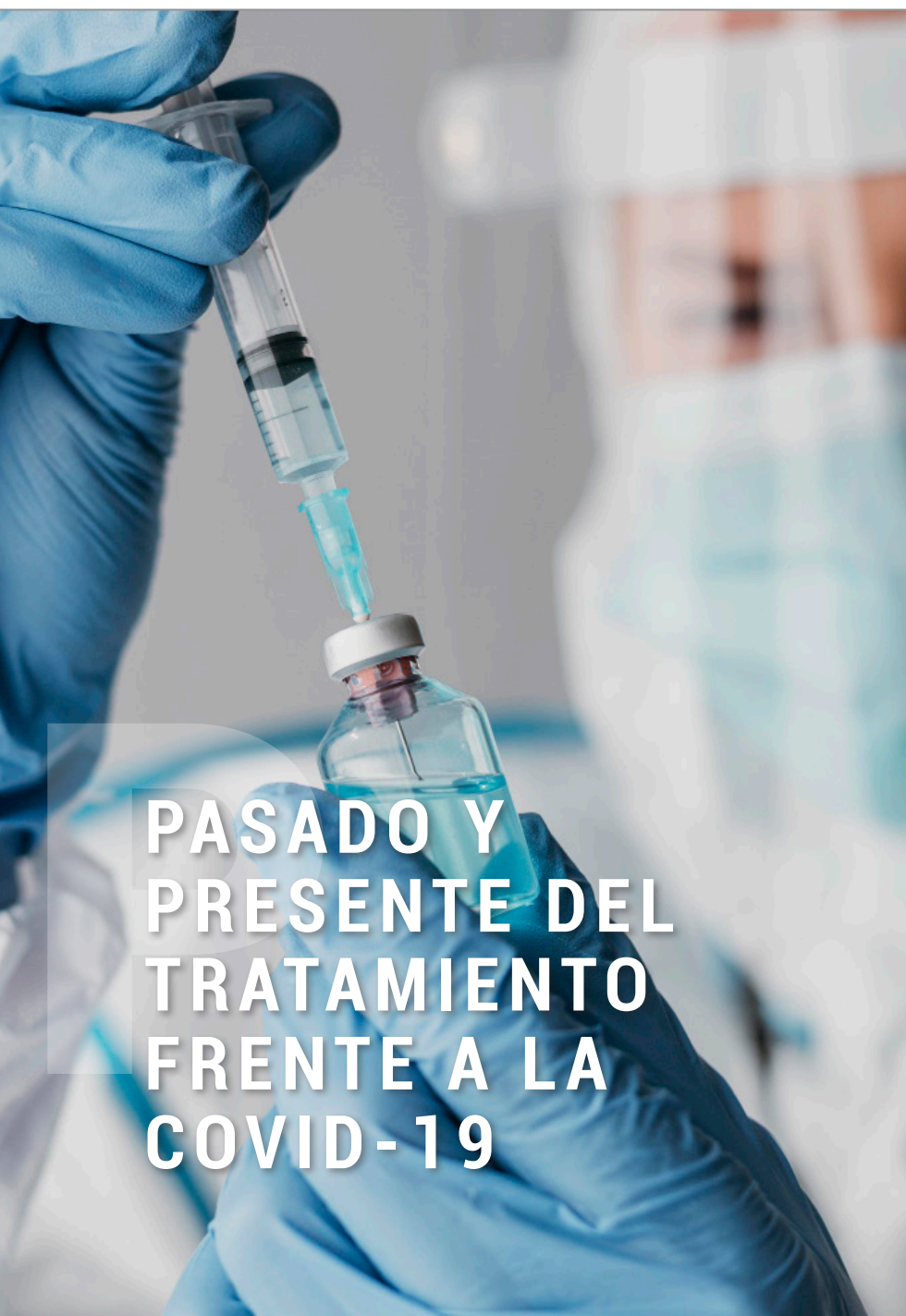


Fundada en 1911

# A C T U A L I D A D M É D I C A

www.actualidadmedica.es



## PASADO Y PRESENTE DEL TRATAMIENTO FRENTE A LA COVID-19

**25 AÑOS DEL PROGRAMA  
DE ATENCIÓN INTEGRAL  
AL MÉDICO ENFERMO  
(PAIME)**

**APLICACIÓN DE LA  
INGENIERÍA TISULAR EN  
CIRUGÍA PEDIÁTRICA**

**PASADO Y PRESENTE DEL  
TRATAMIENTO FRENTE A LA  
COVID-19**

**ACTUALIZACIÓN EN  
LA PROFILAXIS A  
LARGO PLAZO EN  
LOS ANGIOEDEMAS  
HEREDITARIOS CON C1  
INHIBIDOR DISMINUIDO**

**INNOVACIÓN DE LA  
ASISTENCIA SANITARIA  
DESDE LA PERSPECTIVA  
DE LOS PROFESIONALES  
SANITARIOS**

**SOBRE EL  
ANTEPROYECTO DE LEY  
DE REFORMA DE LA  
LEY DE SALUD SEXUAL  
Y REPRODUCTIVA Y  
DE INTERRUPCIÓN  
VOLUNTARIA DEL  
EMBARAZO**

REVISTA EDITADA POR



Publicación cuatrimestral  
(3 números al año)  
© 2023. Actualidad Médica

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Actualidad Médica, a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de Actualidad Médica con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Disponible en internet:  
[www.actuallidadmedica.es](http://www.actuallidadmedica.es)  
Atención al lector:  
[infoam@actuallidadmedica.es](mailto:infoam@actuallidadmedica.es)  
Actualidad Médica.  
Avda. Madrid 11. 18012 Granada · España.

Protección de datos: Actualidad Médica declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Papel ecológico libre de cloro. Esta publicación se imprime en papel no ácido. This publication is printed in acid-free paper. Impreso en Europa.

Depósito Legal: GR-14-1958  
ISSN: 0365-7965  
DOI: 10.15568/am

#### Actualidad Médica incluida en Latindex , Índices CSIC y Google Scholar

Para la redacción de los manuscritos y una correcta definición de los términos médicos, Actualidad Médica recomienda consultar el Diccionario de Términos Médicos de la Real Academia Nacional de Medicina

Revista editada por:



Real Academia de Medicina  
y Cirugía de Andalucía Oriental



Real Academia de Medicina  
de Cádiz



Real Academia de Medicina  
de Sevilla

## COMITÉ EDITORIAL

### Editores

**Miguel Ángel Martín Piedra.** Facultad de Medicina de Granada. España

**Antonio Cárdenas Cruz.** Hospital de Poniente de Almería. España

### Editores adjuntos

**Fernando Leiva Cepas.** Facultad de Medicina de Córdoba. España

**Antonio Santisteban Espejo.** Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. España

**Miguel Sola García.** Hospital Alta Resolución Alcalá la Real, Jaén. España

**David González Quevedo.** Hospital Regional Universitario de Málaga. España

## COMITÉ RECTOR

### Editores

**Dr. Jorge Fernández Parra**

Presidente del Consejo Andaluz del Colegios de Médicos

**Prof. Armando Zuluaga Gómez**

Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental

**Prof. José Antonio Girón González**

Presidente de la Real Academia de Medicina de Cádiz

**Prof. Carlos A. Infantes Alcón**

Presidente de la Real Academia de Medicina de Sevilla

## COMITÉ CIENTÍFICO Y ASESOR

**Manuel Díaz-Rubio.** Real Academia Nacional de Medicina de España. Madrid. España

**Jorge Alvar Ezquerro.** OMS. Ginebra. Suiza

**Manuel L. Martí.** Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires. Argentina

**Pasquale Quattrone.** Istituto Nazionale dei Tumori. Milán. Italia

**Ismael Ángel Rodríguez.** Universidad Nacional de Córdoba. Argentina

**Antonio Rendas.** Universidade Nova de Lisboa. Portugal

**Duarte Nuno Vieira.** Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal

**Alice Warley.** King's College. Londres. Reino Unido

**Sebastián San Martín.** Universidad de Valparaíso. Valparaíso. Chile

**Antonio Alcaraz Asensio.** Hospital Clínic. Barcelona. España

**Francisco Gómez Rodríguez.** Universidad de Cádiz H. U. de Puerto Real. España

**Andrés M. Lozano.** University of Toronto. Toronto Western Hospital. EEUU

**Eduardo Vázquez Ruiz de Castroviejo.** Especialista en Cardiología en Jaén. España

**Francisco Gómez Rodríguez.** Universidad de Cádiz H. U. de Puerto Real. España. Cádiz. España

**Andrés M. Lozano.** Toronto Western Hospital. University of Toronto. Canadá

**José Antonio Castilla Alcalá.** Hospital U. Virgen de las Nieves. Granada. España

**Christian Flotho.** Hematología y Oncología Pediátrica. H.U. de Friburgo. Alemania

**Cristina Verónica Navarrete Godoy.** National Health Service NHS. Leeds. Reino Unido

**Manuel Casal Román.** Profesor Emérito. Universidad de Córdoba. España

**Luis Rodríguez Padial.** Jefe de Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Virgen de la Salud. Toledo. España

**José Miguel Montero García.** MSc NSCI University of Central Lancashire. Reino Unido

**José Antonio García Viudez.** Medicina Interna y Reumatología. Almería. España

**José Antonio Ortega Domínguez.** Jefe del Servicio de Oncología. Clínica Quirón-Salud. Málaga España

**Moisés Javier Mieles Cerchar.** Urología Pediátrica. HMI Carlos Haya. Málaga. España

**Carlos Ortiz Leyba.** Medicina Interna. Hospital Quirónsalud Sagrado Corazón. Sevilla. España

**Alfonso Rodríguez Herrera.** Consultant Paediatrician. Assistant Clinical Professor. School of Medicina, University College Dublin. St Luke's General Hospital Irlanda. Dublín. Irlanda

## COMITÉ DE REDACCIÓN

Luis Javier Aróstegui Plaza · M. Nieves Gallardo Collado · Montse López Ferres

## DISEÑO Y MAQUETACIÓN

ARP Producciones



# ÍNDICE

<b>25 AÑOS DEL PROGRAMA DE ATENCIÓN INTEGRAL AL MÉDICO ENFERMO (PAIME)</b> 25 YEARS OF COMPREHENSIVE CARE PROGRAM FOR THE DISEASED DOCTOR (PAIME) Martínez Delgado, José Manuel; Motrico Álvarez, José Lorenzo; Sánchez Bonome, Luis; Garrote Cuevas, Gaspar; Gutiérrez Márquez, María; Ares Camerino, Antonio	<b>155</b>
<b>APLICACIÓN DE LA INGENIERÍA TISULAR EN CIRUGÍA PEDIÁTRICA</b> APPLICATION OF TISSUE ENGINEERING IN PAEDIATRIC SURGERY Botía Martínez, Carmen; Fernández Valadés, Ricardo; Alaminos Mingorance, Miguel	<b>157</b>
<b>PASADO Y PRESENTE DEL TRATAMIENTO FRENTE A LA COVID-19</b> PAST AND PRESENT OF COVID-19 TREATMENT Quintanilla Carrillo, Belen; López Zúñiga, Miguel Ángel; López Ruz, Miguel Ángel	<b>166</b>
<b>ACTUALIZACIÓN EN LA PROFILAXIS A LARGO PLAZO EN LOS ANGIOEDEMAS HEREDITARIOS CON C1 INHIBIDOR DISMINUIDO</b> UPDATE ON LONG-TERM PROPHYLAXIS IN HEREDITARY ANGIOEDEMA WITH DECREASED C1 INHIBITOR Rodríguez Bote, María Dolores; Fernández Delgado, Lourdes; Conde Alcañiz, Amparo; Guardia Martínez, Pedro	<b>185</b>
<b>INNOVACIÓN DE LA ASISTENCIA SANITARIA DESDE LA PERSPECTIVA DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS</b> HEALTHCARE INNOVATION FROM THE PERSPECTIVE OF HEALTHCARE PROFESSIONALS Said Criado, Ismael	<b>189</b>
<b>SOBRE EL ANTEPROYECTO DE LEY DE REFORMA DE LA LEY DE SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA Y DE INTERRUPCIÓN VOLUNTARIA DEL EMBARAZO (LO 2/2010, DE 3 DE MARZO)</b> ON THE DRAFT BILL TO REFORM THE LAW ON SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH AND VOLUNTARY INTERRUPTION OF PREGNANCY (LO 2/2010, OF MARCH 3) Collazo, Eliseo	<b>193</b>
<b>INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ACTUALIDAD MÉDICA</b> NORMAS GENERALES DE PUBLICACIÓN	<b>197</b>

A C T U A L I D A D  
**M É D I C A**

[www.actualidadmedica.es](http://www.actualidadmedica.es)

# 25 AÑOS DEL PROGRAMA DE ATENCIÓN INTEGRAL AL MÉDICO ENFERMO (PAIME)

## 25 YEARS OF COMPREHENSIVE CARE PROGRAM FOR THE DISEASED DOCTOR (PAIME)

**Martínez Delgado, José Manuel<sup>1</sup>; Motrico Álvarez, José Lorenzo<sup>1</sup>; Sánchez Bonome, Luis<sup>1</sup>; Garrote Cuevas, Gaspar<sup>2</sup>; Gutiérrez Márquez, María<sup>3</sup>; Ares Camerino, Antonio<sup>4</sup>**

1. Programa de Atención Integral al Médico Enfermo (Grupo PAIME), Cádiz, España.
2. Secretario del Colegio de Médicos de Cádiz, Cádiz, España.
3. Delegada de la Sede Territorial de la Bahía de Cádiz del Colegio de Médicos de Cádiz, Cádiz, España.
4. Vicesecretario del Colegio de Médicos de Cádiz y Vocal de la Asociación Andaluza de Medicina y Seguridad en el Trabajo, Cádiz, España.

Recibido: 10/11/2022 | Revisado: 18/11/2022 | Aceptado: 02/12/2022

DOI:10.15568/am.2023.817.ed01

Actual Med.2023;108(817):155-156

### Editorial

Las conductas adictivas y los problemas de salud mental de los profesionales de la medicina fueron detectados e informados por primera vez por la Asociación Médica Americana (AMA) allá por los años sesenta del siglo pasado. Para dar solución a un problema cada vez más acuciante se crearon Programas de ayuda para médicos enfermos. A finales de los años noventa, el reconocimiento de tal situación, planteó la necesidad, en nuestro país, de ofrecer programas de ayuda y terapia integral a profesionales de la medicina con el objetivo de sacar a la luz esta lacra de problemas adictivos y psiquiátricos en este colectivo. Con la finalidad de evitar la automedicación y de realizar estrategias terapéuticas acorde con las necesidades, el Colegio Oficial de Médicos de Barcelona, a través de su Área de Medicina Privada, en el año 1998 creó el PAIME ( Programa de Atención Integral al Médico Enfermo). La iniciativa tuvo una acertada acogida y pronto se extendió a Colegios Profesionales de otras provincias.

A punto de cumplirse los 25 años de la implantación del PAIME su filosofía ha permanecido inalterable, basándose en los Códigos de Deontología Médica de la Organización Médica Colegial (OMC). Para su éxito es fundamental garantizar la confidencialidad, que la asistencia sea diferenciada de los servicios asistenciales generales y que sea específica para el profesional a atender, que los Colegios Profesionales ejerzan su responsabilidad como garantes de la buena praxis y que la figura del contrato terapéutico cumpla con su función de compromiso. Existen factores que agravan

y dificultan el abordaje terapéutico del profesional médico enfermo. Silencio, estigmatización, pérdida de credibilidad, prepotencia terapéutica y miedo a no dar la talla ante la autoexigente vocación, configuran las trabas para un resultado terapéutico adecuado. Según la experiencia acumulada, por los profesionales que atienden a compañeros enfermos, una de las trabas que está presente en muchos casos es el miedo a la pérdida de la «propia imagen» como médico. Sus características son: confidencialidad, voluntariedad, gravedad, repercusión laboral significativa, riesgo grave para la salud propis o de terceros y prevención y calidad asistencial.

Los datos aportados por la Fundación para la Protección Social de la Organización Médica Colegial (FPSOMC) constatan que cerca de 7.000 profesionales de la medicina han sido atendidos a través del PAIME, por trastornos mentales y/o adictivos. En los últimos años se ha experimentado un incremento importante de la demanda.

Los datos de la Memoria PAIME del Colegio de Médicos de Cádiz, correspondiente al año 2022 vienen a ratificar los datos a nivel nacional (sexo, edad, vía de entrada al programa, origen de derivación, especialidad y relación laboral). Éstos ponen de manifiesto que el 57% de los demandantes de asistencia son varones. La media de edad es de alrededor de 50 años (25-79 años), siendo en más de un 40% pacientes de nueva incorporación al programa. Llama la atención que el 15% de los profesionales

Correspondencia

Antonio Ares Camerino

C/ Benjumeda, 7, 11003 Cádiz, España

E-mail: aarescc@yahoo.es

atendidos eran MIR (Médicos Internos Residentes). En más de 40% de los casos eran Médicos de Familia, seguidos por Medicina Interna, Anestesia, Psiquiatría y Ginecología. La patología psiquiátrica, en un 67% de los casos, fue el motivo de consulta.

Según la Fundación Galatea y la Fundación para la Protección Social de la Organización Médica Colegial y la Fundación Mutual Médica, la pandemia y el deterioro constante que viene sufriendo el Sistema Público de Salud por la falta de inversiones ha provocado un notable empeoramiento del estado de salud de los profesionales de la medicina, llegando a alcanzar prevalencias muy elevadas de malestar y deterioro físico, mental y emocional. Ello queda recogido en la “Declaración de Cádiz”, que insta a que gobiernos y administraciones sanitarias, den su apoyo incondicional a cuantas estrategias se puedan plantear por parte de las instituciones colegiales de cara a proteger la salud de los profesionales de la medicina. Después de 25 años desde su implantación se ha demostrado su utilidad, y para ello es fundamental contar con el apoyo de las administraciones sanitarias, los colegios profesionales y la colaboración de entidades médicas.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

## REFERENCIAS

1. La experiencia del Programa de Atención Integral al Médico Enfermo (PAIME) de la Organización Médica Colegial en España. The experience of the Comprehensive Care of the Sick Physicians Programme (PAIME) of the Spanish General Council (CGCOM) José Carlos Mingote-Adana, Juan Manuel Garrote-Díaz, Serafín Romero-Agüit y y PAIME working group. Medicina Clínica. Volumen 152, Issue 8, 18 April 2019, Pag. 324-328
2. American Medical Association Council on Scientific Affairs. Physician mortality and suicide: Results and implications of the AMA-APA pilot study. Conn Med. 1986; 50: 37-43. 4.
3. The sick physician: Impairment by psychiatric disorders, including alcoholism and drug dependence AMA Council on Mental Health - JAMA, 1973; 223: 684-687.
4. [https://www.cgcom.es/sites/main/files/files/202203/codigo\\_deontologia\\_medica.pdf](https://www.cgcom.es/sites/main/files/files/202203/codigo_deontologia_medica.pdf)
5. Declaración de Cádiz. IX Congreso PAIME. III Encuentro Latinoamericano del PAIME (4 y 5 noviembre de 2021. Cádiz)
6. Manual PAIME (Programa de Atención Integral al Médico Enfermo). OMC Fundación Patronato de Huérfanos y Protección Social de Médicos. Príncipe de Asturias 2016. Disponible en [http://www.fphomc.es/sites/default/files/guia\\_paime.pdf](http://www.fphomc.es/sites/default/files/guia_paime.pdf). ISBN 978-84-606-7527-3.
7. Guía PAIME (Programa de Atención Integral al Médico Enfermo). OMC Fundación para la Protección Social. ISBN 978-84-606-7528-0
8. CACM – Web Corporativa del Consejo Andaluz de Colegios <https://cacm.es>

### Si desea citar nuestro artículo:

Martínez Delgado JM, Motrico Álvarez JL, Sánchez Bonome L, Garrote Cuevas G, Gutiérrez Márquez M, Ares Camerino A. 25 años del Programa de Atención Integral al Médico Enfermo. Actual Med.2023;108(817):155-156.DOI:10.15568/am.2023.817.ed01



# APLICACIÓN DE LA INGENIERÍA TISULAR EN CIRUGÍA PEDIÁTRICA

## APPLICATION OF TISSUE ENGINEERING IN PAEDIATRIC SURGERY

**Botía Martínez, Carmen<sup>1</sup>; Fernández Valadés, Ricardo<sup>1</sup>; Alaminos Mingorance, Miguel<sup>2</sup>.**

1. Servicio de Cirugía Pediátrica, HU Virgen de las Nieves; Granada, España

2. Departamento de Histología, Universidad de Granada, Granada, España

Recibido: 06/09/2022 | Revisado: 15/11/2022 | Aceptado: 02/03/2022

DOI:10.15568/am.2023.817.rev01

Actual Med.2023;108(817):157-164

### Revisión

#### RESUMEN

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión del estado actual de la utilización de la ingeniería tisular en el ámbito de la cirugía pediátrica.

Se realiza búsqueda de artículos en PubMed con los términos "Pediatric Surgery AND Tissue Engineering". Se seleccionan todos aquellos artículos que incluyan en el nombre de la revista y/o del artículo alguno de los siguientes términos: "bioengineered", "engineering", "pediatric", "children" "pediatric surgery". Además de aquellos artículos resultado de esta misma búsqueda que, a nuestro criterio, deberían ser incluidos en nuestra revisión por tratar igualmente temas relacionados con la ingeniería tisular aplicada a disciplinas que forman parte de la tarea asistencial diaria de un cirujano pediátrico. Se obtuvieron 178 artículos. Tras realizar una primera revisión, eliminamos aquellos referentes a las aplicaciones de la ingeniería tisular en cirugía cardiovascular, traumatología, odontología y otorrinolaringología, por tratarse de especialidades no comprendidas dentro de la cirugía pediátrica en nuestro ámbito. Finalmente se revisaron 117 artículos distribuidos de la siguiente manera: 36 sobre el área de cirugía general (6 revisiones bibliográficas, 30 experimentales), 26 cirugía plástica (3 ensayos clínicos, 15 experimentales, 8 revisiones bibliográficas), 33 urología (26 experimentales, 7 revisiones bibliográficas), 22 fisura labiopalatina (1 ensayo clínico, 13 experimentales, 8 revisiones bibliográficas).

Son múltiples los trabajos relacionados con la ingeniería tisular y su aplicación a la cirugía pediátrica y, aunque en el panorama teórico, la ingeniería tisular promete ser una alternativa terapéutica esperanzadora en muchas patologías comprendidas dentro de esta especialidad, y siendo múltiples los estudios experimentales que sugieren una esperanzadora aplicación en la clínica, son pocos los trabajos que tratan de su aplicación real en pacientes pediátricos.

#### ABSTRACT

The aim of this work is to review the current state of the use of tissue engineering in the field of pediatric surgery.

We conducted a search of articles in PubMed under the terms of "Pediatric Surgery AND Tissue Engineering". All those articles that included in the name of the journal and / or of the article any of the following terms were selected: "bioengineered", "engineering", "pediatric", "children" "pediatric surgery"; In addition to those articles resulting from this same search, which, in our opinion, should be included in our review because they also deal with issues related to tissue engineering applied to disciplines that are part of the daily healthcare task of a pediatric surgeon. 178 articles were obtained. After carrying out a first review, we eliminated those referring to the applications of tissue engineering in cardiovascular surgery, traumatology, dentistry, and otorhinolaryngology, as they are specialties not included within pediatric surgery in our setting. Finally, 117 articles distributed as follows were reviewed: 36 on the area of general surgery (6 bibliographic reviews, 30 experimental), 26 plastic surgery (3 clinical trials, 15 experimental, 8 bibliographic reviews), 33 urology (26 experimental, 7 bibliographic reviews), 22 cleft palate (1 clinical trial, 13 experimental, 8 bibliographic reviews). There are many works related to tissue engineering and its application to pediatric surgery and, although in the theoretical panorama tissue engineering promises to be a hopeful therapeutic alternative in many pathologies included within this specialty, and although there are multiple experimental studies that suggest a hopeful application in the clinic, there are few works that deal with its real application in pediatric patients.

#### Palabras clave:

Ingeniería tisular;  
Cirugía pediátrica;  
Urología;  
Fisura palatina;  
piel.

#### Keywords:

Tissue engineering;  
Pediatric surgery;  
Urology;  
Cleft palate;  
Skin.

