrum and in low-income countries are questionable.
Rapid defervescence.	

Extracted from Johnson et al. (2021)⁽³¹⁾

References

1. Zhou, P., Yang, X.L., Wang, X.G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.L., Chen, H.D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Ji, ang, R.D., Liu, M.Q., Chen, Y., Shen, X.R., Wang, X., Zheng, X.S., Zhao, K., Chen, Q.J., Deng, F., Liu, L.L., Yan, B., Zhan, F.X., Wang, Y.Y., Xiao, G.F., Shi, Z.L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270–273 (2020). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
2. Plante, J.A., Liu, Y., Liu, J., Xia, H., Johnson, B.A., Lokugamage, K.G., Zhang, X., Muruato, A.E., Zou, J., Garfias, C.R.F., Mirchandani, D., Scharon, D., Bilello, J.P., Ku, Z., An, Z., Kalveram, B., Freiberg, A.N., Menachery, V.D., Xie, X., Plante, K.S., Weaver, S.C., Pei-Yong Shi, P.Y. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature* 592, 116–121 (2021). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2895-3>
3. Galloway, S.E., Paul, P., MacCannell, D.R., Johansson, M.A., Brooks, J.T., MacNeil, A., Slayton, R.B., Tong, S., Silk, B.J., Armstrong, G.L., Biggerstaff, M., Dugan, V.G. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage — United States, December 29, 2020–January 12, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:95–99. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7003e2>.
4. Rosa, S.G.V. and Santos, W.C. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev. Panam. Salud Publica*, 2020, 44 (20), 1-7. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.40>.
5. Libster, R., Marc, G.P., Wappner, D., Coviello, S., Bianchi, A., Braem, V., Esteban, I., Caballero, M.T., Wood, C., Berrueta, M., Rondan, A., Lescano, G., Cruz, P., Ritou, Y., Viña, V.F., Paggi, D.A., Esperante, S., Ferreti, A., Ofman, G., Ciganda, A., Rodriguez, R., Lantos, J., Valentini, R., Itcovici, N., Hintze, A., Oyarvide, M.L., Etchegaray, C., Neira, A., Name, I., Alfonso, J., Castelo, R.L., Caruso, G., Rapelius, S., Alvez, F., Etchenique, F., Dimase, F., Alvarez, D., Aranda, S.S., Yanotti, C.S., De Luca, J., Baglivo, S.J., Laudanno, S., Nowogrodzki, F., Larrea, R., Silveyra, M., Leberstein, G., Debonis, A., Molinos, J., González, M., Perez, E., Kreplak, N., Argüello, S.P., Gibbons, L., Althabe, F., Bergel, E., Polack, F.P. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. February 18, 2021 *N Engl J Med* 2021; 384:610-618 DOI: 10.1056/NEJMoa2033700.