#### Correspondencia

**Carmen Botía Martínez**

Servicio de Cirugía Pediátrica.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves

E-mail: carmenbmar@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la pérdida total o parcial de tejidos o la disfunción de órganos dañados suponen un desafío para la medicina actual en los que la cirugía reconstructiva y los trasplantes siguen siendo, a día de hoy, el tratamiento de elección en muchos pacientes. Sin embargo, la utilización de órganos para trasplantes está limitada por el número de donantes, la posibilidad de rechazo frente al injerto y la posible transmisión de enfermedades desde el injerto al huésped, entre otros. Por otro lado, el empleo de tejido del propio paciente se ve limitado en ocasiones por la escasa cantidad del mismo o su mala calidad, además de los problemas estéticos y funcionales derivados de la lesión de la región donante. Es por ello que el desarrollo de terapias alternativas se convierte en imperativo para afrontar esta necesidad de tejidos y órganos para uso terapéutico (1). A esta necesidad responde la ingeniería tisular, un campo interdisciplinar que aplica los principios de ingeniería y ciencias de la salud hacia la comprensión fundamental de las relaciones estructura-función en el tejido normal y patológico y el desarrollo de sustitutos biológicos que restauran, mantienen o mejoran la función de un tejido u órgano completo (2).

La ingeniería tisular se basa en la utilización de biomateriales o *scaffolds* en los que hacer proliferar las poblaciones celulares. Estos *scaffolds* deben ser biocompatibles, proporcionando un ambiente ideal para la interacción celular, proliferación, migración celular, diferenciación y al mismo tiempo, tener la capacidad de degradarse una vez lograda su función sin generar productos de desecho que se puedan acumular e interferir en el proceso regenerativo (3,4). Podemos encontrar *scaffolds* sintéticos, constituidos por polímeros biodegradables (policapronolactona, polietilen-glicol, ácido poliglicólico...), y naturales derivados de matrices extracelulares, hechos a base de proteínas como el colágeno, fibrina, agarosa o la laminina, o a partir de tejidos animales descelularizados. Por supuesto, cada uno de ellos presenta sus ventajas e inconvenientes, siendo la principal ventaja de los *scaffolds* sintéticos la posibilidad de grandes producciones, pero con la desventaja de que tienen capacidad para inducir respuestas inflamatorias en el receptor. Los *scaffolds* naturales, por su parte, mantienen ciertas propiedades del tejido del que han sido obtenidos, incluyendo determinados factores del crecimiento o microestructuras histológicas que pueden facilitar su repoblación por otras poblaciones celulares. Sin embargo, esto a su vez incurre en la desventaja de la variabilidad del producto obtenido en función de la región anatómica de la que lo obtengamos.

Una herramienta cada vez más importante en terapia celular son las células madre, células no diferenciadas, no especializadas que, bajo la influencia de una señal definida, pueden dividirse y convertirse en una célula

especializada con una función determinada. Las células madre ideales deben ser accesibles mediante procedimientos mínimamente invasivos, tener la capacidad de expandirse en un período de tiempo corto y mantener un fenotipo estable, sin cambiar durante el cultivo in vitro, a la vez que conservan un alto potencial de diferenciación (5). Las células madre mesenquimales han protagonizado gran parte de los estudios sobre terapia celular (6), sin embargo, su potencialidad no es completa, y la diferenciación a determinados tipos celulares (por ejemplo, los cardiomiocitos) es muy compleja. Para suplir esto, las células madre embrionarias supusieron otro gran descubrimiento pero, debido a las consideraciones éticas intrínsecas a su utilización y a los problemas generados cuando se implantan en un huésped (rechazo inmunológico, tumorigénesis, etc.), ha sido necesario investigar otras fuentes celulares pluripotentes. Es éste el caso de las células madre pluripotentes inducidas (iPSC) (7), poblaciones celulares que, aunque aún se debe profundizar en su estudio, constituyen una fuente prometedora de células pluripotentes para su empleo en terapias celulares.

Los niños presentan las características a priori ideales para las terapias de ingeniería tisular con el empleo de células autólogas para la generación de los implantes dada su gran capacidad regenerativa. Sin embargo, se trata a su vez de una población mucho más exigente en cuanto a la calidad y durabilidad de los injertos, que deben tener una duración de por vida, con buen potencial de crecimiento y que no requiera sustituciones (5).

## SÍNTESIS DE LA REVISIÓN

### Aplicaciones en Cirugía Pediátrica

En el presente trabajo, realizamos una breve revisión sobre las aplicaciones clínicas actuales de la ingeniería tisular en cirugía pediátrica, y aquellas vías de trabajo en desarrollo a día de hoy.

### Cirugía Plástica

La piel fue uno de los primeros tejidos generados mediante ingeniería tisular y, a día de hoy, ya se han logrado equivalentes dérmicos disponibles para la práctica clínica. Son numerosas las técnicas que se han estudiado para lograr suplir la pérdida de tejido cutáneo, siendo en la actualidad el homoinjerto cutáneo de espesor parcial –incluyendo epidermis y parte de la dermis– el tratamiento de elección para las pérdidas cutáneas extensas.

Son numerosos los sustitutos cutáneos desarrollados mediante bioingeniería empleando *scaffolds* de ácido

poliláctico o poliglicólico, enriquecidos con células (Dermagraft®, Transcyte®) o sin ellas, pero aun así biológicamente activos. Un ejemplo de estos últimos es el Biobrane®, un sustituto cutáneo constituido por una película de silicona semipermeable funcionalizada con colágeno porcino, con buena adaptación al lecho, reduciendo la posibilidad de que queden “espacios muertos” y la consecuente proliferación bacteriana, y que posibilita un buen control de la hidratación local (8,9).

A pesar de los buenos resultados que en general presentan estos sustitutos cutáneos, la biocompatibilidad sigue siendo un problema a la hora de su aplicación. Para intentar solventarlo, algunos equipos como el de Abdel-Sayed et al., han desarrollado vendajes biológicos desarrollados a partir de fibroblastos cutáneos de origen fetal dispuestos en un *scaffold* de colágeno, observando, en un estudio realizado en ocho pacientes en edad pediátrica, mejoría del proceso de curación de las zonas quemadas con mínima reacción inflamatoria local (9). Se están realizando estudios aún en fase preclínica, como el publicado por Loretelli C. et al, dirigidos a estudiar el papel de extractos acelulares de células madre embrionarias (EXTs) en la inmunomodulación y mejora del proceso curativo de diversas heridas, con resultados hasta el momento prometedores (10).

En grandes defectos cutáneos, los apósitos no bastan, y los sustitutos cutáneos autólogos desarrollados mediante ingeniería tisular se presentan como una alternativa terapéutica prometedora frente al homoinjerto cutáneo; de especial interés aquellos obtenidos a partir de células madre mesenquimales y células madre derivadas del tejido adiposo (11,12). También mediante la utilización de biomateriales de fibrina y agarosa se ha logrado generar piel humana artificial estructural y ultraestructuralmente análoga a la piel humana nativa (13). La vascularización de estos injertos supone el tema principal de numerosos estudios aún en fase experimental. Células endoteliales y estromales obtenidas a partir de tejido adiposo han demostrado poseer potencial vasculogénico *in vitro*, lo que permite injertar un sustituto ya vascularizado previamente (14). También se ha visto que el co-cultivo de células endoteliales microvasculares dérmicas humanas (HDMECs) con fibroblastos humanos logra una rápida formación capilar y la conexión de estos capilares a la vascularización subyacente del huésped con el establecimiento, poco después del trasplante, de una perfusión sanguínea adecuada (15).

Se plantea también en el área de la cirugía plástica el problema de los defectos cutáneos en la edad fetal y neonatal, principalmente en patologías como el mielomeningocele con importante defecto cutáneo. Se han realizado estudios con resultados exitosos en los que se ha realizado trasplante *in utero* de sustitutos cutáneos autólogos desarrollados mediante ingeniería tisular, logrando alcanzar una arquitectura histológica muy cercana a la natural (16). Sin

embargo, al trasplante de sustitutos cutáneos *in utero* se le reconocen numerosas limitaciones relacionadas principalmente con el difícil control de la presión ejercida sobre la zona injertada, las condiciones de bajo oxígeno presentes en el líquido amniótico o el difícil manejo de la zona donante. Por otro lado, hay trabajos que estudian la posibilidad de obtener el tejido donante *in utero* para expandirlo *in vitro* mientras el embrión finaliza su desarrollo aprovechando la rápida proliferación *in vitro* que presentan las células fetales. Finalmente, el implante se realiza durante los primeros días post-parto con las células cultivadas embebidas en un *scaffold* biodegradable de ácido poliglicólico, observando mejores tasas de cicatrización y una curación acelerada con respecto a aquella que se lograría si todo el proceso se iniciara postparto (17).

También en el campo de la cirugía plástica pediátrica han surgido avances en la ingeniería de tejidos para el tratamiento de la microtia, la malformación auricular congénita mayor más frecuente (18). Durante las últimas décadas, el abordaje terapéutico más aceptado ha sido la reconstrucción auricular a partir de injertos de cartílago costal del mismo paciente (19), con las ventajas y desventajas inherentes a la utilización de tejidos autólogos, además de que este procedimiento quirúrgico se desarrolla en varias etapas a lo largo del tiempo (18). Hasta el momento, un implante de polietileno poroso de alta densidad, conocido como MedPor®, constituye una alternativa terapéutica menos invasiva en el tratamiento de estos pacientes. Se trata de una técnica que reduce las intervenciones quirúrgicas necesarias a una o dos, y evita los problemas derivados de la obtención del cartílago costal. Sin embargo, se trata de un implante sintético que, aunque con buenos resultados, no está exento de complicaciones como la infección postquirúrgica, fracturas en la zona del implante o incluso isquemia por compresión (19,20). Es por ello que los investigadores continúan trabajando para encontrar una solución mediante ingeniería tisular para dar respuesta al problema de la microtia. Se han desarrollado polímeros sintéticos y naturales a base de hidrogel, que incluyen ácido poliglicólico, ácido poliláctico, geles de fibrina, colágenos fibrosos y otros materiales y han sido testados en modelos animales con diversas tasas de éxito y cuyas principales complicaciones derivan del rechazo del material, contracción o deformación del implante o incluso exposición del mismo a través de la piel local (21). Se han propuesto también alternativas mediante bioimpresión para la confección de un implante hecho mediante un *scaffold* suplementado con condrocitos, con aparentemente buenos resultados iniciales a nivel histológico en ensayos de laboratorio, pero sin haber sido posible aún testar a nivel clínico (22). En definitiva, la reconstrucción auricular es una intervención relativamente frecuente en la edad pediátrica para la que aún no hay una respuesta mediante terapias avanzadas que sustituya totalmente al homoinjerto de cartílago como tratamiento de elección.

## Urología

La búsqueda de sustitutos tisulares es especialmente notable en la urología pediátrica. Son varias las patologías, tanto congénitas como adquiridas, que en la edad pediátrica afectan al tracto urinario como hipospadias, epispadias, extrofia vesical, estenosis, fístulas o traumatismos.

Uno de los principales problemas a los que se enfrenta la ingeniería tisular aplicada a la sustitución o reparación uretral es la fibrosis y estenosis secundaria del segmento implantado, así como la vascularización tardía de los tejidos, que deriva a su vez en necrosis de estos, y un estado de inflamación crónica y proliferación tisular incontrolada (23). Por otro lado, la composición de la orina le otorga a este fluido propiedades citotóxicas, (24) que pueden afectar a la supervivencia de las estirpes celulares implantadas en los *scaffolds*, y por ello conseguir un urotelio con sus propiedades fisiológicas mantenidas y la comprensión en profundidad de su funcionamiento e interacción con el estroma vesical y la orina supone un requisito indispensable para el desarrollo del sustituto tisular ideal en este campo.

Niu *et al.* (23) estudiaron en 32 perros de raza Beagle los resultados del implante de un *scaffold* tubular de nanofibras de poliuretano anfílico como sustituto uretral, que demostró poseer compatibilidad celular y propiedades hidrofílicas y mecánicas compatibles con las de una uretra nativa. Este *scaffold*, además, demostró inducir la formación de neovasos bajo las condiciones de una respuesta inmune controlada, sin reacción de cuerpo extraño secundaria. Asimismo, son varios los estudios que han destacado la capacidad de los injertos compuestos por células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea (MSC) combinadas con células madre hematopoyéticas CD34+, reduciendo la inflamación, y mejorando el tiempo de transición a la remodelación y maduración de la herida, aumentando asimismo la neovascularización en el tejido periuretral (25). También se han obtenido buenos resultados con el empleo de *scaffolds* tubulares de ácido polilactoglicólico sembrado con células musculares y epiteliales del propio paciente, mostrando una buena respuesta histológica y funcional a largo plazo (26).

Recientemente, se está profundizando en el estudio de las células madre derivadas de la orina (UDSCs) para su utilización en este ámbito. Una de las principales ventajas que presentan estas células es su facilidad de recolección, por 2 métodos inocuos y en cantidades generosas gracias a su gran capacidad de proliferación. Abbas *T et al* hablan de la posibilidad de obtener, a partir de 200mL de orina, células suficientes como para fabricar un constructo celular de hasta  $0.5 \times 2 \times 10 \text{ cm}^3$  (24).

Algunos pacientes con patologías que engloban altas presiones vesicales o vejigas con baja capacidad pueden requerir cirugías de ampliación vesical. La

enterocistoplastia es el *gold standard* empleado hasta el momento en pacientes en los que el tratamiento médico fracasa (5). Sin embargo, esta intervención quirúrgica conlleva numerosas complicaciones a largo plazo como la incontinencia urinaria, la formación de litiasis vesicales o las infecciones crónicas debido a las características histológicas mantenidas por las células intestinales empleadas. En aras de encontrar el sustituto ideal para lograr una vejiga con propiedades morfofuncionales lo más similares a una vejiga natural, son muchas las vías de trabajo abiertas actualmente. El propio intestino sigue estudiándose como posible *scaffold* para la reparación vesical, ahora con el objetivo de emplearlo como *scaffold* natural de colágeno desceldularizado, hasta el momento obteniendo resultados aún muy preliminares aunque satisfactorios a nivel histológico (27). El grupo de Estrada *et al.*, por ejemplo, ha realizado un estudio en roedores utilizando como material de sustitución para la cistoplastia un *scaffold* acelular de esófago porcino que a nivel histológico ha demostrado buenos índices de regeneración urotelial y de fibras de músculo liso a partir de la migración de células adyacentes (28). Sin embargo, y como pasa en gran parte de los trabajos publicados hasta el momento, es necesario ampliar estos estudios en modelos animales de mayor tamaño que permitan estudiar la eficacia del implante a nivel funcional, sin duda uno de los principales problemas de estos pacientes.

Hay constancia de un primer estudio clínico realizado en niños con patología vesical avanzada, en el que se aisló tejido celular muscular liso así como urotelial autólogo, se expandió *in vitro* y se embebió en un *scaffold* de colágeno y ácido poliglicólico para su posterior implantación. Sin embargo, gran parte de los pacientes desarrollaron tejido fibroso en la pared vesical, lo que impidió que logran alcanzar una buena capacidad y distensibilidad vesical (29).

A día de hoy, el tratamiento de los grandes defectos uretrales sigue precisando como fuente de tejido la propia piel genital y mucosa oral del paciente (30,31), y la enterocistoplastia se mantiene como *gold estándar* para el tratamiento quirúrgico de las vejigas con baja capacidad. Sin embargo, y a pesar de los intentos de traslado a la clínica poco exitosos hasta el momento, continuar trabajando en este campo nos permitirá, con el tiempo, lograr tratamientos de ingeniería tisular aptos para la patología urológica en niños.

## Cirugía General

En el campo de la cirugía general en cirugía pediátrica, las principales necesidades son la regeneración del tejido intestinal en pacientes con síndrome de intestino corto y la reparación de componentes de la pared abdominal.

A la hora de desarrollar tejido intestinal mediante ingeniería tisular aplicable a la clínica, es esencial



lograr las cuatro funciones base de este órgano: absorbente, inmunológica, barrera y de motilidad (32). Son muchos los estudios realizados para proporcionar a las células progenitoras intestinales una buena plataforma física en la que integrarse (33). Kitano K. et al, demostraron que la descelularización mediante perfusión con detergentes de segmentos intestinales completos permitía obtener un *scaffold* acelular que preserva la ultraestructura vascular y vellosa (34). Sin embargo, con ello no se ha logrado obtener resultados satisfactorios desde el punto de vista absorbente en el reemplazo de grandes segmentos intestinales, y parecer ser esencial emplear *scaffolds* celularizados para lograr un buen tejido intestinal (35). Es importante también para el desarrollo de una correcta vascularización del tejido intestinal desarrollado mediante ingeniería tisular (TEI) identificar el mejor lugar de incubación *in vivo* para su maduración. Hasta ahora, la cavidad peritoneal parece ser el entorno *in vivo* ideal para la incubación de TEI, y se ha objetivado la obtención de buenos pedículos vasculares al implantar el TEI en zonas como la membrana del cuerno uterino, el mesenterio intestinal y el omento (36). Con este mismo fin, se están desarrollando trabajos enfocados al estudio de los mesangioblastos como posible fuente de derivados vasculares (37), así como el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) que, a través de una liberación mantenida, ha demostrado en trabajos experimentales favorecer la angiogénesis así como estimular la proliferación de muchos componentes del tejido intestinal esenciales en su funcionamiento, como lo son las células del músculo liso (38). Asimismo los mesangioblastos contribuyen a la regeneración de la pared neuromuscular que, junto con las células de músculo liso intestinal constituyen un componente esencial para la restauración funcional de la contractilidad de cualquier órgano desarrollado mediante ingeniería tisular (37). Además de los miocitos, es necesario un plexo nervioso plenamente funcional que favorezca una motilidad efectiva, para lo cual las células madre pluripotentes inducidas (iPSC) y las células derivadas de la cresta neural están mostrando resultados prometedores (39).

### Fisura labiopalatina

La fisura labiopalatina es la malformación congénita craneofacial más frecuente, con una incidencia aproximada de uno por cada 700 recién nacidos vivos (4,40,41). Actualmente, el manejo estándar es el cierre quirúrgico del defecto, tratándose de intervenciones complejas en las que no solo se persigue el cierre del paladar sino la corrección y/o prevención de problemas a menudo asociados de dicción, oclusión dentaria, otitis crónicas y déficits óseos maxilares (4).

Los pacientes con fisura palatina a menudo presentan defectos óseos a nivel alveolar que ponen en peligro la erupción de piezas dentarias, el cierre de fístulas oronasales, y la simetría nasal debido a un soporte alar deficiente, además dificultan el tratamiento de

ortodoncia adecuado para la alineación del arco dentario (41,42). El objetivo principal del tratamiento en estos casos es proporcionar una cresta ósea intacta en el lugar de la hendidura para lo cual sería ideal poder realizar una reparación temprana del defecto alveolar (injerto primario de hueso alveolar). Sin embargo, esto se ve dificultado por tejido donante insuficiente para el injerto en edades tempranas así como por la hipoplasia maxilar como consecuencia frecuente de esta pronta reparación (43). Por ello, hasta el momento el injerto óseo alveolar secundario una vez erupcionada la dentición permanente es el procedimiento de rutina empleado en estos pacientes (40,43). Debido a sus propiedades osteoinductivas y osteoconductoras (40) el *gold standard* en la reconstrucción de estos defectos continúa siendo el injerto de hueso autólogo (42,44), siendo la cresta ilíaca el utilizado con más frecuencia (43).

A este respecto, se han desarrollado *scaffolds* de biocerámica impresos en 3D con carga de dipiridamol (DIPY-3DPBC) compuestos de fosfato beta-tricálcico ( $\beta$ -TCP) que, en ensayos con conejos, han dado como resultado un proceso de osteogénesis con adecuada vascularización y características histológicas y mecánicas comparables al hueso nativo, al mismo tiempo que muestran una degradación favorable del componente cerámico, lo que permitiría en última instancia un crecimiento craneofacial normal (45).

Merecen especial interés en esta área de estudio las células madre obtenidas a partir de médula ósea y tejido adiposo (42,44), que han demostrado poseer un magnífico potencial regenerador óseo, tanto en defectos membranosos como endocondrales (40,42). Desde la descripción del tejido adiposo como potencial fuente de células multipotentes, muchos equipos trabajan en el estudio de las células estromales derivadas del tejido adiposo (ASC), así como en el desarrollo de protocolos para su obtención más óptima y su empleo en la regeneración ósea (46).

Por otro lado, la estructura ósea palatina se ve afectada tras la reparación quirúrgica, modificando su composición de colágeno, proteoglicanos y glicoproteínas, y con ello favoreciendo la formación de zonas de fibrosis y cicatrices retráctiles. Hay estudios que señalan la importancia de proteger este hueso con sustitutos de mucosa oral para disminuir la formación de estas zonas fibrosas y favorecer con ello un correcto desarrollo palatino (47). En esta dirección se han realizado trabajos estudiando también la posible influencia en este proceso reparativo de la Integra® que, integrada en las zonas de hueso expuesto, favorece una mejor conformación ósea frente a aquella lograda en la cicatrización por segunda intención (48).

En lo concerniente al tratamiento de las fístulas secundarias a la reparación quirúrgica, Sharif et al. publicaron recientemente un trabajo en el que se estudian las propiedades de una membrana de poliuretano y ácido poli-L-láctico (PLLA) funcionalizada con plasma

que demuestra ser flexible, con buena capacidad angiogénica y libre de citotoxicidad, lo que supondría un posible material adecuado para el tratamiento de las fistulas oronasales (4).

Queda claro que son grandes los avances logrados en el tratamiento de patologías que comprometen estructuras craneofaciales, como es el caso de la fisura palatina, pero también es un campo en el que aún queda mucho por recorrer. Además, puesto que la fisura palatina es una patología con afectación de numerosas estructuras y tejidos, un claro objetivo de la ingeniería tisular en este campo es lograr generar estructuras palatinas combinadas, multicapa, con buena integración y capacidad de regeneración histológica completa (49).

## CONCLUSIONES

Son múltiples los trabajos relacionados con la ingeniería tisular y su aplicación a la cirugía pediátrica. En el panorama teórico, la ingeniería tisular promete ser una alternativa terapéutica esperanzadora en muchas patologías comprendidas dentro de esta especialidad, aunque es grande la discrepancia entre las pretensiones iniciales y los resultados clínicos obtenidos hasta el momento. Por un lado, la gran mayoría de los estudios preclínicos de ingeniería tisular se realizan en animales sanos, por lo que es difícil extrapolar los resultados obtenidos al niño enfermo, ya que estos tejidos no patológicos presentan mejores procesos regenerativos que los esperables en nuestros pacientes. Por otro lado, es necesario llevar a cabo estudios en animales de mayor tamaño que nos permitan analizar la capacidad de aplicación en población pediátrica de los modelos desarrollados en laboratorio para obtener certeza de su eficacia y que sea posible su aprobación en el marco regulatorio de las terapias celulares. Queda claro que sólo la integración de las diversas vías estudiadas en la ingeniería tisular permitirá que ésta llegue a cumplir los criterios necesarios para que sea plenamente aplicable a la clínica. Es indispensable comprender en profundidad las interacciones mantenidas entre diversos compartimentos tisulares, así como las interacciones celulares y célula-estroma, y las vías de señalización molecular que determinan los procesos regenerativos para desarrollar estrategias alternativas que nos permitirán, en un futuro esperamos que no muy lejano, lograr que la ingeniería tisular se incorpore como alternativa terapéutica al día a día de la práctica clínica.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Falke G., Atala A. Reconstrucción de tejidos y órganos utilizando ingeniería tisular. *Arch. argent. pediatri.* 2000;98(2):103-1.
2. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science.* 1993;260:920-6.
3. Sack BS, Mauney JR, Estrada CR. Silk Fibroin Scaffolds for Urologic Tissue Engineering. *Regen Med.* 2016;17:16
4. Sharif F, Roman S, Asif A, Gigliobianco G, Ghafoor S, Tariq M, et al. Developing a synthetic composite membrane for cleft palate repair. *J Tissue Eng Regen Med.* 2019;13(7):1178-89.
5. Horst M, Eberli D, Gobet R, Salemi S. Tissue Engineering in Pediatric Bladder Reconstruction—The Road to Success. *Front Pediatr.* 2019;7:91. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2019.00091/full>
6. Garzon I, Chato-Astrain J, Campos F, Fernandez-Valades R, Sanchez-Montesinos I, Campos A, et al. Expanded Differentiation Capability of Human Wharton's Jelly Stem Cells Toward Pluripotency: A Systematic Review. *Tissue Eng Part B Rev.* 2020;0(0). <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.teb.2019.0257>
7. Loskill P, Huebsch N. Engineering Tissues from Induced Pluripotent Stem Cells. *Tissue Eng.* 2019;25(9-10):707-10.
8. Fan C, Pek CH, Por YC, Lim GJS. Biobrane dressing for paediatric burns in singapore: A retrospective review. Vol. 59, *Singapore Medical Journal.* Singapore Medical Association; 2018;59(7):360-65
9. Abdel-Sayed P, Hirt-Burri N, De Buys Roessingh A, Raffoul W, Applegate LA. Evolution of biological bandages as first cover for burn patients. *Adv wound care.* 2019;8(11):555-64.
10. Loretelli C, Ben Nasr M, Giatsidis G, Bassi R, Lancerotto L, D'Addio F, et al. Embryonic stem cell extracts improve wound healing in diabetic mice. *Acta Diabetol.* 2020;57(7):883-90. <http://link.springer.com/10.1007/s00592-020-01500-0>
11. Jackson WM, Nesti LJ, Tuan RS. Concise Review: Clinical Translation of Wound Healing Therapies Based on Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells Transl Med.* 2012;1(1):44-50.
12. Alaminos M, Martin-Piedra MA, Alfonso-Rodriguez CA, Zapater A, Durand-Herrera D, Chato-Astrain J, et al. Effective use of mesenchymal stem cells in human skin substitutes generated by tissue engineering. *Eur Cells Mater.* 2019;37:233-49.
13. Carriel V, Garzón I, Jiménez JM, Oliveira ACX, Arias-Santiago S, Campos A, et al. Epithelial and stromal developmental patterns in a novel substitute of the human skin generated with fibrin-agarose biomaterials. *Cells Tissues Organs.* 2012;196(1):1-12.