6. Ju, B., Zhang, Q., Ge, J., Wang, R., Sun, J., Ge, X., Yu, J., Shan, S., Zhou, B., Song, S., Tang, X., Yu, J., Lan, J., Yuan, J., Wang, H., Zhao, J., Zhang, S., Wang, Y., Shi, X., Liu, L., Zhao, J., Wang, X., Zhang, Z., Zhang, L. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature* 584, 115–119 (2020). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2380-z>.
7. Wang, C., Li, W., Drabek, D., Okba, N.M.A., van Haperen, R., Osterhaus, A.D.M.E., van Kuppeveld, F.J.M., Haagmans, B.L., Grosveld, F., Bosch, B.J., A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 11, 2251 (2020). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16256-y>.
8. Fajgenbaum, D.C., and Carl, H.J. Cytokine Storm December 3, 2020 *N Engl J Med* 2020; 383:2255-2273 DOI: 10.1056/NEJMra2026131.
9. Zhu, C., Sun, B., Zhang, X., Zhang, B. Research Progress of Genetic Structure, Pathogenic Mechanism, Clinical Characteristics, and Potential Treatments of Coronavirus Disease 2019. *Front Pharmacol.* 2020;11:1327. DOI: 10.3389/fphar.2020.01327.
10. Astuti, I. and Ysrafil, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):407-412. DOI:10.1016/j.dsx.2020.04.020.
11. Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K.S., Goldsmith, J.A., Hsieh, C.L., Abiona, O., Graham, B.S., McLellan J.S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260-1263. DOI:10.1126/science.abb2507.
12. Sevajol, M., Subissi, L., Decroly, E., Canard, B., Imbert, I. Insights into RNA synthesis, capping, and proofreading mechanisms of SARS-coronavirus. *Virus Res.* 2014;194:90-99. DOI:10.1016/j.virusres.2014.10.008.
13. V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., Thiel, V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* 19, 155–170 (2021). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>.
14. Teixeira, L.B. and Santos, W.C. The mTOR pathway as a target for SARS-CoV-2: Rapamycin as a possible alternative pharmacological therapeutic for COVID-19. *actualidad en Farmacología y Terapéutica* (2020) 2 (18), 40-46.
15. Walls, A.C., Park, Y.J., Tortorici, M.A., Wall, A., McGuire, A.T., Veasler, D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein [published correction appears in *Cell*. 2020 Dec 10;183(6):1735]. *Cell.* 2020;181(2):281-292.e6. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
16. Wang, M.Y., Zhao, R., Gao, L.J., Gao, X.F., Wang, D.P., Cao, J.M. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect*