14. Klar AS, Güven S, Zimoch J, Zapiórkowska NA, Biedermann T, Böttcher-Haberzeth S, et al. Characterization of vasculogenic potential of human adipose-derived endothelial cells in a three-dimensional vascularized skin substitute. *Pediatr Surg Int*. 2016;32(1):17–27. <http://link.springer.com/10.1007/s00383-015-3808-7>
15. Marino D, Luginbühl J, Scola S, Meuli M, Reichmann E. Bioengineering: Bioengineering dermo-epidermal skin grafts with blood and lymphatic capillaries. *Sci Transl Med*. 2014;6(221):221ra14–221ra14. <https://stm.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/scitranslmed.3006894>
16. Mazzone L, Moehrlen U, Ochsenbein Köble N, Pontiggia L, Biedermann T, Reichmann E, et al. Bioengineering and in utero transplantation of fetal skin in the sheep model: A crucial step towards clinical application in human fetal spina bifida repair. *J Tissue Eng Regen Med*. 2020;14(1):58–65. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/term.2963>
17. Fauza DO, Fishman SJ, Mehegan K, Atala A. Videofetoscopically assisted fetal tissue engineering: bladder augmentation. *J Pediatr Surg*. 1998;33(1):7–12.
18. Bonilla A. Pediatric Microtia Reconstruction with Autologous Rib. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2018;26(1):57–68. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1064740617301177>
19. Reighard CL, Hollister SJ, Zopf DA. Auricular reconstruction from rib to 3D printing. *J 3D Print Med*. 2018;2(1):35–41.
20. Wellisz T. Reconstruction of the burned external ear using a medpor porous polyethylene pivoting helix framework. *Plast Reconstr Surg*. 1993;91(5):811–8.
21. Bichara DA, O'Sullivan N-A, Pomerantseva I, Zhao X, Sundback CA, Vacanti JP, et al. The Tissue-Engineered Auricle: Past, Present, and Future. *Tissue Eng Part B Rev*. 2012;18(1):51–61. <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.teb.2011.0326>
22. Kang HW, Lee SJ, Ko IK, Kengla C, Yoo JJ, Atala A. A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity. *Nat Biotechnol*. 2016;34(3):312–9.
23. Niu Y, Liu G, Chen C, Fu M, Fu W, Zhao Z, et al. Urethral reconstruction using an amphiphilic tissue-engineered autologous polyurethane nanofiber scaffold with rapid vascularization function. *Biomater Sci*. 2020;8(8):2164–74. <http://xlink.rsc.org/?DOI=C9BM01911A>
24. Abbas TO, Ali TA, Uddin S. Urine as a Main Effector in Urological Tissue Engineering—A Double-Edged Sword. *Cells*. 2020;9(3):538. <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/3/538>
25. Liu JS, Bury MI, Fuller NJ, Sturm RM, Ahmad N, Sharma AK. Bone Marrow Stem/Progenitor Cells Attenuate the Inflammatory Milieu Following Substitution Urethroplasty. *Sci Rep*. 2016;6(1):35638. <http://www.nature.com/articles/srep35638>
26. Raya-Rivera A, Esquiliano DR, Yoo JJ, Lopez-Bayghen E, Soker S, Atala A. Tissue-engineered autologous urethras for patients who need reconstruction: An observational study. *Lancet*. 2011;377(9772):1175–82.
27. Sabetkish S, Sabetkish N, Kajbafzadeh A-M. In-vivo regeneration of bladder muscular wall with whole decellularized bladder matrix: A novel hourglass technique for duplication of bladder volume in rabbit model. *J Pediatr Surg*. 2019;S0022-3468(19):30883–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31959427>
28. Estrada Mira S, Morales Castro CA, Chams Anturi A, Arango Rave M, Restrepo Munera LM. Use of the extracellular matrix from the porcine esophagus as a graft for bladder enlargement. *J Pediatr Urol*. 2019;15(5):531–45.
29. Atala A, Bauer SB, Soker S, Yoo JJ, Retik AB. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. *Lancet*. 2006;367(9518):1241–6.
30. Schäfer F-M, Stehr M. Tissue engineering in pediatric urology—a critical appraisal. *Innov Surg Sci*. 2018;3(2):107–18.
31. Barbagli G, Heidenreich A, Zugor V, Karapanos L, Lazzeri M. Urothelial or oral mucosa cells for tissue-engineered urethroplasty: A critical revision of the clinical outcome. *Asian J Urol*. 2020;7(1):18–23. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214388219300505>
32. Martin LY, Ladd MR, Werts A, Sodhi CP, March JC, Hackam DJ. Tissue engineering for the treatment of short bowel syndrome in children. *Pediatr Res*. 2018;83(1–2):249–57. <http://www.nature.com/articles/pr2017234>
33. Díaz-Moreno E, Durand-Herrera D, Carriel V, Martín-Piedra M-Á, Sánchez-Quevedo M-C, Garzón I, et al. Evaluation of freeze-drying and cryopreservation protocols for long-term storage of biomaterials based on decellularized intestine. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater*. 2018;106(2):488–500. <http://doi.wiley.com/10.1002/jbmb.b.33861>
34. Kitano K, Schwartz DM, Zhou H, Gilpin SE, Wojtkiewicz GR, Ren X, et al. Bioengineering of functional human induced pluripotent stem cell-derived intestinal grafts. *Nat Commun*. 2017;8(1):765–77. <http://www.nature.com/articles/s41467-017-00779-y>
35. Liu Y, Nelson T, Chakroff J, Cromeens B, Johnson J, Lannutti J, et al. Comparison of polyglycolic acid, polycaprolactone, and collagen as scaffolds for the production of tissue engineered intestine. *J Biomed Mater Res*. 2019;107(3):750–60.
36. Liu Y, Cromeens BP, Wang Y, Fisher K, Johnson J, Chakroff J, et al. Comparison of different in vivo incubation sites to produce tissue-engineered small intestine. *Tissue Eng - Part A*. 2018;24(13–14):1138–47.
37. Perin S, McCann CJ, De Coppi P, Thapar N. Isolation and characterisation of mouse intestinal mesoangioblasts. *Pediatr Surg Int*. 2019;35(1):29–34.

38. Rouch JD, Scott A, Jabaji ZB, Chiang E, Wu BM, Lee SL, et al. Basic fibroblast growth factor eluting microspheres enhance distraction enterogenesis. *J Pediatr Surg*. 2016;51(6):960–5.
39. Workman MJ, Mahe MM, Trisno S, Poling HM, Watson CL, Sundaram N, et al. Engineered human pluripotent-stem-cell-derived intestinal tissues with a functional enteric nervous system. *Nat Med*. 2017;23(1):49–59.
40. Jahanbin A, Rashed R, Alamdari DH, Koohestanian N, Ez-zati A, Kazemian M, et al. Success of Maxillary Alveolar Defect Repair in Rats Using Osteoblast-Differentiated Human Deciduous Dental Pulp Stem Cells. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016;74(4):829.e1–829.e9. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278239115016560>
41. Mossaad A, El Badry T, Abdelrahman M, Abd Elazeem A, Ghanem W, Hassan S, et al. Alveolar Cleft Reconstruction Using Different Grafting Techniques. *Maced J Med Sci*. 2019;7(8):1369–73. <https://spiroski.migration.publicknowledgeproject.org/index.php/mjms/article/view/oam-jms.2019.236>
42. Panetta NJ, Gupta DM, Slater BJ, Kwan MD, Liu KJ, Longaker MT. Tissue Engineering in Cleft Palate and Other Congenital Malformations. *Pediatr Res*. 2008 May;63(5):545–51. <http://www.nature.com/doi/10.1203/PDR.0b013e31816a743e>
43. Sahai S, Wilkerson M, Xue H, Moreno N, Carrillo L, Flores R, et al. Wharton's Jelly for Augmented Cleft Palate Repair in a Rat Critical-Size Alveolar Bone Defect Model. *Tissue Eng Part A*. 2020;26(11–12):591–601. <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.tea.2019.0254>
44. Martín-del-Campo M, Rosales-Ibañez R, Rojo L. Biomaterials for Cleft Lip and Palate Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2176. <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/9/2176>
45. Wang MM, Flores RL, Witek L, Torroni A, Ibrahim A, Wang Z, et al. Dipyridamole-loaded 3D-printed bioceramic scaffolds stimulate pediatric bone regeneration in vivo without disruption of craniofacial growth through facial maturity. *Sci Rep*. 2019;9(1)
46. Brett E, Tevlin R, McArdle A, Seo EY, Chan CKF, Wan DC, et al. Human Adipose Derived Stromal Cell Isolation Methods and Use in Osteogenic and Adipogenic In Vivo Applications. *Curr Protoc Stem Cell Biol*. 2017;43(1):2H.1.1–2H.1.15. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpsc.41>
47. Licerias-Licerias E, Garzón I, España-López A, Oliveira ACX, García-Gómez M, Martín-Piedra MÁ, et al. Generation of a bioengineered autologous bone substitute for palate repair: an in vivo study in laboratory animals. *J Tissue Eng Regen Med*. 2017;11(6):1907–14.
48. Ophof R, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM, Von Den Hoff JW. Evaluation of a collagen-glycosaminoglycan dermal substitute in the dog palate. *Tissue Eng*. 2007;13(11):2689–98.
49. Martín-Piedra MA, Alaminos · M, Fernández-Valadés-Gómez · R, España-López · A, Licerias-Licerias · E, Sánchez-Montesinos · I, et al. Development of a multilayered palate substitute in rabbits: a histochemical ex vivo and in vivo analysis. *Histochem Cell Biol*. 2017;147:377–88.

**Si desea citar nuestro artículo:**

Botía Martínez C, Fernández Valadés R, Alaminos Mingorance M. Aplicación de la ingeniería tisular en cirugía pediátrica. *Actual Med*.2023;108(817):157–164. DOI:10.15568/am.2023.817.rev01



# NUEVA REVISTA ANDALUCÍA MÉDICA *magazine*

Un medio de expresión y opinión  
**para todos los médicos colegiados andaluces**

Con un cuidado diseño **para hacer más accesibles  
e interesantes sus contenidos**



**CADA 4 MESES**

**EN TU EMAIL Y EN  
[WWW.ANDALUCIAMEDICA.ES](http://WWW.ANDALUCIAMEDICA.ES)**

# PASADO Y PRESENTE DEL TRATAMIENTO FRENTE A LA COVID-19

## PAST AND PRESENT OF COVID-19 TREATMENT

Quintanilla Carrillo, Belen<sup>1</sup>; López Zúñiga, Miguel Ángel<sup>2</sup>; López Ruz, Miguel Ángel<sup>2</sup>

1. Facultad Medicina. Universidad de Granada

2. Unidad Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Recibido: 25/08/2022 | Revisado: 11/12/2022 | Aceptado: 03/04/2023

DOI:10.15568/am.2023.817.rev02

Actual Med.2023;108(817):166-184

### Revisión

#### RESUMEN

Desde el inicio de la pandemia por COVID-19 en diciembre de 2019 se han ido proponiendo y utilizando numerosos fármacos en un intento de hacer frente a esta nueva enfermedad, con frecuentes cambios y actualizaciones en las guías de tratamiento y sus recomendaciones. Así pues, este trabajo se plantea con el objetivo de mostrar cómo ha sido la evolución del tratamiento de la COVID-19 a lo largo de este periodo. Para ello, se llevó a cabo una revisión de la literatura disponible en Pubmed, MedRxiv y las guías de tratamiento WHO, NIH y NICE. En base a la información obtenida de estas fuentes se concluye que de todos los medicamentos propuestos, tan solo los corticoides, Remdesivir y Tocilizumab han mostrado algún beneficio en los estudios realizados en pacientes con COVID-19; mientras que Cloroquina, Hidroxicloroquina y Lopinavir/ritonavir, fármacos muy utilizados al inicio, han quedado totalmente descartados. Por su parte, Anakinra, Baricitinib y Colchicina han mostrado un potencial beneficio en los primeros estudios, aunque todavía no se tiene una clara evidencia de su eficacia que permita su recomendación como tratamiento en este tipo de pacientes. En cuanto a la anticoagulación, no hay evidencia que justifique el uso de dosis terapéuticas o intermedias en pacientes hospitalizados con COVID-19, por lo que a día de hoy se recomienda la administración de dosis profilácticas.

#### ABSTRACT

Since the onset of the COVID-19 pandemic in December 2019, many drugs have been proposed and used in an attempt to address this new disease, which has led to constant changes and updates to treatment guidelines and their recommendations. This review sets out what the evolution of COVID-19 treatment has been like throughout the pandemic. To this end, a review of the literature available on Pubmed, MedRxiv and the WHO, NIH and NICE treatment guides was carried out. Based on this information it has been seen that of all the proposed drugs, only corticosteroids, Remdesivir and Tocilizumab have shown some benefit in studies in patients with COVID-19; while Chloroquine, Hydroxychloroquine and Lopinavir/ritonavir, drugs widely used at the outset, have been completely discarded. On the other hand, although Anakinra, Baricitinib and Colchicine have shown a potential benefit in the first studies, there is still no clear evidence of its effectiveness that allows its recommendation as a treatment in this type of patients. As for anticoagulation, there is no evidence to justify the use of therapeutic or intermediate doses in patients hospitalized with COVID-19, so today prophylactic dose administration is recommended.

#### Palabras clave:

SARS-COV-2;  
COVID-19;  
Tratamiento;  
Hidroxicloroquina;  
Corticoides;  
Tocilizumab;  
Anakinra;  
Ritonavir;  
Redemsivir;  
Anticoagulación;  
Vitamina D;  
Baricitinib.

#### Keywords:

SARS-COV-2;  
COVID-19;  
Treatment;  
Hydroxychloroquine;  
Corticosteroids;  
Tocilizumab;  
Anakinra;  
Ritonavir;  
Redemsivir;  
Anticoagulation;  
Vitamin D;  
Baricitinib.

Correspondencia

Miguel Angel López Zúñiga

Av. de las Fuerzas Armadas, 2 · 18014 Granada. 2ª planta izquierda  
Enfermedades infecciosas

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad COVID-19 ha provocado más de 3 millones de muertes desde el inicio de la pandemia. Es necesario observar con perspectiva los fármacos que se han ido investigando y utilizando durante la pandemia. Para ello es indispensable conocer las tres fases o estadios en los que se divide la enfermedad: una fase viral o infección temprana, una fase de afectación pulmonar y, por último, una fase de respuesta inflamatoria sistémica (1), responsable del síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) que observamos en los pacientes más graves.

Por tanto, aunque establecer una terapia antiviral eficaz es importante en la lucha contra la COVID-19, encontrar inmunomoduladores capaces de bloquear la “tormenta de citoquinas” responsable de la fase más grave de la enfermedad, y saber el momento justo en el que utilizarlos, es crucial para reducir la mortalidad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión de la literatura disponible en Pubmed, medRxiv y las guías NIH, WHO y NICE; indentificando los artículos con información relevante sobre el tratamiento de la COVID-19, publicados en Inglés y en Español, desde el inicio de la pandemia en diciembre de 2019 hasta marzo de 2021. Entre los términos utilizados en la búsqueda incluimos: SARS-COV-2, COVID-19 en combinación con *treatment, chloroquine, hydroxychloroquine, lopinavir, remdesivir, interferon, tocilizumab, anakinra, baricitinib, colchicine, corticosteroids, dexamethasone*. Se incluyeron artículos de revisión, series de casos, estudios observacionales, estudios quasi-experimentales, ensayos clínicos y metaanálisis. Debido a la gran cantidad de estudios publicados nos hemos centrado en aquellos que presentaban una evidencia científica más sólida.

## RESULTADOS

### FASE VIRAL

#### COLORQUINA E HIDROXICOLORQUINA

Multitud de artículos publicados al inicio de la pandemia (tabla 1) obtuvieron resultados positivos en el uso de cloroquina (CQ) e hidroxiclolorquina (HCQ). Sin embargo, durante los meses de abril y mayo de 2020 se publicaron varios estudios experimentales

(2-4), en los que el tratamiento con CQ o HCQ no resultó beneficioso y se asoció a efectos adversos como el alargamiento del intervalo QT.

Finalmente, en junio de 2020 los resultados del ensayo clínico RECOVERY (5) no mostraron beneficio en el uso de HCQ en pacientes con COVID-19 hospitalizados. En este estudio se incluyeron 4761 pacientes, de los cuales 1542 recibieron HCQ y 3132 el tratamiento habitual, no observándose diferencias significativas en la mortalidad a 28 días (25.7% vs 23.5%), ni en la duración de la estancia hospitalaria. En octubre de 2020, se publicó el ensayo clínico SOLIDARITY (6) con unos resultados similares.

#### LOPINAVIR/RITONAVIR

Basado en el uso de Lopinavir/Ritonavir (LPVr) en el SARS y MERS se propuso el uso de estos fármacos al inicio de la pandemia; sin embargo, al igual que con HCQ, se comprobó la ausencia de beneficio clínico (tabla 1).

En junio de 2020, ensayo clínico RECOVERY (7) concluyó que el tratamiento con LPV/r en pacientes con COVID-19 no era beneficioso, puesto que no reducía la mortalidad a 28 días ni tampoco mostraba una mayor y más rápida mejoría clínica en comparación con el control. Posteriormente, se publicó el ensayo clínico SOLIDARITY6 con unos resultados similares.

#### INTERFERON (ALFA, BETA)

Los interferones (IFN) se utilizan como tratamiento de múltiples infecciones virales y han mostrado una potente actividad *in vitro* e *in vivo* en el MERS. Por ello se propusieron como tratamiento de la COVID-19; sin embargo, han mostrado heterogeneidad en los resultados obtenidos (tabla 1), sin obtener una proyección en los protocolos actuales.

El ensayo clínico SOLIDARITY6 (diciembre de 2020) incluyó 4100 pacientes con COVID-19, de los cuales 2050 recibieron IFN beta-1a subcutáneo (3 dosis de 44 µg los días 0, 3 y 6) o intravenoso (10 µg/ día durante 6 días) y fueron comparados con un grupo control (n=2050), sin observarse diferencias significativas en la mortalidad a 28 días. De hecho, se vio una tendencia a una mayor mortalidad en el grupo con IFN (243 vs 216 muertes; RR 1.16, 95% IC: 0.96 -1.39; *p*=0.11).

#### REMDESIVIR

Remdesivir (RDV) es un análogo de nucleótidos que actúa como inhibidor de la ARN polimerasa viral. Ha demostrado efectividad *in vitro* y en animales en el SARS y en el MERS, tanto como agente profiláctico como terapéutico.

Autores	Intervenciones	Diseño del estudio	Pacientes y regímenes de tratamientos
Gautret P et al (8)	HCQ vs HCQ + AZM vs control	Ensayo clínico abierto (N=36)	14 pacientes recibieron HCQ oral (200mg 3 veces al día) durante 10 días 6 pacientes recibieron HCQ oral + AZM (500mg el primer día, 250mg/día los siguientes 4 días) 16 pacientes formaron el grupo control
Chen Z et al (9) *	HCQ vs control	Ensayo clínico controlado y aleatorizado doble ciego (N= 62)	31 pacientes recibieron HCQ oral (400mg/día) durante 5 días + tratamiento habitual (antivirales, antibióticos, inmunoglobulinas, corticoides, oxigenoterapia) 31 pacientes recibieron solo el tratamiento habitual
Chen J et al (2)	HCQ vs control	Estudio piloto aleatorizado (N=30)	15 pacientes recibieron HCQ (400mg/día) durante 5 días + tratamiento habitual 15 pacientes recibieron solo el tratamiento habitual
Tang W et al (3)	HCQ vs control	Ensayo clínico abierto aleatorizado (N=150)	75 pacientes recibieron HCQ oral (1200mg/día durante 3 días, seguido de 800mg/día hasta completar las 2-3 semanas) + tratamiento habitual 75 pacientes recibieron el tratamiento habitual
Borba MGS et al (4)	CQ a dosis altas vs CQ a dosis bajas	Ensayo clínico fase III, aleatorizado paralelo y doble ciego (N=81)	41 pacientes recibieron CQ oral a dosis altas (600mg dos veces al día durante 10 días) 40 pacientes recibieron CQ a dosis bajas (dos dosis de 450mg el día 0, seguido de 450mg/día los días 1-4)
RECOVERY Collaborative Group (5)	HCQ vs control	Ensayo clínico abierto controlado y aleatorizado (N=4761)	1561 pacientes recibieron HCQ oral (800mg a las 0 y 6h, seguido de 400mg cada 12h durante los siguientes 9 días) + tratamiento habitual 3155 pacientes recibieron el tratamiento habitual
Mitjà O et al (10)	HCQ vs control	Ensayo clínico abierto aleatorizado (N= 293)	136 pacientes recibieron HCQ oral (800mg en el día 1, seguido de 400mg/día durante 6 días) 157 pacientes formaron el grupo control
Skipper CP et al (11)	HCQ vs placebo	Ensayo clínico controlado aleatorizado y doble ciego (N=423)	201 pacientes recibieron HCQ oral (una dosis de 800mg seguida de otra de 600mg a las 6-8h, luego 600mg/día durante 4 días más) 194 pacientes recibieron placebo
WHO SOLIDARITY trial (6)	HCQ vs control	Ensayo clínico abierto aleatorizado	947 pacientes recibieron HCQ oral (dos dosis de 800mg a las 0 y 6h, seguida de 400mg a las 12h y dos veces al día durante los siguientes 10 días) 906 pacientes formaron el grupo control
Cao B et al (12)	LPV/r vs tratamiento habitual	Ensayo clínico abierto controlado aleatorizado (N=199)	99 pacientes recibieron LPV/r (400/100 mg dos veces al día durante 14 días) 100 pacientes recibieron únicamente el tratamiento habitual
RECOVERY collaborative group (7)	LPV/r vs tratamiento habitual	Ensayo clínico abierto controlado aleatorizado (N=5040)	1616 pacientes recibieron LPV/r (400/100mg) durante 10 días 3424 pacientes recibieron únicamente tratamiento habitual
WHO Solidarity Trial Consortium (6)	LPV/r vs control	Ensayo clínico abierto controlado aleatorizado (N=2771)	1399 pacientes recibieron LPV/r (200/50mg dos veces al día durante 14 días) 1372 pacientes no recibieron LPV/r
Hung IF et al (13)	LPV/r + rivabirina + IFN beta-1b s.c vs LPV/r	Ensayo clínico abierto aleatorizado (N=127)	86 pacientes recibieron la triple terapia con LPV/r oral (400/100mg cada 12 horas) + rivabirina (400mg/12h) + IFN beta-1b s.c (3 dosis de 8 MUI en días alternos) durante 14 días 41 pacientes recibieron únicamente LPV/r
WHO Solidarity Trial Consortium (6)	IFN beta-1a s.c/i.v vs control	Ensayo clínico abierto controlado aleatorizado (N=4100)	2050 pacientes recibieron IFN beta-1a s.c (3 dosis de 44 µg los días 0, 3 y 6) o i.v (10 µg/ día durante 6 días) 2050 pacientes formaron el grupo control
Monk PD et al (14)	IFN beta-1a inhalado vs placebo	Ensayo clínico controlado aleatorizado y doble ciego (N=101)	48 pacientes recibieron INF beta-1a inhalado (6 MUI) durante 14 días 50 pacientes recibieron placebo

**Tabla 1.** Estudios de cloroquina, hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir e interferon como tratamiento en pacientes con COVID-19. HCQ, hidroxiclороquina; AZM, versión provisional puesto que no han sido publicados a fecha de la elaboración de este documento. LPV/r, lopinavir/ritonavir; HR, hazard ratio; IC, intervalo

Resultados	Efectividad (SI/NO)
El tratamiento con HCQ +/- AZM fue beneficioso. La PCR fue negativa en el 57.1% de los pacientes tratados solo con HCQ, el 100% de los pacientes tratados con HCQ + AZM y el 12,5% de los pacientes del grupo control	SI
El tiempo de remisión de la fiebre y la tos fue menor en el grupo tratado con HCQ y la proporción de pacientes en los que la neumonía había mejorado fue mayor (80.6% vs 54.8%)	SI
A día 7, la PCR fue negativa en el 86.7% del grupo con HCQ y en el 93.3% del grupo control. Además, el tiempo para la normalización de la temperatura fue similar en ambos grupos y la proporción de pacientes en los que la neumonía había mejorado fue mayor en el grupo control (33.3% vs 46.7%)	NO
La probabilidad de negativización de la PCR a 28 días fue similar en ambos grupos (85.4% vs 81.3%). Además, los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo de HCQ (30% vs 9%)	NO
La negativización de la PCR fue similar en ambos grupos (77.5% vs 75.6%) mientras que la mortalidad a los 13 días fue mayor en el grupo con CQ a dosis altas (39% vs 15%), con más casos de intervalo QTc alargado (18.9% vs 11.1%)	NO
El tratamiento con HCQ no resultó en una menor mortalidad a 28 días en comparación con el control (27% vs 25%). Además, la probabilidad de ser dado de alta a los 28 días fue menor en el grupo de HCQ (59.6% vs 62.9%) y la probabilidad de progresar a VM o muerte fue mayor (30.7% vs 26.9%)	NO
El tratamiento con HCQ no fue beneficioso. No redujo la carga viral a los 7 días, ni el riesgo de hospitalización (7.1% vs 5.9%) ni tampoco el tiempo hasta la resolución de los síntomas (12 días vs 10 días).	NO
El tratamiento con HCQ no redujo la sintomatología. Además, los efectos adversos fueron mayores en el grupo con HCQ (43% vs 22%)	NO
El tratamiento con HCQ no redujo la mortalidad; tampoco tuvo efecto sobre la necesidad de VM o duración de la estancia hospitalaria	NO
La mortalidad a 28 días (19.2% vs. 25.0%; diferencia -5.8, 95% IC: -17.3 -5.7); el tiempo de recuperación (16 días vs 16 días; HR 1.31; 95% IC: 0.95-1.85; p=0.09) y la carga de ARN viral (día 10, 50.0% vs. 48.6%; día 14, 55.2% vs. 57.1%; día 28, 60.3% vs. 58.6%) fueron similares en ambos grupos. Los pacientes tratados con LPV/r presentaron más efectos adversos gastrointestinales que los del grupo control y, de estos, 13 se vieron obligados a dejar el estudio.	NO
El tratamiento con LPV/r no se asoció a una disminución de la mortalidad a 28 días (23% vs 22%; RR 1.03, 95% IC: 0.91-1.17; p=0.60); ni a una mayor probabilidad de alta hospitalaria a 28 días (69% vs 70%; RR 0.98 95% IC: 0.91-1.05; p=0.53); ni a una disminución del riesgo de progresión a ventilación mecánica o muerte (RR 1.09, 95% IC: 0.99-1.20; p=0.092) en comparación con el control.	NO
El tratamiento con LPV/r no redujo la mortalidad a 28 días (RR 1.00; 95% IC: 0.79 -1.25; p=0.97) ni tampoco la progresión a VM o la duración de la estancia hospitalaria.	NO
El tiempo necesario para la negativización de la PCR (7 días vs 12 días, HR 4.37 95% IC: 1.86- 10.24], p=0.001) y el completo alivio de los síntomas (4 días vs 8 días HR 3.92, 95% IC: 1.66-9.23], p<0.0001) fue significativamente menor en el grupo que recibió la triple terapia antiviral en comparación con el control	SI
No se observaron diferencias significativas en la mortalidad a 28 días, aunque se vio una tendencia a una mayor mortalidad en el grupo con IFN (243 muertes vs 216 muertes, RR 1.16, 95% IC: 0.96 -1.39; p=0.11)	NO
Los pacientes que recibieron IFN se recuperaron más rápido, con una mayor probabilidad de mejoría en la EOMC a 15 días (OR 2.32 95% IC:1.07-5.04; p=0.033) y de alcanzar una puntuación de 1 en la EOMC durante el tratamiento (HR 2.19, 95% IC: 1.03-4.69]; p=0.043) que aquellos que recibieron placebo	SI

azitromicina; UCI, unidad cuidados intensivos; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; VM, ventilación mecánica. \* De estos artículos sólo está disponible la de confianza; RR, rate ratio; WHO, world health organization; VM, ventilación mecánica.

En abril'20, se publicó el primer ensayo clínico en el que se utilizó RDV (200 mg el primer día, seguido de 100 mg/día durante 5-9 días) como tratamiento en pacientes con COVID-19 (N=53). A los 28 días, se observó una mayor mejoría clínica (HR 0.33, 95% IC: 0.16-0.68) y una menor mortalidad (18% vs 5%) en los pacientes con ventilación mecánica invasiva (VMI) en comparación con aquellos en ventilación mecánica no invasiva (VMNI) (15).

En el mismo mes, el NIH publicó los resultados preliminares del ensayo clínico ACTT-1 (16), en el que se incluyeron 1062 pacientes hospitalizados con COVID-19, de los cuales: 541 recibieron RDV i.v (200 mg el primer día, seguido de 100 mg/día durante 9 días) y 521 recibieron placebo. Se observó un menor tiempo de recuperación (10 vs 15 días; RR 1.29, 95% IC: 1.12-1.49,  $p<0.001$ ) y una menor mortalidad a 29 días (11.4% vs 15.2%; HR 0.73, 95% IC: 0.52-1.03) en el grupo de RDV. Además, se vio que la tasa de recuperación con RDV fue mayor en los pacientes en los que se administró antes (RR 1.37, 95% IC: 1.14-1.64); y, en aquellos en estadio 5 de la EOMC (RR 1.45, 95% IC: 1.18-1.79).

Hasta este momento los ensayos clínicos habían utilizado la pauta de 10 días de tratamiento. En mayo'20, se publicó un ensayo clínico en el que se incluyeron 397 pacientes con COVID-19 grave que recibieron RDV i.v (200 mg el primer día, seguido de 100 mg/día) durante 10 (n=197) o 5 días (n=200). La pauta de tratamiento de 5 días resultó tan eficaz como la de 10, con un porcentaje de pacientes con mejoría clínica a las dos semanas similar (64% vs 54%), y con una menor aparición de efectos adversos (21% vs 35%). Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con VMI, la mortalidad a 14 días fue mayor con la pauta corta en comparación con la de 10 días (40% vs 17%) (17).

En agosto'20, se publicó otro ensayo clínico en el que también se compararon las dos pautas de tratamiento con RDV i.v (200 mg primer día seguido de 100mg/día) pero, a diferencia del anterior, se incluyó un grupo control y se realizó en pacientes con COVID-19 moderado. Se incluyeron 584 pacientes, de los cuales: 197 recibieron RDV durante 10 días y 199 durante 5 días. A los 11 días, la pauta corta mostró un mayor porcentaje de pacientes con mejoría clínica con respecto al control (70% vs 61%,  $p=0.02$ ), aunque la trascendencia clínica de este hallazgo es incierta. No se encontraron diferencias en la mejoría clínica entre la pauta de 10 días y el control, pero sí una mayor aparición de efectos adversos (12%, 95% IC: 1.6-21.8,  $p=0.02$ ) (18).

El ensayo clínico SOLIDARITY (6), publicado en diciembre'20, incluyó a 5451 pacientes con COVID-19, de los cuales: 2743 recibieron RDV i.v (200 mg el primer día seguido de 1000 mg/día) durante 10 días y 2708 formaron el grupo control. Los resultados no mostraron diferencias en la supervivencia a 28 días, ni tampoco en la necesidad de VM o tiempo de ingreso hospitalario.

Autores	Intervenciones	Diseño del estudio
Grein J et al (15)	RDV i.v	Ensayo clínico abierto no controlado (N=53)
Wang Y et al (19)	RDV i.v vs placebo	Ensayo clínico aleatorizado controlado y doble ciego (N=236)
Beigel JH et al. ACTT-1 trial (16)	RDV i.v vs placebo	Ensayo clínico aleatorizado controlado y doble ciego (N=1062)
Goldman JD et al (17)	RDV i.v 5 días vs 10 días	Ensayo clínico abierto aleatorizado (N= 397)
Spinner JD et al (18)	RDV i.v 5 días vs RDV i.v 10 días vs tratamiento habitual	Ensayo clínico abierto controlado aleatorizado (N=584)
WHO Solidarity Trial Consortium (6)	RDV i.v vs tratamiento habitual	Ensayo clínico abierto controlado aleatorizado (N= 5451)



Pacientes y regímenes de tratamiento	Resultados	Efectividad (SI/NO)
53 pacientes recibieron RDV iv (200mg el primer día, seguido de 100mg/día durante 5-9 días)	Se observó una mejoría clínica a los 28 días en el 84% de los pacientes, que fue menos frecuente entre los pacientes con VMI en comparación con aquellos en VMNI (HR 0.33, 95% IC: 0.16-0.68). Se vio una mayor mortalidad en el grupo de pacientes con VMI (18%) frente a aquellos que no la precisaron (5%), con una mortalidad global del 13%.	SI
158 pacientes recibieron RDV i.v (200mg el primer día, seguido de 100mg/día durante 9 días)  78 pacientes recibieron placebo	No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en el tiempo necesario para la mejoría clínica (21 días vs 23 días) o la mortalidad a 28 días (14% vs 13%). Se vio una tendencia a una mejoría clínica más rápida en el grupo que recibió RDV en los primeros 10 días tras el inicio de los síntomas en comparación con el grupo placebo (18 días vs 23 días), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Un 12% de los pacientes en el grupo de RDV tuvo que dejar el estudio por efectos adversos, frente a un 5% en el grupo placebo.	NO
541 pacientes recibieron RDV i.v (200mg el primer día, seguido de 100mg/día durante 9 días)  521 pacientes recibieron placebo	Menor tiempo de recuperación (10 días vs 15 días; RR 1.29, 95% IC: 1.12-1.49, p<0.001) y menor mortalidad a 29 días (11.4% vs 15.2%; HR 0.73, 95% IC:0.52-1.03), en los pacientes que recibieron RDV en comparación con el placebo, siendo más evidente el beneficio en los pacientes en los que se administró antes, en menos de 10 días desde el inicio de los síntomas (RR 1.37, 95% IC: 1.14-1.64); y, en los pacientes en estadio 5 de la EOMC, con requerimiento de oxígeno a bajo flujo (RR 1.45, 95% IC: 1.18-1.79).	SI
200 pacientes recibieron RDV i.v (200mg el primer día, seguido de 100mg/día) durante 5 días  197 pacientes recibieron RDV i.v (200mg el primer día, seguido de 100mg/día) durante 10 días	La pauta de 5 días de tratamiento con RDV es tan eficaz como la de 10 días en pacientes que no requieren de VMI y, además, se asoció a una menor aparición de efectos adversos (21% vs 35%). Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con VMI la mortalidad a 14 días fue mayor en el grupo con la pauta de 5 días en comparación con la de 10 días (40% vs 17%).	-
197 pacientes recibieron RDV i.v durante 10 días  199 pacientes recibieron RDV i.v durante 5 días  200 pacientes recibieron tratamiento habitual (control)	A los 11 días de tratamiento, la pauta de tratamiento de 5 días mostró un mayor porcentaje de pacientes con mejoría clínica con respecto al grupo control (70% vs 61%, p=0.02). Se observó una mayor aparición de efectos adversos en el grupo de tratamiento de 10 días en comparación con el control (12%, 95% IC: 1.6-21.8%, p= 0.02).	SI
2743 pacientes recibieron RDV i.v (200mg el primer día seguido de 100mg/día) durante 10 días  2708 pacientes recibieron tratamiento habitual (control)	No se observaron diferencias en la mortalidad a 28 días, necesidad de ventilación mecánica o tiempo de estancia hospitalaria entre ambos grupos.	NO

**Tabla 2.** Ensayos clínicos que estudiaron la eficacia de Remdesivir en pacientes con COVID-19. RDV, remdesivir; i.v, intravenoso; HR, hazard ratio; RR, rate ratio; VMI, ventilación mecánica invasiva; VMNI, ventilación mecánica no invasiva; IC, intervalo de confianza; WHO, world health organization; EOMC, escala ordinal de mejoría clínica.

## FASE HIPERINFLAMATORIA

### CORTICOIDES

Durante las epidemias de SARS y MERS, se utilizaron como tratamiento del SDRA causado por estos virus asociándose a efectos beneficiosos, a pesar de aumentar la viremia y retrasar el aclaramiento viral.

En junio de 2020, se publicó el ensayo clínico RECOVERY (20), que incluyó a 6425 pacientes con COVID-19, de los cuales: 2104 recibieron tratamiento con dexametasona (8 mg/día) durante 10 días y 4321 recibieron únicamente el tratamiento habitual. La mortalidad a 28 días fue menor en el grupo de dexametasona en comparación con el control (22.9% vs 25.7%, RR 0.83; 95% IC: 0.75-0.93;  $p<0.001$ ). Además, esta reducción de la mortalidad fue más marcada en los pacientes en VMI (29.3% vs 41.4%, RR 0.65, 95% IC: 0.48-0.88;  $p=0.0003$ ) y necesidad de oxigenoterapia (23.3% vs 26.2%, RR 0.80 IC: 0.67-0.96;  $p=0.0021$ ). Por el contrario, no se halló beneficio en los pacientes que no requirieron soporte respiratorio (RR 1.22 IC: 0.86 -1.75;  $p=0.14$ ).

En septiembre de 2020, se publicó un ensayo clínico en el que 299 pacientes con COVID-19 ingresados en UCI fueron aleatorizados a recibir tratamiento con dexametasona i.v (20 mg/día durante 5 días, seguido de 10mg/día 5 días más) (n=151) o el tratamiento habitual (n=148). A los 28 días, el uso de dexametasona se asoció a un aumento significativo del número de días sin necesidad de VM en comparación con el control (6.6 vs 4 días, diferencia 2.26; 95% IC: 0.2-4.38;  $p=0.04$ ) (21).

### TOCILIZUMAB

Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor de la IL-6 y se utiliza como tratamiento en enfermedades reumatológicas y en el síndrome de liberación de citoquinas causado por la terapia con CAR-T en pacientes oncológicos. La IL-6 juega un papel muy importante dentro del síndrome hiperinflamatorio que se produce en la COVID-19, lo que sugiere que el tratamiento con fármacos anti-IL-6 podría ser beneficioso en la fase hiperinflamatoria de la enfermedad.

En septiembre'20, se publicó el primer ensayo clínico con TCZ, en el que participaron 26 pacientes con COVID-19. Se dividieron en tres grupos en función del tratamiento administrado: favipiravir oral (1600 mg 2v/día el primer día, seguido de 600mg 2v/día durante 6 días), TCZ i.v (dosis única de 4-8 mg/kg) o ambos fármacos. Los resultados mostraron un mayor beneficio en el tratamiento con TCZ (con o sin favipiravir) con respecto a la monoterapia con favipiravir. Se observó una mayor remisión de las lesiones pulmonares en las pruebas de imagen (HR 2.66 95 % IC: 1.08-6.53,  $p= 0.019$ ) y una menor incidencia de mortalidad o necesidad de VM (0% vs 28.5%) (26).

Autores	Intervenciones	Diseño del estudio
RECOVERY Collaborative Group (20)	Dexametasona vs tratamiento habitual	Ensayo clínico abierto controlado aleatorizado (N=6425)
Tomazini BM et al (21)	Dexametasona i.v vs tratamiento habitual	Ensayo clínico abierto controlado aleatorizado (N=299)
Dequin PF et al (22)	Hidro cortisona vs placebo	Ensayo clínico aleatorizado controlado y doble ciego (N=149)
Angus DC et al REMAP-CAP (23)	Hidro cortisona i.v vs control	Ensayo abierto aleatorizado (N=384)
Jeronimo CMP et al METCOVID (24)	Metilprednisolona vs placebo	Ensayo clínico paralelo controlado aleatorizado y doble ciego (N=393)
WHO (REACT) (25)	Corticoides vs placebo	Metaanálisis prospectivo (N=1703)



Pacientes y regímenes de tratamiento	Resultados	Efectividad (SI/NO)
<p>2104 pacientes recibieron dexametasona i-v u oral (8mg/día) durante 10 días</p> <p>4321 pacientes recibieron tratamiento habitual</p>	<p>La mortalidad a 28 días fue menor en el grupo de dexametasona en comparación con el tratamiento habitual (22.9% vs 25.7%, RR 0.83; 95% IC: 0.75 - 0.93; p&lt;0.001). La reducción de la mortalidad fue más marcada en los pacientes en ventilación mecánica invasiva (29.3% vs 41.4%, RR 0.65, 95% IC: 0.48-0.88; p=0.0003) y en los que recibieron oxígeno (23.3% vs 26.2%, RR 0.80 IC: 0.67-0.96; p=0.0021). No se halló beneficio en los pacientes que no requirieron soporte respiratorio (RR 1.22 IC: 0.86 -1.75; p=0.14)</p>	SI
<p>151 pacientes recibieron dexametasona i.v (20 mg/día durante 5 días, seguido de 10mg/día 5 días más)</p> <p>148 pacientes recibieron tratamiento habitual</p>	<p>A los 28 días, la dexametasona se asoció a un aumento significativo del número de días sin necesidad de ventilación mecánica en comparación con el tratamiento habitual (6.6 vs 4 días, diferencia 2.26; 95% IC: 0.2-4.38; p =0.04)</p>	SI
<p>76 pacientes recibieron hidrocortisona (200 mg/día durante 7 días, seguido de 100 mg/día durante 4 días y 50 mg/día durante 3 días)</p> <p>73 pacientes recibieron placebo</p>	<p><b>No se observaron diferencias en el fracaso de tratamiento a 21 días entre el grupo con hidrocortisona y el grupo control (42.1% vs 50.7%, p = 0.29) El estudio se paró antes de tiempo, cuando solo contaba con 149 pacientes de los 290 pacientes previstos.</b></p>	NO
<p>137 pacientes recibieron un ciclo de 7 días de hidrocortisona i.v (50 o 100 mg/6 horas)</p> <p>146 pacientes en shock recibieron hidrocortisona (50 mg/6h) durante un max de 28 días</p> <p>108 pacientes no recibieron hidrocortisona</p>	<p>El tratamiento con un ciclo de 7 días de hidrocortisona i.v o una dosis de hidrocortisona en pacientes en estado de shock resultó un 93% y un 80% superior en comparación al grupo control en cuanto a la probabilidad de mejoría (medida en días sin necesidad de soporte cardio-respiratorio) a los 21 días.El estudio se detuvo antes de tiempo y ningún grupo de tratamiento cumplió con los criterios preespecificados de superioridad estadística, lo que impidió sacar conclusiones definitivas.</p>	-
<p>194 pacientes recibieron metilprednisolona i.v(1mg/día durante 5 días)</p> <p>199 recibieron placebo</p>	<p>No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a 28 días entre los dos grupos (38.2% vs 37.1%, p=0.629)</p>	NO
<p>678 pacientes recibieron dexametasona, hidrocortisona o metilprednisolona</p> <p>1025 pacientes recibieron placebo</p>	<p>El tratamiento con corticoides se asoció a una menor mortalidad a 28 días en comparación con el placebo (OR 0.66, 95% IC: 0.53-0.82; p &lt; 0.001)</p>	SI

**Tabla 3.** Estudios con corticoides como tratamiento en pacientes con COVID-19. RR, rate ratio; IC, intervalo de confianza; OD, odds ratio; i.v, intravenoso.

En octubre'20, se dieron a conocer los resultados de cinco grandes ensayos clínicos (27-31), en los que la administración de TCZ i.v (8 mg/kg) en pacientes con COVID-19 grave/crítico no resultó beneficiosa. No obstante, en el ensayo EMPACTA31, TCZ redujo en un 7% el porcentaje acumulativo de pacientes con necesidad de VM o que habían fallecido a los 28 días (aunque no redujo la mortalidad global por cualquier causa a 28 días); y, en el ensayo CORIMUNO 28, el grupo con TCZ mostró una menor incidencia de necesidad de VMNI, VM o muerte a 14 días.

En enero de 2021, se publicaron dos ensayos clínicos cuyos resultados fueron contradictorios. Por un lado, el REMAP-CAP (32), en el que participaron 792 pacientes con COVID-19 ingresados en UCI, de los cuales: 350 recibieron una o dos dosis de TCZ i.v (8mg/kg), 45 recibieron Sarilumab i.v (400mg) y 397 formaron el grupo control. Los resultados mostraron una menor mortalidad en los grupos tratados con TCZ y Sarilumab en comparación con el control. Por otro lado, un ensayo clínico (33), en el que participaron 129 pacientes con COVID-19 grave/crítico, no mostró beneficio en el uso de TCZ (8mg/kg) con respecto al tratamiento habitual. De hecho, la mortalidad a 15 días fue mayor en el grupo de intervención, lo que llevó a la interrupción del estudio antes de tiempo.

En mayo de 2021, se publicaron los resultados definitivos del ensayo clínico RECOVERY (34) , en el que participaron 4116 pacientes con COVID hospitalizados y datos de inflamación sistémica (PCR>75mg/L), de los cuales: 2022 recibieron una o dos dosis de TCZ i.v (4-8mg/kg) y 2094 el tratamiento habitual. El tratamiento con TCZ se asoció a una menor mortalidad a 28 días (31% vs 35%; RR 0.85 95% IC: 0.76-0.94; p=0.0028), una mayor probabilidad de alta hospitalaria a 28 días (57% vs 50%, RR 1.22, 95% IC: 1.12-1.33; p<0.0001) y un menor riesgo de progresión a VM o muerte en aquellos que no tenían VM al inicio (33% vs 38%, risk ratio 0.84 95% IC: 0.77-0.92; p<0.0001).

## ANAKINRA

Anakinra es un antagonista del receptor de la IL-1 que ha demostrado su eficacia frente al síndrome de activación macrófagica y otros desórdenes inflamatorios. La IL-1, al igual que la IL-6, está implicada en la "tormenta de citoquinas" responsable del SDRA observado en pacientes con COVID-19.

En noviembre de 2020, Balkhair A. et al publicaron un ensayo clínico en el que se incluyeron 69 pacientes con COVID-19, de los cuales 45 recibieron Anakinra s.c. Se observó una reducción significativa de la necesidad de VMI (31% vs 75%, p<0.001) y de los parámetros inflamatorios, así como un mayor destete de la oxigenoterapia (63% vs 27%, p=0.008) en comparación con el control (35).