- Microbiol.* 2020;10:587269. DOI: 10.3389/fcimb.2020.587269.
17. Cron, R.Q. and Behrens, E.M. Cytokine Storm Syndrome. *Springer*. 2019; 11-15. DOI: 10.1007/978-3-030-22094-5.
18. Tisoncik, J.R., Korth, M.J., Simmons, C.P., Farrar, J., Martin, T.R., Katze, M.G. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2012;76(1):16-32. DOI: 10.1128/MMBR.05015-11.
19. Borden, E.C., Sen, G.C., Uze, G., Silverman, R.H., Ransohoff, R.M., Foster, G.R., Stark, G.R. Interferons at age 50: past, current and future impact on biomedicine. *Nat Rev Drug Discov* 6, 975-990 (2007). DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd2422>.
20. Brocker, C., Thompson, D., Matsumoto, A., Nebert, D.W., Vasilou, V. Evolutionary divergence and functions of the human interleukin (IL) gene family. *Hum Genomics*. 2010; 5(1): 30-55. DOI: 10.1186/1479-7364-5-1-30.
21. Comerford, I. and McColl, S.R. Mini-review series: focus on chemokines. *Immunol Cell Biol.* 2011; 89: 183-184. DOI: <https://doi.org/10.1038/icb.2010.164>.
22. Hamilton, J.A. Colony-stimulating factors in inflammation and autoimmunity. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(7):533-544. DOI: 10.1038/nri2356.
23. Aggarwal, B.B. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(9):745-756. DOI: 10.1038/nri1184.
24. Kopf, M., Bachmann, M.F., Marsland, B.J., Averting inflammation by targeting the cytokine environment. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(9):703-718. DOI: 10.1038/nrd2805.
25. Tang, Y., Liu, J., Zhang, D., Xu, Z., Ji, J., Wen, C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol.* 2020;11:1708. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01708.
26. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, L., Xie, J., Wang, G., Jiang, R., Gao, Z., Jin, Q., Wang, J., Cao, B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30;]. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
27. Xiong, Y., Liu, Y., Cao, L., Wang, D., Guo, M., Jiang, A., Guo, D., Hu, W., Yang, J., Tang, Z., Wu, H., Lin, Y., Zhang, M., Zhang, Q., Shi, M., Liu, Y., Zhou, Y., Lan, K., Chen, Y. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):761-770. DOI: 10.1080/22221751.2020.1747363.
28. Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao, P., Liu, H., Zhu, L., Tai, Y., Bai, C., Gao, T., Song, J., Xia, P., Dong, J., Zhao, J., Wang, F.S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 25;]. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
29. Cao, X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(5):269-270. DOI:10.1038/s41577-020-0308-3.
30. Li, J., Guo, M., Tian, X., Wang, X., Yang, X., Wu, P., Liu, C., Xiao, Z., Qu, Y., Yin, Y., Wang, C., Zhang, Y., Zhu, Z., Liu, Z., Peng, C., Zhu, T., Liang, Q. Virus-Host Interactome and Proteomic Survey Reveal Potential Virulence Factors Influencing SARS-CoV-2 Pathogenesis. *Med (N Y)*. 2021;2(1):99-112.e7. DOI: 10.1016/j.medj.2020.07.002.
31. Johnson, A.M., Barigye, R., Saminathan, H. Perspectives on the use and risk of adverse events associated with cytokine-storm targeting antibodies and challenges associated with development of novel monoclonal antibodies for the treatment of COVID-19 clinical cases, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, (2021) DOI: 10.1080/21645515.2021.1908060.
32. NIH-Monoclonal antibody I COVID-19. (2021) Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=Monoclonal+antibody&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>. Accessed on: 31 May 2021.
33. Ning, L., Abagna, H.B., Jiang, Q., Liu, S., Huang, J. Development and application of therapeutic antibodies against COVID-19. *Int J Biol Sci.* 2021;17(6):1486-1496. DOI: 10.7150/ijbs.59149.
34. Ruiz, M.F., Medrano, F.L., Aguado, J.M. Tocilizumab for the treatment of COVID-19, Expert Opinion on Biological Therapy, 21:4, 431-434, (2021) DOI: 10.1080/14712598.2021.1880563.
35. NIH-A study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tocilizumab in Hospitalized Participants With COVID-19 Pneumonia (EMPACTA). May 1, 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04372186>. Accessed on: 25 May 2021.
36. Salama, C., Han, J., Yau, L., Reiss, W.G., Kramer, B., Neidhart, J.D., Criner, G.J., Lewis, E.K., Baden, R., Pandit, L., Cameron, M.L., Diaz, J.G., Chávez, V., Reuter, M.M., Menezes, F.L., Shah, R., F.R.C.P., Lara, M.F.G., Assman, B., Freedman, J., Mohan, S.V. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 *N Engl J Med* 2021; 384:20-30 DOI: 10.1056/NEJMoa2030340.
37. Biosimilar Product Information. December 17. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/bio->