Autores	Intervenciones	Diseño del estudio
Zhao et al (26)	Favipiravir vs TCZ vs favipiravir + TCZ	Ensayo clínico aleatorizado (N=26)
Salvarani C et al. RCT-TCZ (27)	TCZ i.v vs tratamiento de soporte	Ensayo clínico abierto y aleatorizado (N=123)
Hermine O et al. CORIMUNO-19 (28)	TCZ i.v vs tratamiento habitual	Ensayo clínico abierto y aleatorizado (N= 130)
Stone JH et al. BACC (29)	TCZ i.v vs placebo	Ensayo clínico aleatorizado, controlado y doble ciego (N=242)
Rosas IO et al COVACTA (30)	TCZ i.v vs placebo	Ensayo clínico aleatorizado, controlado y doble ciego (N=438)
Salama C et al. EMPACTA (31)	TCZ i.v vs placebo	Ensayo clínico aleatorizado, controlado y doble ciego (N=389)
Gordon AC et al. REMAP-CAP (32)	TCZ i.v vs Sarilumab vs control	Ensayo clínico aleatorizado, controlado (N=792)
Veiga VC et al (33)	TCZ i.v vs control	Ensayo clínico abierto aleatorizado y controlado (N=129)
RECOVERY collaborative group (34)	TCZ i.v vs control	Ensayo clínico abierto, aleatorizado y controlado (N=4116)

Pacientes y regímenes de tratamiento	Resultados	Efectividad (SI/NO)
7 pacientes recibieron favipiravir oral (1600 mg 2v/día el primer día, seguido de 600mg 2v/día durante 6 días) 5 pacientes recibieron una dosis de TCZ i.v (4-8 mg/kg). Con posibilidad de una segunda dosis. 14 pacientes recibieron favipiravir + TCZ	Los resultados mostraron un mayor beneficio en el tratamiento con TCZ (con o sin favipiravir) con respecto a la monoterapia con favipiravir. El tratamiento con TCZ en combinación con favipiravir mejoró la inflamación pulmonar y la clínica, ayudó a normalizar los parámetros analíticos y redujo la mortalidad.	SI
60 pacientes recibieron 2 dosis de TCZ i.v (8 mg/kg) separadas 12h 63 pacientes recibieron tratamiento de soporte (con la posibilidad de recibir TCZ como rescate en caso de empeoramiento clínico)	No se obtuvo beneficio en el tratamiento con TCZ. El ensayo se interrumpió antes de tiempo por futilidad.	NO
63 pacientes recibieron 2 dosis de TCZ i.v (8 mg/kg) en los días 1 y 3. 67 pacientes recibieron el tratamiento habitual (antibióticos, antivirales, corticoides, anticoagulantes y tratamiento vasopresor)	El tratamiento con TCZ no logró reducir por debajo 5 puntos la puntuación en escala WHO-CPS a día 4, pero si redujo en un 12% el riesgo de VNI, MV o muerte a los 14 días en comparación con el grupo control. No se observó una reducción de la mortalidad a 28 días.	NO
161 pacientes recibieron TCZ i.v (8 mg/kg) + tratamiento habitual (remdesivir, HCQ, glucocorticoides) 81 pacientes recibieron placebo + tratamiento habitual	El tratamiento con TCZ no redujo el riesgo de intubación o muerte en comparación con el grupo control (10.6% vs 12.5%), ni mostró ningún otro efecto beneficioso. Sin embargo, debido a la amplitud de los IC para las comparaciones de eficacia no se puede descartar que se asocie algún beneficio o daño.	NO
294 pacientes recibieron TCZ i.v (8 mg/kg) 144 pacientes recibieron placebo	El tratamiento con TCZ no mejoró la clínica ni redujo la mortalidad a 28 días en comparación con el placebo (19.7% vs 19.4%). Sin embargo, el tiempo hasta el alta hospitalaria (20 días vs 28 días) y el tiempo en UCI (9.8 días vs 15.5 días) fue menor en el grupo de TCZ. (HR 0.56; 95% IC: 0.33- 0.97; p = 0.04)	NO
249 pacientes recibieron una o dos dosis de TCZ i.v (8 mg/kg) + tratamiento habitual (antivirales, corticoides, tratamiento de soporte) 128 pacientes recibieron una o dos dosis de placebo + tratamiento habitual	El tratamiento con TCZ no redujo la mortalidad a 28 días en comparación con el placebo (10.4% vs 8.6%). Sin embargo, en los pacientes que no estaban recibiendo VM, TCZ redujo la probabilidad de progresión a VM o muerte (12% vs 19.3%)	NO
350 pacientes recibieron una o dos dosis de TCZ i.v (8 mg/kg) + tratamiento habitual 45 pacientes recibieron una única dosis de sarilumab i.v (400 mg) + tratamiento habitual 397 pacientes formaron el grupo control + tratamiento habitual	El tratamiento con TCZ y Sarilumab redujo la mortalidad en comparación con el grupo control (28% vs 35.8%). Además, fue beneficioso en cuanto a la supervivencia a 90 días, el tiempo en UCI y al alta hospitalaria, y la mejoría en la EOMC a 14 días.	SI
65 pacientes recibieron una única dosis de TCZ i.v (8 mg/kg) + tratamiento habitual (HCQ, acitromicina, corticoides y antibióticos) 64 pacientes recibieron únicamente tratamiento habitual	El tratamiento con TCZ resultó en una mayor mortalidad a 15 días en comparación con el grupo control (17% vs 3%; OR 6.42, 95% IC: 1.59 - 43.2)	NO
2022 pacientes recibieron una o dos dosis de TCZ i.v (4-8 mg/kg) + tratamiento habitual 2094 recibieron el tratamiento habitual	El tratamiento con TCZ resultó en una menor mortalidad a 28 días (31% vs 35%; RR 0.85 95% IC: 0.76-0.94; p=0.0028), un menor riesgo de progresión a VM o muerte (33% vs 38%, risk ratio 0.84 95% IC: 0.77-0.92; p<0.0001) y una mayor probabilidad de alta hospitalaria a 28 días (57% vs 50%, RR 1.22, 95% IC: 1.12-1.33; p<0.0001) en comparación con el control	SI

**Tabla 4.** Estudios con Tocilizumab como tratamiento en pacientes con COVID-19. TCZ, tocilizumab; MP, metilprednisolona; i.v, intravenoso; PCR, proteína C reactiva; IL-6, interleuquina 6; LPV/r, lopinavir/ritonavir; VM, ventilación mecánica; HCQ, hidroxicloroquina; IFN, interferon; NNT, número necesario a tratar; UCI, unidad de cuidados intensivos; VNI, ventilación no invasiva; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confianza; OR, odds ratio.

Dos meses más tarde se publicó el ensayo clínico francés CORIMUNO-ANA-1 (36), en el que participaron 116 pacientes con COVID-19 moderado, de los cuales: 59 recibieron Anakinra i.v (400mg/día durante 3 días con una disminución gradual) y 57 tratamiento de soporte. Los resultados no mostraron diferencias en la mortalidad o necesidad de VM a 14 días (34% vs 35%).

En octubre'20, Annweiler C et al publicaron un estudio quasi-experimental en el que se incluyeron 66 ancianos con COVID-19, de los cuales 57 habían recibido una dosis oral de vitamina D (80.000UI) próxima al diagnóstico. La supervivencia fue significativamente mayor en el grupo que recibió la vitamina (82.5% vs 44.4%,  $p=0.023$ ), mostrando un efecto protector de

Autores	Intervenciones	Diseño del estudio	Pacientes y regímenes de tratamiento	Resultados	Efectividad (SI/NO)
Balkhair A et al (35)	Anakinra s.c vs control	Ensayo clínico abierto (N=69)	45 pacientes recibieron Anakinra s.c (200 mg/día durante 3 días, seguido de 100 mg/día durante 7 días)  24 pacientes formaron el grupo control	Anakinra redujo de forma significativa la necesidad de VMI (31% vs 75%, $p<0.001$ ) en comparación con el control. Además, el destete de la oxigenoterapia fue mayor en este grupo (63% vs 27%, $p=0.008$ ) y redujo de forma significativa los parámetros inflamatorios	SI
CORIMUNO-19 Collaborative Group (CORIMUNO-ANA-1) (36)	Anakinra i.v vs tratamiento habitual	Ensayo clínico abierto aleatorizado (N=116)	59 pacientes recibieron Anakinra i.v (400 mg/día durante 3 días con una disminución gradual los siguientes 2 días)  57 pacientes recibieron el tratamiento habitual	El tratamiento con Anakinra no fue beneficio en pacientes con COVID-19 moderado. La progresión a VM o muerte a día 14 fue similar en ambos grupos (34% vs 35%). La mortalidad a 28 días también fue similar (22% vs 24%)	NO

**Tabla 5.** Estudios con Anakinra como tratamiento en pacientes con COVID-19. S.c, subcutáneo; i.v, intravenoso; VM, ventilación mecánica; VMI, ventilación mecánica invasiva.

## VITAMINA D

La vitamina D3 o colecalciferol tiene numerosas funciones fisiológicas, que ejerce a través de su metabolito activo la 1,25(OH)2D. La hipótesis sobre una posible relación entre el déficit de vitamina D y la COVID-19 ha sido apoyada por diversos artículos publicados a lo largo de la pandemia.

En agosto de 2020, se publicó un ensayo clínico que incluyeron 76 pacientes con COVID-19 hospitalizados, de los cuales 50 recibieron un suplemento de 25-hidroxivitamina D o calcifediol oral (0.532mg el día 1, 0.26 mg los días 3, 7, y semanalmente hasta el alta). Se observó una reducción significativa de la necesidad de ingreso en UCI en comparación con el control (2% vs 50%,  $p<0.001$ ) (37).

esta frente a la mortalidad (HR 0.11; 95% IC:0.03-0.48,  $p=0.003$ ). Además, su uso se relacionó con una menor gravedad de la enfermedad según la puntuación obtenida en la EOMC ( $\beta=-3.84$ , 95% IC: -6.07 -1.62;  $p=0.001$ ) (38).

En el mismo mes se publicó el estudio SHADE (39), un pequeño ensayo clínico aleatorizado en el que se incluyeron 40 pacientes con COVID-19 y niveles bajos de vitamina D, de los cuales: 16 recibieron suplementos orales de colecalciferol a altas dosis (60000 UI/día) y 24 recibieron placebo durante 7 días.

A los 21 días, la proporción de pacientes con PCR negativa fue significativamente mayor en el grupo que recibió la suplementación con vitamina D (62.5% vs 20.8%,  $p<0.018$ ).

Autores	Intervenciones	Diseño del estudio	Pacientes y regímenes de tratamiento	Resultados	Efectividad (SI/NO)
Entrenas Castillo M et al (37)	Calcifediol oral vs tratamiento habitual	Ensayo clínico piloto, paralelo, abierto, aleatorizado y doble ciego (N=76)	26 pacientes recibieron el tratamiento habitual (HCQ + AZT) 50 pacientes recibieron calcifediol oral (0.532mg el día 1, 0.266mg los días 3 y 7, y semanalmente hasta el alta)	El tratamiento con calcifediol redujo de manera significativa la necesidad de ingreso en UCI en comparación con los pacientes que únicamente recibieron el tratamiento habitual (2% vs 50%, Fischer test $p<0.001$ )	SI
Annweiler C et al (38)	Vit D3 vs control	Estudio quasi-experimental (N=66)	57 pacientes recibieron un vit D3 oral (bolo único de 80.000 UI) en el mes anterior o la semana siguiente al diagnóstico de COVID-19 9 pacientes que no recibieron suplemento de vit D3	<b>El bolo de vit D3 fue beneficioso, asociándose a una mayor supervivencia en comparación con el control (82.5% vs 44.4%, <math>p=0.023</math>) y a una menor severidad de la enfermedad por COVID-19, pues se asoció inversamente a la puntuación obtenida en la escala EOMC (<math>\beta = -3.84</math>, 95% IC: -6.07 a -1.62, <math>p = 0.001</math>).</b>	SI
Rastogi A et al (39)	Colecalciferol vs placebo	Ensayo clínico aleatorizado controlado (N=40)	16 pacientes recibieron colecalciferol oral a altas dosis (solución oral de 5ml con 60.000 UI/día) durante 7 días 24 pacientes recibieron placebo (5ml agua destilada) durante 7 días.	A los 21 días, la proporción de pacientes con PCR negativa fue significativamente mayor en el grupo que recibió los suplementos de vitamina D en comparación con el grupo control (62.5% vs 20.8%, $p<0.018$ ) y se observó una reducción significativa de los niveles de fibrinógeno ( $p=0.007$ ), pero no del resto de parámetros inflamatorios (PCR, procalcitonina, Dímero-D o ferritina).	SI/NO
Annweiler G, et al GERIA-COVID (40)	Vit D3 regular vs vit D3 en COVID-19 vs control	Estudio quasi-experimental (N= 77)	Grupo 1: 29 pacientes recibieron bolos orales de vit D3 orales mensuales (50.000 UI) o cada 2.3 meses (80.000-100.000 UI) Grupo 2: 16 pacientes recibieron una única dosis de vit D3 oral (80.000 UI) tras el diagnóstico de COVID-19 Grupo 3: 32 pacientes no recibieron vit D3 (control)	El grupo 1 presentó una menor proporción de pacientes con COVID-19 severo (10.3% vs 31.3%, $p=0.047$ ) y una menor mortalidad a 14 días (6.9% vs 31.3%, $p=0.02$ ) en comparación con el grupo 3; viéndose una asociación significativa entre los suplementos regulares de vit D y una menor mortalidad a 14 días (HR 0.07, 95% IC: 0.01-0.61, $p=0.017$ ) así como una menor proporción de pacientes con COVID-19 severo en fase aguda (OR 0.08; 95% IC: 0.01-0.81, $p=0.033$ ). Sin embargo, esto no fue así para el grupo 2, que no mostró diferencias significativas en severidad o mortalidad.	SI /NO

**Tabla 6.** Estudios sobre la eficacia del tratamiento con vitamina D (o derivados) en pacientes con COVID-19. AZT, azitromicina; HCQ, hidroxicloroquina; UCI, unidad de cuidados intensivos; vit D3, vitamina D3; PCR, proteína C reactiva; IL-6, interleuquina 6; vit B12, vitamina B12; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; Mg, magnesio; EOMC, escala ordinal de mejoría clínica ; OR, odds ratio; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confianza; ORadj, odds ratio ajustado; UI, unidades internacionales.



En noviembre'20 se publicó el estudio GERIA-COVID (40), en el que se incluyeron 77 ancianos hospitalizados con COVID-19, de los cuales: 29 estaban en tratamiento regular con bolos orales de vitamina D3 (50.000-100.000 UI) y 16 habían recibido una dosis oral de vitamina D3 (80.000 UI) próxima al diagnóstico. Se vio una asociación significativa entre los suplementos regulares y una menor mortalidad a 14 días (HR 0.07, 95% IC: 0.01-0.61,  $p=0.017$ ), así como una menor gravedad de la enfermedad (OR 0.08, 95% IC: 0.01-0.81,  $p=0.033$ ) en comparación con el control ( $n=32$ ). Sin embargo, esto no fue así para aquellos que habían recibido una dosis única de vitamina D3 tras el diagnóstico.

## BARICITINIB

Baricitinib (BCT) es un inhibidor de las quinasas Janus 1 y 2 (JAK1 y JAK2), que tiene una alta afinidad por la proteína quinasa 1 asociada a AP2 (AAK1) y la quinasa asociada a ciclina G (GAK), enzimas reguladoras de la endocitosis mediada por el receptor ACE-2, utilizado por el SARS-CoV-2 para entrar a las células pulmonares AT2. En diciembre'20, un estudio genético observó una hiperexpresión del gen de la tirosin quinasa 2 (TYK2), gen diana del grupo de los inhibidores de JAK, en pacientes con COVID-19 grave (41).

En noviembre de 2020 se anunciaron los resultados del ensayo clínico ACTT-2 (42), en el que 1033 pacientes hospitalizados con COVID-19 fueron aleatorizados a recibir tratamiento con RDV en combinación con BCT ( $n=515$ ) o placebo ( $n=518$ ). Se observó un menor tiempo de recuperación (7 vs 8 días; RR 1.16, 95% IC: 1.01-1.32,  $p=0.03$ ) y una mayor probabilidad de mejoría clínica a 15 días (OR 1.3, 95% IC: 1-1.6) en el grupo con BCT (4mg/día durante 14 días) y RDV i.v (200mg el primer día, 100mg/día durante 9 días) en comparación a la monoterapia con RDV. Además, en los pacientes en estadio 6 de la EOMC, con VMNI o requerimiento de oxígeno a alto flujo, esta diferencia fue más evidente (10 vs 18 días; RR 1.51, 95% IC: 1.10-2.08) (OR 2.2, 95% IC: 1.4-3.6).

## COLCHICINA

La colchicina es un fármaco antimitótico que interfiere en el proceso inflamatorio sin asociarse a efectos inmunosupresores.

En junio de 2020 se publicó el ensayo clínico GRECCO-19 (43) en el que se incluyeron a 105 pacientes con COVID-19 hospitalizados, de los cuales: 55 recibieron colchicina (1.5-mg de dosis de carga, seguido de 1mg/día) y 50 formaron el grupo control. Se observó una reducción significativa del deterioro clínico, entendido como un empeoramiento de 2 puntos en la EOMC (14% vs 1.8%; OR 0.11 95% IC: 0.01-0.96;  $p=.02$ ), así como unos niveles de Dímero D significativamente más bajos (0.76  $\mu\text{g/mL}$  vs 0.92 $\mu\text{g/mL}$ ,  $p=0.04$ ) en el grupo con colchicina en comparación con el control.

En enero de 2021, Lopes MI et al publicaron un ensayo incluyendo 72 pacientes con COVID-19, de los cuales 36 recibieron colchicina (1.5mg/día durante 5 días, seguido de 1mg/día durante 5 días) y 36 placebo. Se observó un menor requerimiento de oxígeno suplementario a día 7 (9% vs 42%,  $p=0.001$ ), una menor probabilidad de hospitalización a día 10 (9% vs 39%,  $p=0.002$ ) y una reducción significativa de los niveles de PCR a día 4 ( $p<0.001$ ) en el grupo que recibió colchicina en comparación con el control (44).

En diciembre de 2020 se publicaron los resultados provisionales del ensayo clínico COLCORONA (45) en el que participaron 4488 pacientes con COVID-19 no hospitalizados, de los cuales: 2235 recibieron colchicina (1mg/día durante 3 días, seguido de 0.5mg/día) y 2253 placebo. Se observó una reducción del 21% del riesgo de hospitalización o muerte en el grupo de colchicina con respecto al control. Además, en los 4159 pacientes con PCR para SARS-COV-2 positiva, la colchicina redujo un 25% el riesgo de hospitalización, un 50% la necesidad de VM y un 44% la mortalidad en comparación con el control.

Recientemente se han publicado varios metaanálisis en los que el uso de colchicina en pacientes con COVID-19 se ha asociado a una menor mortalidad de manera estadísticamente significativa (46-48).

En varias revisiones sistemáticas y metaanálisis han observado un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas en los pacientes con COVID-19, con una mayor incidencia en aquellos que están ingresados en UCI, tienen niveles de Dímero D más elevados o no reciben tratamiento anticoagulante.

## ANTICOAGULACIÓN

En diciembre de 2020 se publicó un ensayo clínico en fase II en el que se incluyeron 20 pacientes con COVID-19 hospitalizados en VM, de los cuales: 10 recibieron dosis terapéuticas de enoxaparina (dosis máxima 280mg/día) y 10 recibieron heparina no fraccionada subcutánea a dosis profilácticas (5000 UI/ 3 veces al día si  $<120\text{kg}$  o 7500 UI/ 3 veces al día si  $>120\text{kg}$ ). Se observó una reducción de la necesidad de VM en el grupo de pacientes con AC a dosis terapéuticas (49).

En marzo de 2021 se publicó el ensayo INSPIRATION (50), en el que 562 pacientes con COVID-19 ingresados en UCI fueron aleatorizados a recibir dosis estándar (40mg/24h) o intermedias (1mg/kg/24h) de enoxaparina con un *end-point* común (trombosis, uso de oxigenación extracorpórea y mortalidad a 30 días), no encontrándose mejores resultados en el uso de AC a dosis intermedias.

En marzo de 2021 se publicó el ensayo INSPIRATION (50), en el que 562 pacientes con COVID-19 ingresados en UCI fueron aleatorizados a recibir dosis estándar (40mg/24h) o intermedias (1mg/kg/24h) de enoxaparina con un *end-point* común (trombosis, uso de oxigenación extracorpórea y mortalidad a 30 días), no encontrándose mejores resultados en el uso de AC a dosis intermedias.

Autores	Intervenciones	Diseño del estudio	Pacientes y regímenes de tratamiento	Resultados	Efectividad (SI/NO)
Deftereos SG et al GRECCO-19 (43)	Colchicina vs tratamiento habitual	Ensayo clínico abierto aleatorizado (N=105)	55 pacientes recibieron colchicina (1.5 mg de dosis de carga seguido de dosis de mantenimiento de 0.5 mg/ 2 veces al día) 10 pacientes formaron el grupo control	Reducción significativa del deterioro clínico (entendido como un empeoramiento de 2 puntos en la escala de gravedad de la OMS) en el grupo que recibió colchicina en comparación con el control (14% vs 1.8%; OR 0.11 95% IC: 0.01-0.96; p= 0.02). Los niveles de Dímero D fueron significativamente más bajos en el grupo de colchicina en comparación con el control (0.76 µg/mL vs 0.92µg/mL, p=0.04)	SI
Lopes MI et al (44)	Colchicina vs placebo	Ensayo clínico controlado aleatorizado y doble ciego (N=72)	36 pacientes recibieron colchicina (1.5 mg/día durante 5 días, seguido de 1 mg/día durante 5 días)  36 pacientes recibieron placebo	Menor requerimiento de oxígeno suplementario a día 7 (9% vs 42%, p=0.001) y menor probabilidad de hospitalización a día 10 (9% vs 39%, p=0.002) en el grupo de tratamiento en comparación con el control. Se vio una reducción significativa de los niveles de PCR a día 4 en el grupo con colchicina en comparación con el control (p<0.001).	SI
Tardif JC et al COLCORONA trial (45)	Colchicina vs placebo	Ensayo clínico controlado aleatorizado y doble ciego (N=4488)	2235 pacientes recibieron colchicina (1mg/ día durante 3 días, seguido de 0.5 mg/día)  2253 pacientes recibieron placebo	El riesgo de hospitalización o muerte fue menor en el grupo de colchicina en comparación con el placebo (4.7% vs 5.8%, (OR 0.79; 95.1% IC: 0.61-1.03; p=0.08). Entre los 4159 pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado por PCR, la colchicina se asoció a un menor riesgo de hospitalización (OR 0.75, 95% IC: 0.57 - 0.99), necesidad de ventilación mecánica (OR 0.50, 95% IC: 0.23 -1.07) y muerte (OR 0.56, 95% IC: 0.19 -1.66) en comparación con el control.	SI

**Tabla 7.** Estudios con colchicina como tratamiento en pacientes con COVID-19. OMS, organización mundial de la salud; OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; PCR, proteína C reactiva.

Actualmente hay tres ensayos clínicos internacionales en marcha (REMAP-CAP, ACTIV-4 y ATTACC) en los que se ha parado el reclutamiento de pacientes ingresados en UCI por futilidad (51).

## DISCUSIÓN

La búsqueda de un tratamiento para la COVID-19 se ha basado en la identificación de fármacos, en investigación o ya aprobadas para otras enfermedades, que pudieran ser eficaces contra este nuevo virus. En comparación con la búsqueda de nuevos fármacos esta técnica de investigación supone una reducción drástica del tiempo; sin embargo, se necesitan ensayos clínicos que demuestren que el medicamento en cuestión es efectivo y seguro para una nueva indicación.

Desde el inicio de la pandemia, la mayor parte de estudios realizados cuentan con grandes limitaciones en cuanto a validez (tamaño de muestra insuficiente, presencia de factores de confusión, ausencia de grupo de comparación, etc). Posiblemente por esta razón, se han obtenido resultados contradictorios que han impedido, durante muchos meses, sacar conclusiones claras y fiables que respaldaran el uso de estos medicamentos en la práctica clínica. Sin embargo, debido a la situación de crisis y la necesidad de combatir urgentemente la pandemia, unos resultados favorables en los primeros estudios han bastado para recomendar la administración de estos agentes en pacientes con COVID-19.

Un claro ejemplo fue la utilización de CQ e HCQ. Los buenos resultados de los primeros ensayos clínicos realizados en China llevaron a la aprobación de estos fármacos como tratamiento de la COVID-19 en este país (52) y a su recomendación por parte de medios de comunicación de todo el mundo. En marzo'20, la FDA lanzó una autorización de emergencia para el uso CQ e HCQ (53). Sin embargo, durante los meses de abril y mayo de 2020 se puso en duda la eficacia y seguridad de estos medicamentos y, finalmente, tras la publicación de los resultados del ensayo clínico RECOVERY5, la FDA revocó la autorización de emergencia que había emitido (54). Algo parecido ocurrió con LPV/r e IFN.

De modo que, el único fármaco con actividad antiviral que mostró algún beneficio fue RDV, especialmente en pacientes con COVID-19 moderado-grave que se encuentran en los primeros días de síntomas y/o en estadio 4 (sin necesidad de oxígeno) o 5 (necesidad de oxígeno a bajo flujo) de la EOMC. En mayo de 2020, la FDA lanzó una autorización de emergencia para su uso (55) y, posteriormente, se convirtió en el primer medicamento en recibir la recomendación de la Agencia Europea del Medicamento frente a la COVID-19 (56). Más tarde, la OMS lo desaconsejó como tratamiento tras la publicación del ensayo

clínico SOLIDARITY 6. Sin embargo, los malos resultados de este estudio podrían explicarse por la agrupación de los estadios 5 y 6 de la EOMC en el análisis que pudo hacer que se perdiera el beneficio observado en los estudios anteriores.

Por el contrario, los corticoides fueron desaconsejados al inicio de la pandemia (57,58) y, a raíz de la publicación del ensayo clínico RECOVERY 20, pasaron a ser ampliamente utilizados en pacientes con COVID-19 con necesidad de oxigenoterapia o VM (59,60), convirtiéndose en los primeros medicamentos capaces de reducir la mortalidad por COVID-19. No obstante, tanto la dosis como el momento apropiado para su administración sigue siendo un tema en discusión.

En el caso de TCZ, a pesar de que los primeros estudios observacionales habían advertido un beneficio en su uso, no fue este el resultado obtenido en los cinco ensayos clínicos publicados *a posteriori*. Esto podría deberse a que tan solo el BACC29 tuvo en cuenta los datos analíticos de inflamación en los criterios de inclusión, ya que estas terapias tienen sentido en pacientes que se encuentren o estén iniciando el "estado hiperinflamatorio" <sup>(61,62)</sup>. De hecho, los autores del ensayo clínico RECOVERY34 concluyen que, en pacientes con datos de inflamación sistémica, el tratamiento con TCZ y corticoides podría reducir la mortalidad en aproximadamente un tercio para los pacientes con oxigenoterapia y casi la mitad para aquellos con VM. Además, explican que, al considerar conjuntamente todos los ensayos, TCZ se asocia a una reducción significativa del 14% en la mortalidad a 28 días.

En lo que respecta a Anakinra, los estudios publicados difieren en cuanto a dosis y la vía de administración utilizadas y, aunque su uso parece ser beneficioso, la administración por vía i.v se ha relacionado con efectos adversos importantes o una mayor mortalidad (63).

Con respecto a la vitamina D existe mucha controversia y su indicación terapéutica en la COVID-19 no está del todo clara. Sin embargo, estudios como el GERIA-COVID40, han observado una menor gravedad y mortalidad por COVID-19 en los pacientes que habían recibido suplementación regular con vitamina D3 los meses previos a la infección. Parece, pues, razonable su administración como prevención en la población con déficit de estas.

Por su parte, BCT y colchicina han mostrado un potencial beneficio en los primeros estudios realizados. De hecho, tras los buenos resultados del estudio COLCORONA45, la colchicina podría convertirse en el primer fármaco oral que se utilice como tratamiento de pacientes con COVID-19 no hospitalizados.

Por último, en cuanto a la anticoagulación, los estudios publicados en los que se comparan las distintas pautas son muy limitados y hasta ahora no hay evidencia



científica que justifique el uso de dosis terapéuticas o intermedias, por lo que la mayoría de las guías de tratamiento actuales recomiendan únicamente la administración de dosis profilácticas (64,65). No obstante, hay quienes apuestan por la utilización de dosis intermedias en pacientes con alto riesgo de trombosis, como es el caso del protocolo publicado por la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) (66) o, las guías NICE (67).

De cara al futuro, debemos ser conscientes de que, a corto plazo, van a seguir existiendo pacientes ingresados con COVID-19; y, solo con el desarrollo de antivirales orales de alta eficacia que permitan el tratamiento domiciliario de estos pacientes, podremos volver a la realidad hospitalaria que conocíamos antes de febrero de 2020.

Tras un año de pandemia e investigación todavía son muchos los fármacos sobre los que no se tiene una clara evidencia de su eficacia y, aunque algunos de ellos puedan parecer muy prometedores, debemos ser cautos y esperar a tener unos resultados válidos y fiables antes de recomendar su uso fuera de un ensayo clínico, pues si algo hemos aprendido con esta pandemia es que “las crisis no son excusas para rebajar los estándares científicos” (68).

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020 May;39(5):405-407.
- Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. [A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020 May 25;49(2):215-219. Chinese.
- Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020 May 14;369:m1849.
- Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al; CloroCovid-19 Team. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Apr 24;3(4):e208857.
- RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):2030-2040.
- WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021 Feb 11;384(6):497-511.
- RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020 Oct 5;396(10259):1345-52.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jul;56(1):105949.
- Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020.03.22.20040758.
- Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, et al; BCN PEP-CoV-2 RESEARCH GROUP. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 16:ciaa1009.
- Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020 Oct 20;173(8):623-631. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2021 Mar;174(3):435.
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1787-1799.
- Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1695-1704.
- Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, Brookes J, Batten TN, Mankowski M, et al; Inhaled Interferon Beta COVID-19 Study Group. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Feb;9(2):196-206.
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2327-2336.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1813-1826.

17. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al; GS-US-540-5773 Investigators. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1827-1837.
18. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al; GS-US-540-5774 Investigators. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Sep 15;324(11):1048-1057.
19. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 May 16;395(10236):1569-1578. Erratum in: *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1694.
20. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704.
21. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al; COALITION COVID-19 Brazil III Investigators. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1307-1316.
22. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al; CAPE COVID Trial Group and the CRICS-TriG-GERSep Network. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1298-1306.
23. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1317-1329.
24. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al; for the Metcovid Team. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 12;ciaa1177.
25. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1330-1341.
26. Zhao H, Zhu Q, Zhang C, Li J, Wei M, Qin Y, et al. Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multicenter trial in a small sample size. *Biomed Pharmacother*. 2021 Jan;133:110825.
27. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al; RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021 Jan 1;181(1):24-31.
28. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021 Jan 1;181(1):32-40. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2021 Jan 1;181(1):144.
29. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 10;383(24):2333-2344.
30. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;NEJMoa2028700.
31. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Jan 7;384(1):20-30.
32. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 Preliminary report. medRxiv 2021. 2021.01.07.21249390.
33. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al; Coalition covid-19 Brazil VI Investigators. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ*. 2021 Jan 20;372:n84.
34. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 May 1;397(10285):1637-1645.
35. Balkhair A, Al-Zakwani I, Al Busaidi M, Al-Khribash A, Al Mubaihsi S, BaTaher H, et al. Anakinra in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia requiring oxygen therapy: Results of a prospective, open-label, interventional study. *Int J Infect Dis*. 2021 Feb;103:288-296.
36. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Jan 22:S2213-2600(20)30556-7.
37. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al. "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020 Oct;203:105751.

38. Annweiler C, Hanotte B, Grandin de l'Eprevier C, Sabatier JM, Lafaie L, et al. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020 Nov;204:105771.
39. Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgrad Med J.* 2020 Nov 12;postgradmedj-2020-139065.
40. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G, et al. Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study. *Nutrients.* 2020 Nov 2;12(11):3377.
41. Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, Bretherick AD, Rawlik K, Pasko D, et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature.* 2021 Mar;591(7848):92-98.
42. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384(9):795-807.
43. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, et al; GRECCO-19 investigators. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020 Jun 1;3(6):e2013136.
44. Lopes MI, Bonjorno LP, Giannini MC, Amaral NB, Menezes PI, Dib SM, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *RMD Open.* 2021 Feb;7(1):e001455.
45. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillingier MH, et al. Efficacy of colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv* 2021.01.26.21250494.
46. Vrachatis DA, Giannopoulos GV, Giotaki SG, Raisakis K, Kossyvakis C, Iliodromitis KE, et al. Impact of colchicine on mortality in patients with COVID-19: A meta-analysis. *Hellenic J Cardiol.* 2021 Jan 6;S1109-9666(20)30285-2.
47. Salah HM, Mehta JL. Meta-analysis of the Effect of Colchicine on Mortality and Mechanical Ventilation in COVID-19. *Am J Cardiol.* 2021 Feb 19;145:170-2.
48. Hariyanto TI, Halim DA, Jodhinata C, Yanto TA, Kurniawan A. Colchicine treatment can improve outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2021 Mar 14.
49. Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, Gilio RN, Agra LB, Pazin-Filho A, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res.* 2020 Dec;196:359-366.
50. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Mar 18.
51. NIH ACTIV Trial blood thinners pauses enrollment of critically ill COVID-19 patients. NIH. December 22, 2020. Available from: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-activ-trial-blood-thinners-pauses-enrollment-critically-ill-covid-19-patients>. Accessed [29.03.2021]
52. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020 Mar 16;14(1):72-73.
53. FDA. March 28, 2020 [Internet] Available from: <https://www.fda.gov/media/136534/download> Accessed [05.04.2021]
54. Coronavirus (COVID-19) update: FDA revokes emergency use authorization for chloroquine and hydroxychloroquine. FDA. June 15, 2020. [Internet] Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>. Accessed [05.04.2021]
55. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment. FDA. May 01, 2020. [Internet] Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment> Accessed [10.04.2021]
56. Remdesivir es el primer tratamiento que recibe la recomendación de la EMA frente a Covid-19. *Diariofarma.* June 25, 2020 [Internet] Available from: <https://www.diariofarma.com/2020/06/25/remdesivir-es-el-primer-tratamiento-que-recibe-la-recomendacion-de-la-ema-frente-a-covid-19>. Accessed [10.04.2021]
57. Clinical management of COVID-19-World Health Organization. Interim guidance. May 27, 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1278777/retrieve>. Accessed [05.04.2021]
58. Guía NIH: tratamiento de COVID-19. Uso de fármacos específicos en pacientes con COVID-19. Available from: <https://empendium.com/manualmibe/covid19/237133,-guias-nih-tratamiento-de-covid-19-uso-de-farmacos-especificos-en-pacientes-con-covid-19>. Accessed [08.04.2021]
59. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. NIH. Available from: <https://www.covid19treatment-guidelines.nih.gov/>. Accessed [08.04.2021]

60. Clinical management of COVID-19-World Health Organization. Interim guidance. January 25, 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>. Accessed [08.04.2021]
61. Rodríguez-Baño J, Pachón J, Carratalà J, Ryan P, Jarrín I, Yllescas M, et al. Treatment with tocilizumab or corticosteroids for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: a multicentre cohort study (SAM-COVID-19). *Clin Microbiol Infect*. 2020 Aug 27:S1198-743X(20)30492-4.
62. Martínez-Sanz J, Muriel A, Ron R, Herrera S, Pérez-Molina JA, Moreno S, et al. Effects of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Feb;27(2):238-243.
63. Suspension des inclusions en France dans les essais clinique évaluant l'anakinra dans la prise en charge de la COVID-19. ANSM. October 29,2020. Available from: <https://ansm.sante.fr/actualites/suspension-des-inclusions-en-france-dans-les-essais-clinique-evaluant-lanakinra-dans-la-prise-en-charge-de-la-covid-19> Accessed [02.04.2021]
64. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. NIH. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [08.04.2021]
65. Clinical management of COVID-19-World Health Organization. Interim guidance. January 25, 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>. Accessed [08.04.2021]
66. SETH. Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). 2020. Available from: <https://www.covid-19.seth.es/recomendaciones-de-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-en-pacientes-con-covid-19/>. Accessed [29.03.2021]
67. COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-12. NICE guideline. March 23, 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/fully-accessible-version-of-the-guideline-pdf-pdf-9078468301> Accessed [14.04.2021]
68. London AJ, Kimmelman J. Against pandemic research exceptionalism. *Science*. 2020 May 1;368(6490):476-477. doi: 10.1126/science.abc1731. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32327600.

**Si desea citar nuestro artículo:**

Quintanilla Carrillo B, López Zúñiga MÁ, López Ruz MÁ. Pasado y presente del tratamiento frente a la Covid-19. *Actual Med*.2023;108(817):166-184. DOI:10.15568/am.2023.817.rev02

# ACTUALIZACIÓN EN LA PROFILAXIS A LARGO PLAZO EN LOS ANGIOEDEMAS HEREDITARIOS CON C1 INHIBIDOR DISMINUIDO

UPDATE ON LONG-TERM PROPHYLAXIS IN HEREDITARY ANGIOEDEMA WITH DECREASED C1 INHIBITOR

Rodríguez Bote, María Dolores<sup>1</sup>; Fernández Delgado, Lourdes<sup>1</sup>; Conde Alcañiz, Amparo<sup>1</sup>; Guardia Martínez, Pedro<sup>1</sup>

1. Unidad de Gestión Clínica de Alergología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

Recibido: 20/02/2023 | Revisado: 25/06/2023 | Aceptado: 15/07/2023

DOI:10.15568/am.2023.817.cc01

Actual Med.2023;108(817):185-188

## Caso Clínico

### RESUMEN

Describimos dos pacientes con angioedema hereditario con C1 inhibidor disminuido que tras llevar varios años en tratamiento con andrógenos atenuados como Profilaxis a Largo Plazo (PLP) desarrollan efectos secundarios que obligan a cambiar el tratamiento. Revisamos las opciones de tratamiento, sus posibles efectos secundarios, y se describen las nuevas indicaciones terapéuticas sobre el manejo de los angioedemas hereditarios con C1 inhibidor disminuido, según la nueva guía de manejo. En esta se plantea como primera línea terapéutica de PLP los concentrados plasmáticos de la C1 esterasa y el anticuerpo monoclonal Lanadelumab; mientras que los andrógenos atenuados quedan relegados a una segunda línea terapéutica ante el riesgo de posibles efectos secundarios.

### Palabras clave:

Angioedema;  
Andrógenos;  
Profilaxis;  
Efectos secundarios;  
Eficiencia.

### ABSTRACT

This paper brings up two patients with hereditary angioedema and decreased C1 inhibitor, who after several years on treatment with attenuated androgens as long-term prophylaxis (LTP), have developed side effects that entail a necessary change in their treatment. First, the available treatment options and their possible side effects are reviewed. Second, the new therapeutic indications for the management of hereditary angioedema with decreased C1 inhibitor are described, according to the new management guidelines. In this guideline, plasma concentrates of C1 esterase and the monoclonal antibody Lanadelumab are proposed as the first-line treatment for LTP, while attenuated androgens are relegated as a second-line choice due to the risk of possible side effects.

### Keywords:

Angioedema  
Androgens;  
Prophylaxis;  
Side effects;  
Efficiency.

## INTRODUCCIÓN

El Angioedema (AE) se define como el edema del tejido celular subcutáneo causado por la extravasación de líquidos secundaria al aumento de la permeabilidad vascular por la liberación de mediadores vasoactivos. Los AE son un motivo frecuente de consulta en Alergología siendo una de las patologías con mayor dificultad diagnóstica y terapéutica de esta especialidad. Clásicamente se han dividido en bradicinérgicos e histaminérgicos en función de su mecanismo etiopatogénico; y su vez, los AE bradicinérgicos (BK) en AE hereditarios (AEH) o adquiridos (AEA).

Dentro de los AEH, pueden ser AE con déficit del C1inh (AEH-C1inh) y AE normocomplementémicos (AEH-nC1inh). En los AEA podemos encontrar otros subgrupos: los que conllevan una disminución del C1 inhibidor (AEA-C1inh), los asociados al consumo de fármacos Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (AEA-IECAs) y los idiopáticos (AEA-InH). (Tabla 1) (1).

Los AEH-C1inh son considerados una enfermedad rara por su baja prevalencia (1:50000 habitantes) (2). Este tipo AE se caracteriza por tener un patrón hereditario autosómico dominante (aunque en un 25% de ellos las mutaciones son de novo) y por un

Correspondencia

María Dolores Rodríguez Bote

C/Francos, 34, 1ºC. Sevilla · 41004

E-mail: lolarodriguezbote@gmail.com



descenso en las cifras de C1 inhibidor. Actualmente hay descritas más de 300 mutaciones para el gen SERPING1 que codifica la proteína de la molécula C1 Inhibidora. En función de la mutación que haya, el C1 inhibidor se puede ver afectado de forma cuantitativa o funcional. Los pacientes afectos suelen tener episodios de angioedemas recidivantes cutáneos, abdominales y laríngeos (pudiendo llegar a ser una emergencia vital). Las primeras crisis suelen producirse en la primera década de edad y en muchas ocasiones suelen estar precipitadas por factores desencadenantes tales como: el estrés, la ansiedad, los traumatismos, las manipulaciones quirúrgicas, la toma de anticonceptivos, la menstruación y las infecciones. Es característico que estos ataques no respondan a antihistamínicos, corticoides y/o adrenalina. Para el tratamiento de los ataques agudos de los pacientes con AEH-C1inh contamos con el Acetato de Icatibant subcutáneo, los concentrados plasmáticos de inhibidores de la C1 esterasa intravenosos y como última opción la administración de plasma fresco congelado. En enfermos con sintomatología laríngea o clínica recurrente está indicada realizar una Profilaxis a Largo Plazo (PLP). En situaciones de estrés para el paciente o manipulaciones médicas o quirúrgicas hay que añadirles una Profilaxis a Corto Plazo (PCP) (1).

En la PLP, el tratamiento utilizado hasta hora han sido los andrógenos atenuados como el Estanozolol y Danazol vía oral, los antifibrinolíticos como el Ácido Tranexámico vía oral y el concentrado plasmático de inhibidores de la C1 esterasa intravenoso. Recientemente, la nueva guía de manejo de los AEH-C1inh de la EAACI ha introducido como fármacos para la PLP, el concentrado plasmático de C1 inhibidor subcutáneo (Berinert®) y anticuerpos monoclonales como el Lanadelumab; a expensas de la comercialización en España de Berotralstat, un inhibidor de la calicreína plasmática vía oral.

### CASOS CLÍNICOS

Describimos dos pacientes con AEH-C1inh que tras recibir tratamiento con andrógenos atenuados durante años han desarrollado efectos secundarios que nos obligan a plantear el uso de los nuevos fármacos para la PLP.

El primer caso es un varón de 61 años diagnosticado de AEH-C1inh en tratamiento con Danazol 2mg/24h durante años, que en los últimos meses ha desarrollado hipertensión arterial. Refería episodios de angioedema periféricos leves frecuentes y ocasionalmente clínica abdominal aguda que controlaba con Acetato de Icatibant con buena respuesta clínica. De forma esporádica, algún episodio requería de la administración intravenosa de un concentrado plasmático de inhibidor de la C1 esterasa para su resolución completa. Tras comprobar la elevación de cifras tensionales en monitorización domiciliaria y registros hospitalarios, procedimos a descartar otras posibles repercusiones del tratamiento prolongado con andrógenos atenuados solicitando un perfil lipídico, hepático y la realización de una ecografía abdominal que fueron normales. Inicia tratamiento con concentrado plasmático de inhibidor de la C1 esterasa intravenoso que suspendió por problemas logísticos en su administración. Se propone tratamiento con C1 inhibidor subcutáneo con autoadministración domiciliaria previa instrucción hospitalaria con buena evolución clínica. El paciente no vuelve a presentar crisis de angioedema desde el inicio del tratamiento, normalizándose cifras tensionales. Posteriormente se han espaciado las dosis de C1 inhibidor subcutáneo hasta alcanzar la mínima dosis terapéutica eficaz.

El segundo caso es un varón de 41 años también diagnosticado de AEH-C1inh en tratamiento con andrógenos atenuados Danazol 50mg/12h como PLP,

AE BRADICINÉRGICOS (BK)	AE HEREDITARIO (AEH)	C1 Inhibidor descendido (AEH-C1 inh)
		Normocomplementémico (AEH-nC1 inh)
	AE HEREDITARIO (AEA)	C1 Inhibidor descendido (AEA-C1 inh)
		Asociados a IECAs (AEA-IECAs)
		Idiopáticos (AEA-InH)

**Tabla 1.** Clasificaciones de los angioedemas bradicinérgicos (AE-BK). BK: bradicinina; AEH: angioedema hereditario; AEA: angioedema adquirido; AEH-C1inh: angioedema hereditario con C1 inhibidor descendido; AEH-nC1inh: angioedema hereditario normocomplementémico; AEA-C1inh: angioedema adquirido con C1 inhibidor descendido; IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; AEA-IECAs: angioedema adquirido asociado a IECAs; AEA-InH: angioedema adquirido idiopático mediado por bradicinina.

permaneciendo asintomático desde su inicio. Como medicación de rescate para crisis agudas tenía prescrito el Acetato de Icatibant, que usaba ocasionalmente (una vez al año por crisis abdominales puntuales). Tras varios años de tratamiento con andrógenos atenuados el paciente desarrolla una dislipemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia), objetivada en sucesivas revisiones que se corrobora en controles analíticos del perfil lipídico. Igualmente descartamos otras complicaciones con control analítico del perfil hepático y ecografía abdominal, que estaban dentro de la normalidad. Dada la buena evolución clínica con andrógenos atenuados decidimos mantener dicho tratamiento reforzando un estilo de vida saludable con dieta y ejercicio físico. En las siguientes revisiones se mantuvieron elevados los niveles lipídicos, por lo que se decidió iniciar PLP con C1 inhibidor subcutáneo con buena respuesta clínica y normalización de las cifras lipídicas. Al igual, que el primer paciente se procedió a espaciar su administración hasta alcanzar la mínima dosis terapéutica eficaz.

## DISCUSIÓN

Los andrógenos atenuados pueden provocar efectos secundarios derivados de su actividad hormonal (acné, sobrepeso, hirsutismo, amenorrea, sangrado vaginal irregular...), hepatotoxicidad (incluyendo la generación de áreas de necrosis e incluso, aunque poco frecuente, neoplasias hepatocelulares), dislipemia, hipertensión arterial, policitemia, cistitis hemorrágica, alteraciones del comportamiento y aumento del riesgo de miopatía y rabdomiolisis (si se consume danazol a la vez que estatinas por la inhibición del CYP3A4). Muchos de estos efectos secundarios son dosis dependientes y acaban desapareciendo con la suspensión de la toma de andrógenos atenuados (2).

Los concentrados plasmáticos de inhibidores de la C1 esterasa intravenosos fueron comercializados como tratamiento de rescate en caso de crisis aguda junto con el Acetato de Icatibant subcutáneo. Posteriormente fue aprobada la indicación como PLP de C1 inhibidor intravenoso (Cinryze®); y en los últimos años se ha comercializado el concentrado plasmático de C1 inhibidor subcutáneo (Berinert®) y el anticuerpo monoclonal Lanadelumab (Takhzyro®). Previa a estas recientes introducciones en el arsenal terapéutico se ha usado como PLP el tratamiento con andrógenos atenuados o antifibrinolíticos. Con la aparición de estas novedades terapéuticas se reduce el riesgo de posibles efectos secundarios; aunque no están exentos de ellos (trombosis, reacciones alérgicas y riesgo de desarrollo de anticuerpos bloqueantes anti-C1inh). Por ello la nueva guía de manejo de AEH-C1inh por la EAACI/WAO (3) postula usar como primera línea terapéutica de PLP los concentrados plasmáticos de inhibidores de la C1 esterasa subcutáneos o el anticuerpo monoclonal

frente a la calicreína plasmática Lanadelumab. Por otro lado, numerosos estudios corroboran que la administración subcutánea frente a la intravenosa mantiene concentraciones más estables del C1 inhibidor esterasa, traduciéndose en un mayor control sintomático (4-7). Próximamente se espera la comercialización de un inhibidor de la calicreína plasmática oral, Berotralstat.

Los andrógenos quedan relegados a la segunda línea de PLP debido a sus efectos secundarios (8,9). A pesar de ello, no debemos olvidar el coste sanitario que suponen estas nuevas terapéuticas en tratamientos crónicos en comparación con los andrógenos atenuados.