- similars/biosimilar-product-information. Accessed on: 31 May 2021.
38. Melsheimer, R., Geldhof, A., Apaolaza, I., Schai-ble, T. Remicade® (infliximab): 20 years of con-tributions to science and medicine. *Biologics*. 2019;13:139-178. DOI: 10.2147/BTT.S207246.
39. Important safety information about Humira® (adalimumab). Humira, Adalimumab. 2013. Available at: <https://www.humira.com/global/safe-ty-side-effects>. Accessed on: 31 May 2021.
40. Mease, P.J. Adalimumab in the treatment of ar-thritis. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(1):133-148. DOI:10.2147/tcrm.2007.3.1.133.
41. Study of Adalimumab or Placebo in Patients With Mild to Moderate COVID-19 (COM-BAAT) (COMBAAT). 12 Jan. 2021. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04705844?term=Adalimumab&cond=COVID-19&draw=2&rank=1>. Accessed on: 25 May 2021.
42. Bamlanivimab and Etesevimab EUA094 Letter of Authorization February 25 202. Feb. 25 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/145801/download>. Accessed on: 25 May 2021.
43. A study of LY3819253 (LY-CoV555) and LY3832479 (LY-CoV016) in Participants With Mild to Moderate COVID-19 Illness (BLAZE-1). June 11 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04427501?term=BLAZE-1&cond=COVID-19&draw=2&rank=1>. Accessed on: 25 May 2021.
44. A study of Immune System Proteins in Parti-cipants With Mild to Moderate COVID-19 Illness (BLAZE-4). Nov. 18 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04634409?term=BLAZE-4&cond=COVID-19&draw=2&rank=1>. Accessed on: 25 May 2021.
45. Bamlanivimab and etesevimab for the treatment of COVID-19 (Eli Lilly). March 16. 2021. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/eli-lilly-company-limited-antibody-com-bination-bamlanivimab/etesevimab-covid19-ar-ticle-53-procedure-assessment-report_en.pdf. Accessed on: 25 May 2021.
46. Regeneron LOA 2.25.2021. Feb. 25 2021. Avail-able at: <https://www.fda.gov/media/145610/down-load>. Accessed on: 25 May 2021.
47. Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-Spike (S) SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies for the Treatment of Ambulatory Adult and Pediatric Patients With COVID-19. June 11 2020. Avail-able at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04425629?term=R10933-10987-COV-2067&cond=COVID-19&draw=2&rank=1>. Ac-cessed on: 25 May 2021.
48. Casirivimab and imdevimab for the treatment of COVID-19 (Regeneron) Art. 5(3) - AR for publication. Feb. 25 2021. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regn-cov2-antibody-combination-casirivimab/imdevimab-covid19-article-53-procedure-assess-ment-report_en.pdf. Accessed on: 25 May 2021.
49. Aprobado uso emergencial de anticorpos para tratamento de Covid-19. Apr. 2021. Available at: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/aprovado-uso-emergen-cial-de-anticorpos-para-tratamento-de-covid-19>. Accessed on: 25 May 2021.
50. Gupta, A., Rojas, Y.G., Juarez, E., Casal, M.C., Moya, J., Falci, D.R., Sarkis, E., Solis, J., Zheng, H., Scott, N., Cathcart, A.L., Hebner, C.M., Sag-er, J., Mogalian, E., Tipple, C., Peppercorn, A., Alexander, E., Pang, P.S., Free, A., Brinson, C., Aldinger, M., Shapiro, A.E. Early Covid-19 Treat-ment With SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab *medRxiv* (2021) DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.05.27.21257096>.
51. EMA issues advice on use of sotrovimab (VIR-7831) for treating COVID-19. 21 May 2021. Avail-able at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-sotrovimab-vir-7831-treating-covid-19>. Accessed on: 26 May 2021.
52. VIR-7831 for the Early Treatment of COVID-19 in Outpatients (COMET-ICE). Sept. 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04545060?term=COMET-I-CE%28NCT+%23+04545060%29&cond=COVID-19&draw=2&rank=1>. Accessed on: 26 May 2021.
53. GSK Sotrovimab Letter Of Authorization 05262021. 26 May 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/149532/download>. Accessed on: May 30, 2021.
54. Tuccori, M., Ferraro, S., Convertino, I., Cappello, E., Valdiserra, G., Blandizzi, C., Maggi, F., Focosi D. Anti-SARS-CoV-2 neutralizing monoclonal antibodies: clinical pipeline, *mAbs*, 12:1, DOI: 10.1080/19420862.2020.1854149.
55. To Evaluate the Safety and Efficacy of CT-P59 in Patients With Mild to Moderate Syptoms of Se-vere Acute Respiratory Syndrome COVID-19. 26 Oct. 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04602000?term=CT-P59&cond=COVID-19&draw=1&rank=2>. Accessed on: 26 May 2021.
56. Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring adressed to member states for unau-thorised product Regkirona (regdanvimab) Avail-able for use. Feb 24 2021. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/celltrion-use-regdanvimab-treatment-covid-19-ar-ticle-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf. Accessed on: 26 May 2021.

‘Adversidades y secundarismos’

por **Mónica Serrano-Navidad**
Francisco Sala

En estos tiempos de pandemia, raro es el día en que no leamos o escuchemos, en prensa o telediarios, hablar de los **efectos secundarios** de fármacos y vacunas. Todos entienden muy bien a qué se refieren esos términos, y en caso de duda se acude al diccionario de la RAE que nos indica que un efecto secundario es una *‘consecuencia indirecta y generalmente adversa del uso de un medicamento o terapia’*, es decir, **aquello que no vamos buscando y que además es nocivo...** aunque se nos advierte de que se trata de una consecuencia indirecta.

Un efecto secundario se produce como consecuencia del efecto buscado o acción principal

También es frecuente encontrarse con expresiones en las que ‘efecto adverso’ o ‘reacción adversa’ y ‘efecto colateral’ se usan de forma sinónima a ‘efecto secundario’. Sin embargo, quienes hemos recibido formación académica de Farmacología quizás no podamos olvidar que en los libros de texto escritos en España (Velázquez, Flórez, ...) se distinguen **varios tipos de reacciones adversas**, algunos de ellos con implicaciones mecanicistas. En dichos textos se definen las ‘reacciones adversas’ como aquellas que hacen referencia a los efectos nocivos y no buscados de los fármacos; la **definición es muy genérica y no implica ningún mecanismo de acción concreto**. Profundizando más, un ‘efecto colateral’ es aquel no buscado que forma parte de la **propia acción farmacológica** de un medicamento; por ejemplo la sequedad de boca que producen los fármacos con actividad anticolinérgica, sea o no sea esta su acción principal; se podría decir que los ‘efectos colaterales’ se deben a una cierta falta de selectividad o de especificidad. En cambio, un ‘efecto secundario’ es un efecto no buscado que se produce como **consecuencia** del efecto buscado o acción principal, pero no es inherente a ella; un ejemplo puede ser la hipopotasemia derivada de la acción de algunos diuréticos que aumentan significativamente el contenido tubular de sodio. Por otro lado, y de manera notable, existen también las ‘reacciones alérgicas’, reacciones adversas en las que están implicados mecanismos inmunológicos.

Es interesante apuntar que **no todos los ‘efectos colaterales’ o ‘secundarios’ tienen que ser ‘adversos’ necesariamente**. De hecho, la misma definición de la RAE así lo señala, de modo que no se descarta encontrar efectos secundarios que acaben siendo útiles y beneficiosos para otros fines, como así se ha revelado en numerosas ocasiones, no solo en farmacoterapia sino también en otros campos de la terapéutica.

Conocer los **mecanismos de acción molecular implicados en la aparición de reacciones adversas a un medicamento** es sin duda uno de los objetivos primordiales de la Farmacología y tiene gran interés, no solo científicamente sino también para el desarrollo de fármacos más seguros. Sin embargo, **ese conocimiento es todavía muy limitado**, de manera que en la mayoría de los casos resulta muy aventurado clasificar una ‘reacción adversa’ como de naturaleza ‘alérgica’, como ‘efecto colateral’ o como ‘efecto secundario’, sobre todo cuando la frecuencia de aparición de la misma no sea relevante. Por ello, en un contexto especializado, parecería preferible el uso del genérico ‘reacción adversa’, al específico ‘efecto secundario’, evitando así aludir a propiedades que desconecemos. Es lo que hacen las autoridades de registro sanitario, nacionales e internacionales (AEMPS, EMA, FDA), en las fichas técnicas de los fármacos al referirse globalmente a sus correspondientes efectos nocivos. Por ello, acaso debido a esa

Las autoridades de registro sanitario prefieren el uso del genérico reacciones adversas

especie de sesgo académico, cuando en los medios de comunicación aparece la expresión **‘efectos secundarios’**, algunos hemos de hacer un pequeño esfuerzo para no limitarnos a su significado específico mecanicista (desconocido la mayor parte de las veces), y convertirla automáticamente en la más apropiada **‘efectos o reacciones adversas’**.

Estas disquisiciones vienen un poco al hilo de que recientemente se está introduciendo el uso del neologismo **‘secundarismo’** como sustantivo sinónimo de, parece ser, ‘efectos secundarios’, y así se formulan cada vez más frecuentemente frases como: *‘... los nuevos antagonistas presentan muchos menos secundarismos...’*, *‘un problema serio del uso de glucocorticoides es la aparición de secundarismos’*, etcétera. Sabemos que el genio del lenguaje es impredecible e indomable y además están las cuestiones de estilo, elecciones que cada uno hace libremente conforme a su manera de expresarse. No sabemos pues qué términos prevalecerán y se usarán de aquí a unos años, pero vamos a permitirnos aportar algunos elementos a una posible discusión sobre el uso del término **‘secundarismo’**.

En primer lugar, **‘secundarismo’** es una palabra bien formada, a partir de **‘secundario’** e **‘-ismo’**. También, después de alguna sorpresa inicial y siempre que reconozcamos el contexto, se entiende rápido su significado, ya que se está sustituyendo **‘efecto secundario’** por simplemente **‘secundario’**. Hasta aquí los **aspectos favorables**.