En conclusión, la última nueva guía terapéutica (3), indica como primera línea de tratamiento en la PLP los concentrados plasmáticos de inhibidores de la C1 esterasa subcutáneos entre otras posibles alternativas terapéuticas, por delante de los andrógenos atenuados; pero no debemos olvidar que mantener a flote nuestro sistema sanitario es una labor de todos y los andrógenos han resultado un tratamiento útil y eficiente como PLP en el AEH.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dávila González IJ, Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera JM, Zubeldia Ortuño JM. Tratado de alergología. 2o. Ergon; 2016.
2. Caballero Molina T, Cabañas Moreno R. Angioedema. 1o. CYESAN; 2016. 328 p.
3. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022;77(7):1961-90. DOI: 10.1111/all.15214
4. Lumry WR, Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Baker J, Li HH, et al. Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1733-1741.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.12.039
5. Andarawewa S, Aygören Pürsün E. Subcutaneous C1 Inhibitor Concentrate for prophylaxis during pregnancy and lactation in a patient with C1 INH HAE. *Clin Case Rep*. 2021;9(3):1273-5. DOI: 10.1002/ccr3.3743

6. Weller K, Maurer M, Fridman M, Supina D, Schranz J, Magerl M. Health-related quality of life with hereditary angioedema following prophylaxis with subcutaneous C1-inhibitor with recombinant hyaluronidase. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(2):143-51. DOI: 10.2500/aap.2017.38.4025
7. Bernstein JA, Li HH, Craig TJ, Manning ME, Lawo JP, Machnig T, et al. Indirect comparison of intravenous vs. subcutaneous C1-inhibitor placebo-controlled trials for routine prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15(1):1-9. DOI: 10.1186/s13223-019-0328-3
8. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(2):153-61. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60424-3.
9. Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Rusicke E, Heller C, Klingebiel T. C1-inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis. *Transfusion.* 2009;49(9):1987-95. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02230.x

**Si desea citar nuestro artículo:**

Rodríguez Bote MD, Fernández Delgado L, Conde Alcañiz A, Guardia Martínez P. Actualización en la profilaxis a largo plazo en los angioedemas hereditarios con C1 inhibidor disminuido. *Actual Med.* 2023;108(817):185-188. DOI:10.15568/am.2023.817.cc01



# INNOVACIÓN DE LA ASISTENCIA SANITARIA DESDE LA PERSPECTIVA DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS

HEALTHCARE INNOVATION FROM THE PERSPECTIVE OF HEALTHCARE PROFESSIONALS

Said Criado, Ismael<sup>1</sup>

1. Especialista en Medicina Interna. Servicio de Urgencias, Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo. Coordinador del grupo de trabajo de telemedicina, nuevas tecnologías y salud digital de la EFIM (European Federation of Internal Medicine). Investigador en el instituto de investigación sanitaria Galicia Sur (IISGS)

Recibido: 08/07/2023 | Revisado: 17/08/2023 | Aceptado: 24/10/2023

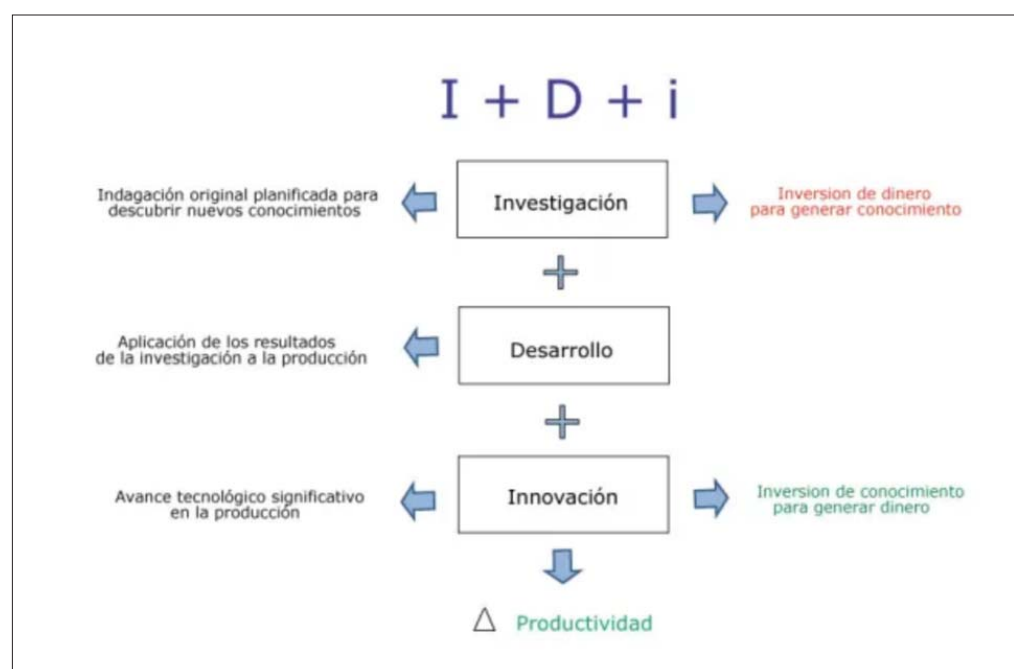
DOI:10.15568/am.2023.817.ami01

Actual Med.2023;108(817):189-192

## Aula de Medicina Interna

En una mesa redonda del congreso de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna, celebrado en Jaén el 1 y 2 de junio de 2023, hablamos de innovación sanitaria, un concepto muy mencionado en los últimos tiempos. Desde los planes estratégicos de las compañías sanitarias hasta los planes directivos de los centros asistenciales, todos hablan de la importancia de la innovación asistencial como eje prioritario de la atención sanitaria. Pero, ¿sabemos a qué nos referimos cuando hablamos de innovación? En 2015, la Fundación COTEC definió la innovación como todo cambio (no

solo tecnológico) basado en conocimiento (no solo científico) que genera valor (no solo económico). Se trata de un proceso que engloba la creación de nuevas formas de hacer, de nuevos productos o nuevos servicios con el objetivo de añadir valor a los procesos y hacer crecer la organización mediante el aumento de la productividad. Supone la generación de un cambio cargado de creatividad y perspicacia, correctamente fundamentado en metodologías bien definidas y que precisan del desarrollo de competencias muy específicas.



**Figura 1.** Diferencias entre investigación, desarrollo e innovación.

Correspondencia

Ismael Said Criado

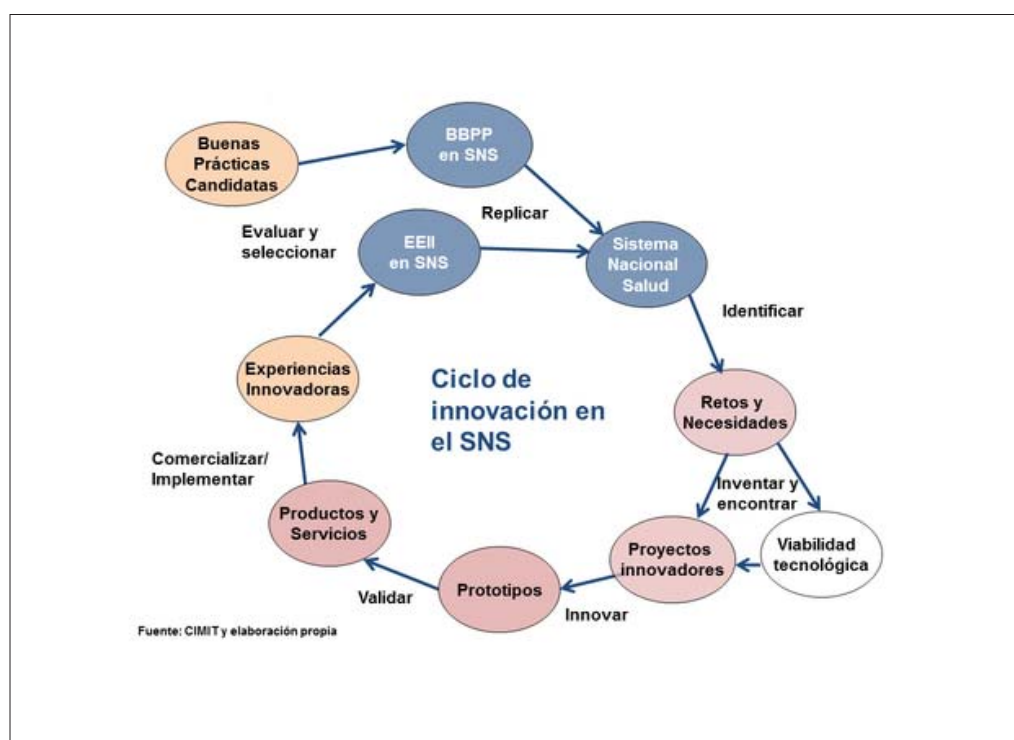
Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo

Es pertinente diferenciar la innovación de la investigación y del desarrollo (o la transferencia) poniendo el foco en el flujo de los recursos invertidos en los respectivos procesos. La investigación supone una inversión de recursos para generar conocimiento, a través de la indagación planificada para descubrir nuevos hallazgos, mientras que hablamos de desarrollo cuando se aplican estructuradamente los resultados de la investigación a la producción. Sin embargo, es innovación cuando se produce un avance significativo de la producción, gracias a la aplicación del conocimiento para generar más recursos.

El Sistema Nacional de Salud (SNS) ha definido un ciclo de la innovación que empieza identificando los retos y necesidades del SNS y discurre a través del desarrollo de proyectos innovadores, probando prototipos, validando productos y servicios y si tiene éxito, finaliza en la comercialización o implementación de las experiencias y soluciones innovadoras en los sistemas sanitarios españoles o de otros países, definiendo las best practices replicables de forma generalizada.

También esperamos de la innovación asistencial que nos guíe hacia una Medicina más moderna, marcada por el avance de las 5 “P” (Personalizada, Predictiva, Preventiva, Poblacional y Participativa), un modelo que busca aportar valor a la sociedad, a través de tecnología de vanguardia y de una gestión más sostenible, responsable e integral.

¿Pero por qué es tan importante la innovación sanitaria justo ahora? Vivimos un contexto socioeconómico histórico, definido como la 4ª revolución industrial, que es la consecuencia del avance y el uso generalizado de las tecnologías de información digital y comunicación (TIC). El desarrollo de estas tecnologías está suponiendo una verdadera transformación social y cultural, que llega al contexto sanitario de forma inexorable, pero genera un entorno VUCA: volatilidad (Volatility) en las formas de hacer, que precisa mayor capacidad de adaptación; incertidumbre (Uncertainty) en un futuro inédito, que requiere formación y actualización continua; complejidad (Complexity) por la magnitud del cambio, que necesita fuertes liderazgos



**Figura 2.** El ciclo de la innovación en el SNS, elaborado por el Ministerio de Sanidad.

En el contexto de la asistencia sanitaria debemos tener muy claro el objetivo último de aplicación de la innovación, que no puede ser otro que la generación de valor a través del cuádruple objetivo definido por el Institute for Healthcare Improvement de EEUU y la Clínica Mayo de Rochester: 1) mejorar la experiencia de los pacientes (satisfacción y calidad); 2) mejorar los resultados clínicos en la población; 3) reducir costes per cápita de la atención sanitaria; y 4) promover el bienestar emocional y mejorar el entorno laboral y la capacidad de resiliencia de los profesionales.

para afrontar sus retos; y ambigüedad (Ambiguity) de las nuevas opciones disponibles, que se beneficia de mayor agilidad en la capacidad de reacción al cambio.

La innovación sanitaria es imprescindible para enfrentar este difícil contexto y ayudar a la redefinición de los procesos asistenciales, siempre salvaguardando los valores de la profesión médica. Y para ello se insta a los profesionales a adherirse al cambio necesario mediante el “reaprendizaje” de conceptos, pasando por el “desaprendizaje” de aquello que no aporta valor a la

asistencia. Frente a la irrupción de las tecnologías, es prioritario mejorar la formación de los profesionales en competencias digitales, para hacer un uso correcto de estas nuevas herramientas. Se hace prioritario, igualmente, mejorar la cultura organizacional centrada en la gestión del cambio, y asumir la necesidad de aceptar la innovación como proceso integrado de la asistencia sanitaria, dotándola de recursos suficientes para que resulte efectiva.

En el ámbito de la Medicina interna española y andaluza en los últimos años se han desarrollado múltiples proyectos de innovación en la asistencia sanitaria de distinta naturaleza. La pandemia de COVID19 ha supuesto un reto social y sanitario que ha incentivado el desarrollo y la puesta en práctica de diferentes estrategias novedosas, que sólo cuando han demostrado utilidad o mejora de la asistencia pueden considerarse como innovaciones. El entorno VUCA se volvió extremo y la cultura del cambio se hizo obligatoria. La toma de decisiones en la asistencia sanitaria se aceleró enfrentando niveles muy altos de incertidumbre, poniendo en evidencia los valores propios de la profesión médica, como el compromiso con el paciente y la organización, entre otros. Se probaron modelos asistenciales innovadores, como los equipos médicos multidisciplinares en hospitalización, la hospitalización a domicilio, la telemonitorización del paciente infectado o la medicalización de residencias sociosanitarias, antiguos hospitales y hasta algunos hoteles. La necesidad de compartir información de noticias y novedades terapéuticas se vio satisfecha por la existencia de redes informales de comunicación digital instantánea, tanto públicas como privadas, ayudando a la difusión de la información necesaria para la gestión de los equipos, la evolución de datos epidemiológicos y la reorganización de los procesos asistenciales.

Sin embargo, la gestión de la asistencia no es la única área en la que se puede aplicar la innovación. Los cuidados de enfermería de los pacientes ingresados también pueden verse mejorados a través de la introducción de tecnologías digitales en el proceso asistencial. Es el caso de la App Cuidaven, desarrollada como iniciativa de innovación del Servicio Andaluz de Salud, dentro del programa de Centros Comprometidos con la Excelencia en Cuidados (CCEC\*/BPSO\*), y con el apoyo de la Estrategia de Cuidados de Andalucía (Picuida). Esta herramienta digital multidispositivo ayuda a los profesionales sanitarios a mejorar el cuidado de los accesos venosos mediante la recopilación de protocolos y recursos formativos dirigidos para profesionales de enfermería y medicina o estudiantes sanitarios.

En investigación clínica, las tecnologías están ayudando a incrementar la potencia de análisis de grandes bases de datos, generadas durante la actividad asistencial cotidiana en las historias clínicas electrónicas introducidas en las últimas dos décadas. Con distintas metodologías de análisis de datos masivos, apoyados en la inteligencia artificial para leer texto libre (con

datos no estructurados), se abren nuevas posibilidades para un mejor conocimiento del desempeño clínico. Ya es posible hacer análisis dinámico del proceso asistencial completo del paciente dentro del sistema sanitario, mejorando su capacidad de predecir su comportamiento para incrementar la calidad en la atención.

A nivel asistencial, cada vez es más sencillo recopilar datos de los pacientes para ayudar en la toma de decisiones clínicas mediante algoritmos automatizados y se abren nuevas vías de comunicación del paciente con sus profesionales sanitarios, dando más accesibilidad al sistema, pero también cambiando la forma de intercambiar información. Si bien aún no están plenamente implementadas, estas nuevas tecnologías digitales prometen incrementar la capacidad diagnóstica e incluso terapéutica de las intervenciones clínicas, lo cual pone en marcha procesos de regulación estatal y supraestatal para asegurar la calidad y la efectividad de las intervenciones basadas en tecnología digital.

La innovación se posiciona como la clave de un cambio efectivo en la transformación digital del sistema sanitario. Introducir nuevos conocimientos y nuevas tecnologías en el desempeño asistencial ayudará, esperamos, a mejorar los procesos creando mayor valor para pacientes, profesionales y el propio sistema.

## CONFLICTO DE INTERESES

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <https://cotec.es/la-fundacion>
2. [https://es.wikipedia.org/wiki/Investigaci%C3%B3n,\\_desarrollo\\_e\\_innovaci%C3%B3n](https://es.wikipedia.org/wiki/Investigaci%C3%B3n,_desarrollo_e_innovaci%C3%B3n)
3. <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/innovacionSanitaria/cicloSNS.htm>
4. Porter ME. What is value in health care? N Engl J Med. 2010 Dec 23;363(26):2477-81. doi: 10.1056/NEJMp1011024. Epub 2010 Dec 8. PMID: 21142528.
5. Berwick D, Nolan T, Whittington J. The Triple Aim: Care, Health, And Cost. Health Affairs 2008; 27(3):759-769.
6. West CP, Dyrbye LN, Rabatin JT, et al. Intervention to Promote Physician Well being, Job Satisfaction. JAMA Intern Med. 2014;174(4):527-533.

7. Bennis, W., & Nanus, B. (1985). *Leaders: The strategies for taking charge*. New York: Harper & Row.
8. Rushmer R, Davies HT. Unlearning in health care. *Qual Saf Health Care*. 2004 Dec;13 Suppl 2(Suppl 2):ii10-5. doi: 10.1136/qhc.13.suppl\_2.ii10. PMID: 15576685; PMCID: PMC1765805.
9. Longhini J, Rossettini G, Palese A. Digital Health Competencies Among Health Care Professionals: Systematic Review. *J Med Internet Res*. 2022 Aug 18;24(8):e36414. doi: 10.2196/36414. Erratum in: *J Med Internet Res*. 2022 Nov 29;24(11):e43721. PMID: 35980735; PMCID: PMC9437781.
10. Campbell RJ. Change Management in Health Care. *Health Care Manag (Frederick)*. 2020 Apr/Jun;39(2):50-65. doi: 10.1097/HCM.0000000000000290. PMID: 32345939.
11. Thompson JM. Understanding and managing organizational change: implications for public health management. *J Public Health Manag Pract*. 2010 Mar-Apr;16(2):167-73. doi: 10.1097/PHH.0b013e3181c8cb51. PMID: 20150801.
12. Estudio: valores del médico y su carácter. FEM (Ed. impresa) [Internet]. 2014 Jun [citado 2023 Jun 22]; 17( Suppl 1 ): S23-S37.
13. Dang A, Arora D, Rane P. Role of digital therapeutics and the changing future of healthcare. *J Family Med Prim Care*. 2020 May 31;9(5):2207-2213. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_105\_20. PMID: 32754475; PMCID: PMC7380804.

#### **Si desea citar nuestro artículo:**

Said Criado I. Innovación de la asistencia sanitaria desde la perspectiva de los profesionales sanitarios. *Actual Med*.2023;108(817):189-192. DOI:10.15568/am.2023.817.ami01

- ON THE DRAFT BILL TO REFORM THE LAW ON SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH AND VOLUNTARY INTERRUPTION OF PREGNANCY (LO 2/2010, OF MARCH 3)

chicas a partir de los 16 años. El segundo tiene que ver con el reconocimiento y ampliación de los “derechos sexuales y reproductivos”.

3. La principal novedad que presenta esta norma es que las menores de entre 16 y 17 años podrán interrumpir voluntariamente su embarazo sin necesidad de contar con el permiso de sus padres. Se recupera, por tanto, lo que establecía la ley de plazos aprobada por Zapatero en 2010, y que Rajoy cambió en 2015 –sólo en este punto– para exigir autorización paterna a las menores.
4. También se eliminan los tres días de reflexión obligatorios desde que una mujer pide abortar para reafirmarse en su decisión. El sobre con información y recursos para ser madre sólo les será entregado a las mujeres que lo soliciten expresamente. Modifica el artículo 145 bis del Código Penal que preveía como delito no entregar el sobre con información a la mujer que desea abortar, así como no respetar los tres días de reflexión.
5. Los centros de salud y los servicios de salud sexual y reproductiva distribuirán la píldora del día después de forma gratuita, y tendrá que estar disponible en todas las farmacias, bajo pena de multa.
6. La ley garantizará que en los hospitales públicos haya siempre personal disponible para practicar abortos. Las mujeres que lo decidan podrán someterse a esta intervención en el centro hospitalario público más cercano a su domicilio y tendrán derecho a una incapacidad temporal mientras dure su recuperación. Del mismo modo, establecerá la objeción de conciencia –que se regula del mismo modo que en la LORE– para garantizar que siempre habrá personal disponible para la IVE. Además, la norma recoge que quien se declare objetor, se aplicará en la sanidad pública y privada. La norma refiere haber extremado las garantías en materia de protección de datos relativas al registro de objetores de conciencia, añadiéndose una nueva disposición adicional cuarta.
7. El art. 23,1 del anteproyecto establece: “Los centros que hayan procedido a una IVE deberán suprimir de oficio la totalidad de los datos de la paciente que consten en sus registros administrativos una vez transcurridos cinco años desde la fecha de alta de la intervención”.
8. La reforma también trata la conocida como “pobreza menstrual”. Así, las píldoras anticonceptivas de última generación volverán a estar cubiertas por la Seguridad Social y se promoverán los métodos de anticoncepción masculina.
9. Se considerará violencia contra las mujeres la esterilización forzosa para las discapacitadas, los embarazos y abortos en contra de la voluntad de la mujer, las malas prácticas durante el parto y la anticoncepción forzada.

10. El texto de la norma establece medidas como el reparto de forma gratuita de métodos barrera de anticonceptivos en centros educativos, vinculado a campañas sobre educación sexual. También se crearán centros públicos de atención especializada en salud sexual y reproductiva y una línea de atención telefónica, así como formación en educación sexual y menstrual a profesores, funcionarios de prisiones y trabajadores públicos. La educación sexual será obligatoria en todas las etapas educativas.

## CRITERIOS ÉTICO-DEONTOLÓGICOS

1. Al tener que estar disponible en todas las farmacias la píldora del día después, se subvencionará el aborto silencioso, el químico, mucho más numeroso e igualmente letal, pero invisible y mucho más cómodo, porque extiende su uso y obliga a todas las farmacias a dispensarlas de manera gratuita. Esto va en contra de legislaciones que ya están bien establecidas, como la Ley del Medicamento y la regulación sobre la dispensación de la píldora del día después sin receta médica, que existe desde hace 12 años, desde la época de Rodríguez Zapatero. Además, debería ser precisa la prescripción facultativa, ya que no es un fármaco inocuo; es un disparate desde el punto de vista de la salud y la seguridad de la paciente. El anteproyecto se posiciona contra de un uso racional del medicamento, ya que la PDD fue aprobada por la Agencia Española del Medicamento para un uso excepcional en la anticoncepción. Establecer la obligatoriedad de la dispensación de la píldora del día después bajo pena de multa es un claro atentado a la libertad de conciencia del farmacéutico, reconocida por el Tribunal Constitucional en una sentencia en la que admitió el derecho a la objeción de conciencia de los farmacéuticos, vinculado al derecho fundamental a la libertad ideológica.
2. Hay que tener en cuenta que la posición objetora ni es definitiva, pues puede cambiarse a lo largo del ejercicio profesional, ni es absoluta, pues puede depender de casos concretos que motivan este planteamiento, mientras que otros casos no lo motivarían. Un registro de objetores no es, ni será nunca un instrumento realista en el que se acomode tan complejo tema profesional como es el de la reforma que se pretende sobre el aborto.

A la obligatoriedad declarada en el proyecto de los profesionales objetores a declarar previamente su condición parece oponerse el artículo 16.2 de la Constitución, que exime de la obligación de declarar a cualquiera sobre sus creencias. La normativa sobre Protección de Datos Personales condiciona, por otra parte, el tratamiento de aquellos datos que revelen la ideología y creencias de las personas. No está claro que la objeción de conciencia sea un



derecho cuya regulación dependa del Parlamento o del reconocimiento del legislador porque deriva directamente de la Constitución.

El registro de médicos objetores al aborto puede utilizarse el día de mañana para decidir contrataciones, ascensos, etc. Habría que hacer contrataciones especificando que determinados profesionales que se contraten no pueden ser objetores, y eso es una clarísima discriminación hacia quienes se acogen a su derecho constitucional a objetar. De los términos del anteproyecto parece deducirse que, por culpa de la objeción de algunos médicos, hay mujeres que no pueden acceder al aborto gratuito, lo cual es radicalmente falso y atenta al principio de inocencia.

3. El anteproyecto atenta contra los siguientes artículos del Código de Deontología Médica (2011):

Artículo 5, 1.- La profesión médica está al servicio del ser humano y de la sociedad. Respetar la vida humana, la dignidad de la persona y el cuidado de la salud del individuo y de la comunidad son los deberes primordiales del médico.