En cuanto a los **inconvenientes** podemos citar el hecho de que el idioma español ya dispone de palabras suficientemente adecuadas para expresar su significado, empezando por los comentados y más amplios **‘efectos adversos’** o **‘reacciones adversas’**, porque no olvidemos que, como acabamos de explicar y si estamos en un contexto técnico, cuando nos refiramos a **‘secundarismos’** estaremos queriendo incluir mucho más que los **‘efectos secundarios’** propiamente dichos, es decir, también los **‘efectos colaterales’** y, por supuesto, todo tipo de **‘reacciones alérgicas’**. Por lo tanto, y aunque **“secundarismo”** no es precisamente una palabra corta (de hecho, tiene algo de la impostura de los polisílabos que comentamos en un número anterior; AFT 18, 255), lo cierto es que se quedaría **“corta”**, incompleta en su significado estricto. Podría aducirse entonces que tanto **‘efectos adversos’** o **‘reacciones**

adversas’ resultan expresiones algo más largas que la condensada **‘secundarismos’**; de acuerdo. Pero si queremos usar una expresión realmente concisa y precisa, tenemos a mano el sobradamente conocido acrónimo para las Reacciones Adversas a los Medicamentos y así seguir diciendo tranquilamente: *‘... los nuevos antagonistas presentan muchas menos RAM...’* o *‘un problema serio del uso de glucocorticoides es la aparición de RAM’*. Por cierto, el término RAM también puede quedarse algo **“corto”** ya que no parece incluir aquella parte de los efectos secundarios que, como hemos dicho, puedan no ser estrictamente adversos o incluso deseables, pero es tan difícil que todo cuadre...

Mónica Serrano-Navidad
Hospital Universitario de Sant Joan d'Alacant
m.serrano.navidad@gmail.com

Francisco Sala
Instituto de Neurociencias.
Universidad Miguel Hernández – C.S.I.C.
fsala@umh.es

Nuevas normas para los autores (actualizados a marzo de 2021)

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 epígrafes y subtítulos que faciliten su lectura.
- **Bibliografía:** Se citará en el texto mediante el primer apellido y año de publicación (en paréntesis); por ejemplo, (Alonso et al., 1961). En la relación bibliográfica, que se ubicará al final del texto principal, las referencias aparecerán, por orden alfabético. Las citas bibliográficas deben seleccionarse escrupulosamente sin que la necesaria limitación (por razones de espacio) merme la calidad y el rigor científico de los trabajos.
- **Las referencias de artículos y revistas seguirán el estilo Vancouver e incluirán:** apellidos e inicial del nombre/s del autor o autores en su totalidad, título, publicación (con abreviaturas), año, volumen, primera y última página. Ejemplo:

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

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

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

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

Remisión de las colaboraciones

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

Redacción

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

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

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 NACIMIENTO

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: [socesar@socesar.es](mailto:socesfar@socesar.es)

PROTECCIÓN DE DATOS: Le informamos que sus datos están incorporados en bases de datos titularidad de la Sociedad Española de Farmacología. Asimismo, puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión y oposición, así como limitación del tratamiento, portabilidad o a no ser objeto de decisiones automatizadas, dirigiéndose por correo postal a nuestra sede social de la Sociedad Española de Farmacología, en la Facultad de Medicina, UCM, Pza. Ramón y Cajal, s/n, 28040 de Madrid, junto con su fotocopia del DNI o enviando un correo a la siguiente dirección derechosdatos@socesar.es.

Fórmate con nosotros. ¡¡¡Nuestros 25 años de experiencia y casi un millar de alumnos trabajando en la industria farmacéutica, hospitales y CROs nos avalan!!!

mycec

MÁSTER EN MONITORIZACIÓN
Y COORDINACIÓN
DE ENSAYOS CLÍNICOS
(23ª EDICIÓN) TÍTULO PROPIO DE LA UAM

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

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid



Plazas completas

micom

MÁSTER EN INVESTIGACIÓN Y
COMERCIALIZACIÓN DEL
MEDICAMENTO
(11ª EDICIÓN) TÍTULO PROPIO DE LA UAM

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

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid



Plazas completas

cta

CURSO DE ESPECIALISTA EN
GESTIÓN ADMINISTRATIVA DE
ENSAYOS CLÍNICOS
(11ª EDICIÓN)

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO
I+D del Medicamento / Drug Discovery



Plazas completas

Farvacovigilancia

CURSO DE ESPECIALISTA EN
FARMACOVIGILANCIA
(1ª EDICIÓN)

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO
I+D del Medicamento / Drug Discovery



Plazas disponibles

PRÓXIMAMENTE... visita nuestra web www.ifth.es