Artículo 5, 4.- El médico jamás perjudicará intencionadamente al paciente.

Artículo 7, 1.- Se entiende por acto médico toda actividad lícita, desarrollada por un profesional médico, legítimamente capacitado, sea en su aspecto asistencial, docente, investigador, pericial u otros, orientado a la curación de una enfermedad, al alivio de un padecimiento o a la promoción integral de la salud.

Artículo 12, 1.- El médico respetará el derecho del paciente a decidir libremente, después de recibir la información adecuada, sobre las opciones clínicas disponibles. Es un deber del médico respetar el derecho del paciente a estar informado en todas y cada una de las fases del proceso asistencial. Como regla general, la información será la suficiente y necesaria para que el paciente pueda tomar decisiones.

Artículo 14, 3.- En los casos de actuaciones con grave riesgo para la salud del menor de 16 años, el médico tiene obligación de informar siempre a los padres y obtener su consentimiento. Entre 16 y 18 años los padres serán informados y su opinión será tenida en cuenta.

Artículo 19, 1.- Los actos médicos quedarán registrados en la correspondiente historia clínica. El médico tiene el deber y el derecho de redactarla. La historia clínica incorporará la información que se considere relevante para el conocimiento de la salud del paciente, con el fin de facilitar la asistencia sanitaria.

Artículo 19, 3.- El médico y, en su caso, la institución para la que trabaja, están obligados a conservar la historia clínica y los elementos materiales de diagnóstico, mientras que se considere favorable para el paciente y, en todo caso, durante el tiempo que dispone la legislación vigente estatal y autonómica.

## CONSIDERACIONES

1. Se hace difícil entender una implicación tan fuerte en un área médica tan concreta. Aunque se hable de salud sexual, de derechos reproductivos, o de seguridad y libertad. Hay áreas que afectan a un mayor número de situaciones dolorosas y que carecen de atención y recursos suficientes, y sin embargo no son atendidas. Lo cual hace evidente la presencia de personas con grandes recursos empeñados en apartar a la mujer de la maternidad, y en controlar y disminuir el número de nacimientos, con el fin de disminuir la población mundial.
2. Respecto a la gratuidad de la PDD, se plantean más dudas: ¿Qué quiere decir? ¿Qué los laboratorios la van a dar de manera gratuita? ¿Es el farmacéutico el que tiene que asumir el coste? ¿La va a financiar la comunidad autónoma? Es difícil que la píldora del día después vaya a estar en la tarjeta sanitaria, porque entonces se podría rastrear las veces que una paciente la ha pedido.
3. Parece que el objetivo de la ley no sea garantizar la posibilidad de abortar, sino empujar a las mujeres en esa única dirección.

## CONFLICTO DE INTERESES

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

## Si desea citar nuestro artículo:

Collazo E. Sobre el anteproyecto de ley de reforma de la Ley de Salud Sexual y Reproductiva y de Interrupción Voluntaria del Embarazo (LO 2/2010, de 3 de marzo). Actual Med.2023;108(817):193-195. DOI:10.15568/am.2023.817.cd01

A C T U A L I D A D  
**M É D I C A**

[www.actualidadmedica.es](http://www.actualidadmedica.es)

## INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ACTUALIDAD MÉDICA

### NORMAS GENERALES DE PUBLICACIÓN

**ACTUALIDAD MÉDICA** es una revista centenaria ([www.actualidadmedica.es](http://www.actualidadmedica.es)) de ámbito científico nacional e internacional que publica artículos de investigación clínica o básica, artículos de docencia y de opinión, cartas al editor, editoriales y comentarios en relación con las enfermedades y patologías que afectan al ser humano fundamentalmente en el ámbito de la medicina interna y otras especialidades médico-quirúrgicas.

Es la revista oficial de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental, edita 3 números al año, y acepta manuscritos en español e inglés. Tiene una versión impresa (español) y otra versión *on line* (español o inglés).

#### RESPONSABILIDADES Y ASPECTOS ÉTICOS EN LA PUBLICACIÓN

**ACTUALIDAD MÉDICA** considera que la negligencia en investigación o en publicación es una infracción ética seria y tratará este tipo de situaciones de la manera necesaria para que sean consideradas como negligencia. Es recomendable que los autores revisen el *Committee on Publication Ethics (COPE)* y el *International Committee of Medical Journal Editors* para mayor información a este respecto.

La revista **ACTUALIDAD MÉDICA** no acepta material previamente publicado. El plagio y el envío de documentos a dos revistas por duplicado se consideran actos serios de negligencia. El plagio puede tomar muchas formas, desde tratar de publicar trabajos ajenos como si fueran propios, copiar o parafrasear partes sustanciales de otro trabajo (sin atribución), hasta reclamar resultados de una investigación realizada por otros autores. El plagio, en todas sus formas posibles, constituye un comportamiento editorial no ético y, por tanto, se considera inaceptable. El envío/publicación duplicada ocurre cuando dos o más trabajos comparten la misma hipótesis, datos, puntos de discusión y conclusiones, sin que estos trabajos hayan sido citados mutuamente uno a otro.

#### INVESTIGACIÓN HUMANA Y ANIMAL

Toda información identificativa no deberá ser publicada en declaraciones escritas, fotografías o genealogías. Asimismo, no se podrán revelar

nombres de pacientes, iniciales o números de historia clínica en materiales ilustrativos. Las fotografías de seres humanos deberá ir acompañadas de un consentimiento informado de la persona y que dicha persona revise el manuscrito previo a su publicación, en el caso de que dicho paciente pueda ser identificado por las imágenes o los datos clínicos añadidos en dicho manuscrito. Los rasgos faciales no deben ser reconocibles. El Comité Editorial puede requerir a los autores añadir una copia (PDF o papel) de la aprobación de un Comité de Ética en el caso de trabajos con experimentación animal o ensayos clínicos (pacientes, material de pacientes o datos médicos), incluyendo una traducción oficial y verificada de dicho documento. Se debe especificar en la sección ética que todos los procedimientos del estudio recibieron aprobación ética de los comités de ética relevantes correspondientes a nivel nacional, regional o institucional con responsabilidad en la investigación animal/humana. Se debe añadir igualmente la fecha de aprobación y número de registro. En caso de que no se hubiera recibido la aprobación ética, los autores deberán explicar el motivo, incluyendo una explicación sobre la adherencia del estudio a los criterios propuestos en la Declaración de Helsinki. (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>).

#### AUTORÍA

Todos los datos incluidos en la presentación de un manuscrito deben ser reales y auténticos. Todos los autores incluidos deben haber contribuido de forma significativa a la elaboración del documento, así como tiene la obligación de facilitar retracciones o correcciones, si fuera necesario, cuando se encuentren errores en el texto.

En el caso de artículos de investigación original y artículos docentes, se recomienda un máximo de 6 autores, aunque se aceptan sugerencias concretas para más de 6 autores. Para otros tipos de manuscritos, 4 autores será considerado un número aceptable. Cada autor deberá especificar cómo desea que se cite su nombre (i.e., solo el primer apellido, los dos apellidos o unir ambos apellidos con guión). En caso de ser necesario, se requerirá que cada autor especifique el tipo y grado de implicación en el documento.

## REVISIÓN CIEGA POR PARES

*ACTUALIDAD MÉDICA* publica documentos que han sido aceptados después de un proceso de revisión por pares. Los documentos enviados serán revisados por revisores ciegos que no tendrán ningún tipo de conflicto de interés con respecto a la investigación, a los autores y/o a las entidades financiadoras. Los documentos serán tratados por estos revisores de forma confidencial y objetiva. Los revisores podrán indicar algunos trabajos relevantes previamente publicados que no hayan sido citados en el texto. Tras las sugerencias de los revisores y su decisión, los editores de la revista tienen la autoridad para rechazar, aceptar o solicitar la participación de los autores en el proceso de revisión. Tanto los revisores como los editores no tendrán conflicto de interés con respecto a los manuscritos que acepten o rechacen.

## LICENCIAS

En el caso de que un autor desee presentar una imagen, tabla o datos previamente publicados, deberá obtener el permiso de la tercera parte para hacerlo. Este permiso deberá estar reflejado por escrito y dirigido a la atención del editor de la revista *ACTUALIDAD MÉDICA*. En caso de que una institución o patrocinador participe en un estudio, se requiere de forma explícita su permiso para publicar los resultados de dicha investigación. En caso de presentar información sobre un paciente que pueda revelar su identidad, se requiere el consentimiento informado de dicho paciente por escrito.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de un manuscrito son responsables de reconocer y revelar cualquier conflicto de intereses, o potencial conflicto de intereses, que pueda sesgar su trabajo, o pudiera ser percibido como un sesgo en su trabajo, así como agradecer todo el apoyo financiero y colaboraciones personales. *ACTUALIDAD MÉDICA* se adhiere a las directrices del *International Committee of Medical Journal Editors*, que está disponible en <http://www.icmje.org>, incluyendo aquellas de conflicto de intereses y de autoría. Cuando exista conflicto de intereses, deberá ser especificado en la Página de Título. De igual forma, el impreso de Conflicto de Intereses (ver impreso) deberá ser rellenado, firmado por todos los autores y remitido al editor *ACTUALIDAD MÉDICA*. Los autores deberán mencionar el tipo de relación e implicación de las Fuentes financiadoras. Si no existe conflicto de intereses, deberá especificarse igualmente. Cualquier posible conflicto de intereses, financiero o de cualquier otro tipo, relacionado con el trabajo enviado, deberá ser indicado de forma clara en el documento o en una carta de presentación que acompañe al envío.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

En el último párrafo de la sección Material y Métodos, los autores deberán comentar que los pacientes incluidos en el estudio dieron su consentimiento a participar después de haber sido informados de forma concienzuda acerca del estudio. El editor de *ACTUALIDAD MÉDICA*, si lo considera necesario, puede requerir la presentación de este consentimiento informado a los autores.

## ENVÍO DE MANUSCRITOS

Los manuscritos deberán ser remitidos por internet a través de la dirección [www.actualidadmedica.es](http://www.actualidadmedica.es) en el enlace de **Envío de Manuscritos**, debiéndose previamente registrar en dicha página y siguiendo las normas e instrucciones que aparecen en la misma. El texto del manuscrito (incluyendo primera página o página de título, resumen, cuerpo del artículo, agradecimientos y referencias) deberán incluirse en un único archivo. Las figuras y tablas deberán adjuntarse en archivos separados, usando un archivo para cada tabla o figura.

El envío de manuscritos a la revista a través de la plataforma disponible no conlleva ningún tipo de cargo de envío. La eventual aceptación de un manuscrito no conlleva ningún cargo por parte del autor para justificar la edición del mismo.

## NORMAS ESPECÍFICAS PARA CADA TIPO DE ARTÍCULO

### ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Se considerarán trabajos de investigación clínica o básica todos aquellos relacionados con la medicina interna y con aquellas especialidades médico-quirúrgicas que representen interés para la comunidad científica. Los tipos de estudios que se estiman oportunos son los estudios de casos controles, estudios de cohortes, series de casos, estudios transversales y ensayos controlados. En el caso de ensayos controlados deberán seguirse las instrucciones y normativas expresadas en CONSORT disponible en <http://www.consort-statement.org>, o en otros similares disponibles en la web.

La extensión máxima del texto será de 3000 palabras que deberán dividirse en las siguientes secciones: Introducción, Material y Métodos, Resultados, **Discusión** y Conclusiones. Además deberá incluir un resumen de una extensión máxima de 300 palabras estructurado en Objetivos, Métodos, Resultados,

**Conclusiones.** Se acompañará de 3 a 6 palabras clave, recomendándose para las mismas el uso de términos MeSH (Medical Subject Headings de Index Medicus/Medline disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/meshbrowser.cgi>.) y de términos del Índice Médico Español. Para la redacción de los manuscritos y una correcta definición de palabras médicas le recomendamos consulten el *Diccionario de Términos Médicos* editado por la Real Academia Nacional de Medicina. En total se admitirán hasta 40 referencias bibliográficas siguiendo los criterios Vancouver (ver más adelante). El número máximo de tablas y figuras permitidas será de 6. Una figura podrá estar a su vez formada por una composición de varias.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

## ARTÍCULO ORIGINAL DE DOCENCIA

Se considerarán artículos docentes originales aquellos encaminados a mejorar y aportar nuevos datos sobre un enfoque práctico y didáctico de los aspectos docentes más importantes en las Ciencias de la Salud que ayuden a mejorar la práctica docente diaria.

La extensión máxima del texto será de 2500 palabras que deberá dividirse en los mismos apartados descritos con anterioridad para los Artículos Originales. Se acompañará de un resumen no estructurado de hasta 250 palabras. Se incluirán de 3 a 6 palabras clave. El número máximo de referencias será de 20. Se podrá acompañar de hasta 3 tablas o figuras en los casos precisos.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

Son artículos que de forma sistemática intentan mostrar las evidencias más actuales sobre un tema de interés médico o médico-quirúrgico, tratando de establecer una serie de pautas a seguir en determinadas patologías. Los artículos de revisión podrán ser solicitados al autor de forma directa por parte del Comité Editorial (Editor y Editores Asociados) o bien remitidos de forma voluntaria por los autores. Los artículos de este tipo serán revisados por el Comité Editorial, por algún miembro del Comité Asesor/Científico y por Revisores externos.

La extensión máxima del artículo será de 4000 palabras divididas en una Introducción, Cuerpo o Síntesis de la revisión (podrán usarse los apartados y subapartados que se estimen oportunos) y Conclusiones. El resumen no tendrá que ser estructurado, con un máximo de 300 palabras; Se añadirán de 3 a 6 palabras clave. Se permitirán hasta 50 referencias bibliográficas y hasta 10 tablas o figuras.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

## CASOS CLÍNICOS

Se permitirá la elaboración y envío de casos clínicos interesantes y que tengan un mensaje que transmitir al lector. No se contemplarán casos clínicos habituales sin interés para la comunidad científica. La longitud máxima de los casos será de 1500 palabras distribuidas en una Introducción, Caso Clínico y Discusión.

El resumen tendrá una extensión máxima de 150 palabras y no necesitará ser estructurado. Se permitirá un máximo de 3 figuras o tablas. El número máximo de referencias bibliográficas será de 10.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

## CARTAS AL EDITOR

Los artículos incluidos en esta sección podrán ser comentarios libres sobre algún tema de interés médico o bien críticas a artículos recientemente publicados (últimos 6 meses) en la revista ACTUALIDAD MÉDICA.

Se aceptarán de manera excepcional críticas o comentarios publicados en otras Revistas si tienen un interés médico evidente. La extensión máxima del texto enviado serán 500 palabras sin estructurar.

No es necesario incluir resumen ni palabras clave. Se podrá incluir 1 figura o tabla acompañando a la carta. Como máximo se permiten 5 citas bibliográficas.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

## CRÍTICA DE LIBROS

En esta sección se permitirá la crítica y comentarios sobre un libro de ámbito médico o médico-quirúrgico en el que se destacarán los aspectos formales y científicos más importantes, así como las aportaciones fundamentales del mismo a la práctica clínica. Su extensión máxima será de 500 palabras. No es necesario resumen, palabras clave y no se permitirán tablas ni figuras, salvo la portada del libro. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx)

## CARACTERÍSTICAS FORMALES EN LA REDACCIÓN DEL MANUSCRITO

Cada trabajo, en función del tipo de artículo anteriormente expresado, deberá estar estructurado según se ha comentado anteriormente. De forma general los trabajos deberán ir escritos en folios tamaño DIN A4 con una letra 10, tipo *Times New Roman*, con unos márgenes de 2.5cm y un interlineado de 1.5 con una justificación completa. Los artículos podrán enviarse en Español o Inglés, que son los dos idiomas oficiales de la revista.

Durante la elaboración del manuscrito podrán realizarse abreviaturas, previamente especificadas y aclaradas durante la primera aparición de la misma. Se recomienda uso de abreviaturas comunes en el lenguaje científico. No se permitirá el uso de abreviaturas en el título ni el resumen, únicamente en el cuerpo principal del manuscrito. Se deberá hacer especial hincapié en la expresión correcta y adecuada de las unidades de medida.

Se considera fundamental y norma editorial la elaboración de un manuscrito que siga las instrucciones anteriormente mencionadas en cuanto a la estructura de cada uno de los tipos de artículos. La estructura general de envío de los artículos será la siguiente:

### Página inicial o Página de Título

- Deberá incluirse un Título sin más de 90 caracteres que sea lo suficientemente claro y descriptivo
- Nombre y Apellidos de los autores
- Indicar las Instituciones en las que Trabajan o proceden los autores
- Incluir el nombre completo, dirección, e-mail y teléfono del Autor para la Correspondencia
- Título breve: Sin superar los 50 caracteres
- Añadir el número de palabras sin incluir el resumen y el número de tablas y figuras si procede

### Segunda página o Página de Resumen y palabras clave

Se deberá incluir un Resumen si procede según el tipo de manuscrito elegido, en el que deberá incluirse unos Objetivos (indicar el propósito del estudio de forma clara y breve), Métodos (indicando el diseño del estudio, pruebas realizadas, tipo de estudio, selección de pacientes y estudio estadístico), Resultados (los más significativos con su estudio estadístico correspondiente) y Conclusiones (énfasis en lo más importante de lo obtenido en el estudio). A continuación se incluirán de 3 a 6 palabras clave.

### Tercera página o Página de Resumen y palabras clave en Inglés

Siguiendo las mismas recomendaciones anteriormente descritas pero en Inglés.

- Texto y Cuerpo del manuscrito con sus diferentes apartados
- Introducción: Se incluirán los antecedentes más importantes, así como los objetivos del estudio a realizar.
- Material y Métodos: Es la parte fundamental y más crítica del manuscrito. Es conveniente especificar el periodo de estudio, el tipo de población, el diseño del estudio, los procedimientos e instrumentos utilizados en el estudio, así como especificar los criterios de inclusión y de exclusión en el estudio. Deberá incluirse el tipo de estudio estadístico realizado según las características de las variables analizadas y estudiadas. Además se añadirá si cumple con los requisitos éticos del comité del centro donde se ha llevado a cabo el estudio.
- Resultados: Deben ser claros, concisos y bien explicados. Se intentará resumir parte de ellos en tablas para evitar confusión durante su lectura. Se recomienda no repetir información de las tablas o gráficos en el texto.
- Discusión: Deberán discutirse los resultados obtenidos con respecto a los datos existentes en la literatura de una forma clara y científicamente adecuada. Se evitará repetir comentarios o datos contemplados en los apartados anteriores en la medida de lo posible.
- Conclusiones: Se deberán destacar los aspectos más importantes de los datos obtenidos de forma breve y con mensajes directos
- Agradecimientos



**Referencias o Bibliografía:** Se incluirán las citas que el autor o autores hayan utilizado en la elaboración del manuscrito y quede constancia de ellas en el texto. Deberán ser ordenadas según su aparición en el texto y ser incluidas dentro del mismo entre paréntesis y con números arábigos. En general, se deberán referenciar siguiendo las normas Vancouver. Se expresan diferentes ejemplos a continuación para facilitar la labor de los autores. En caso de que su tipo de cita no aparezca entre los ejemplos le rogamos revise las normas Vancouver.

- Artículo: Deberán incluirse todos, a menos que haya más de 6, en cuyo caso se pondrán los tres primeros y et al. Ej: Nisengard R, Bascones A. *Invasión bacteriana en la enfermedad periodontal*. *Avodontotoestomatol*. 1987; 3: 119-33
- Suplemento de un volumen: Shen HM, Zhang KF. *Risk assesment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer*. *Environ Health Perspect*. 1994; 102 Supl 1: 275-82.
- Suplemento de un número: Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. *Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus*. *Ann ClinBiochem*. 1995; 32 (Pt 3): 303-6.
- Artículo en prensa: Deberá referenciarse igual que un artículo, pero añadiendo en la medida de lo posible el doi del artículo. Ej: Arrabal-Polo MA, Arias-Santiago S, Arrabal-Martin M. *What is the value of boneremodeling markers in patients with calcium stones?* *Urol Res*. doi: 10.1007/s00240-012-0511-1
- Libros: Carranza FA Jr. *Glickman's clinical periodontology*. Saunders: Philadelphia; 1984
- Capítulo de libros: Takey H, Carranza FA Jr. *Treatment of furcation involvement and combined periodontal endodontic therapy*. En Carranza FA Jr. *Glickman's clinical periodontology*. Saunders: Philadelphia; 1984.
- Editores o compiladores como autores: Norman JJ, Redfern SJ, editores. *Mental health care for elderly people*. Nueva York: Churchill Livingstone; 1996.
- Documento de Internet: Donaldson L, May, R. *Health implications of genetically modified foods* [citado 1 de enero. 2013]. [www.doh.gov.uk/gmfood.htm](http://www.doh.gov.uk/gmfood.htm)

## Tablas

Deberán realizarse siguiendo los mismos criterios en cuanto a tamaño y tipo de letra, así como interlineado. Cada tabla será incluida en una página en solitario y deberá ser numerada de forma correlativa a su aparición en el texto con números arábigos. Deberá llevar un título explicativo del contenido de la misma de manera clara y concisa. El formato de realización de las tablas será .doc o .docx.

## Figuras

Tanto gráficos como fotografías, dibujos o esquemas se consideran figuras. Deberán numerarse según el orden de aparición en el texto. Cada una de las figuras llevará un título explicativo de las mismas, que deberá incluirse en el cuerpo principal del manuscrito tras las Referencias o Bibliografía. Cada figura deberá enviarse en un archivo individual principalmente en formato .tiff o .jpg con una calidad de al menos 300 dpi. Se añadirá además un pie de figura explicativo.

## DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL Y PROCESO EDITORIAL

### COPYRIGHT

La Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental, como propietaria de la revista *ACTUALIDAD MÉDICA* será responsable de custodiar los derechos de autoría de cada manuscrito. Los autores serán requeridos a completar un documento en lo que concierne a derechos de autoría y la transferencia de estos derechos a la revista *ACTUALIDAD MÉDICA* (mirar documento). El autor corresponsal está obligado a declarar si alguno de los autores es empleado del Gobierno de Reino Unido, Canadá, Australia o Estados Unidos de América o si tiene algún tipo de relación contractual con estas instituciones. En el caso de que un autor sea empleado de Estados Unidos de América, deberá especificar el número de contrato, así como si la investigación ha recibido fondos de Estados Unidos.

La firma y acuerdo de copyright incluye:

- Responsabilidad y garantía del autor: El autor garantiza que todo el material enviado a *ACTUALIDAD MÉDICA* es original y no ha sido publicado por otra revista o en otro formato. Si alguna parte del trabajo presentado ha sido previamente publicada, deberá especificarse en el manuscrito. El autor garantiza que ninguno

de los datos presentados infringe los derechos de terceras partes y autoriza a *ACTUALIDAD MÉDICA* a usar el trabajo si fuera necesario.

- Transferencia de derechos de uso: El autor transfiere a la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental todos los derechos concernientes al uso de cualquier material derivado del trabajo aceptado para publicación en *ACTUALIDAD MÉDICA*, así como cualquier producto derivado respecto a la distribución, transformación, adaptación y traducción, tal y como figura en el texto revisado de la Ley de Propiedad Intelectual.

Por tanto, los autores no estarán autorizados a publicar o difundir trabajos aceptados para publicación en *ACTUALIDAD MÉDICA* sin la expresa autorización escrita de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental.

## PROCESO EDITORIAL Y REVISIÓN

Los manuscritos enviados son recibidos a través de un sistema de envío mediante página web y, una vez recibidos, *ACTUALIDAD MÉDICA* informará a los autores si el manuscrito es aceptado, rechazado o requiere de un proceso de revisión. El proceso de revisión comienza tras la recepción y una evaluación formal del Editor o Editores Asociados. Posteriormente, el manuscrito será enviado a un mínimo de dos revisores externos o miembros del Consejo Rector o del Comité Científico sin que aparezca el nombre de los autores, datos personales ni filiación de los mismos para asegurar un proceso de revisión apropiado y objetivo. Una vez que el informe del revisor externo se ha recibido, el Comité Editorial emitirá una decisión que será comunicada a los autores. El primer proceso de revisión no durará más de dos meses. Si un manuscrito requiere cambios, modificaciones o revisiones, será notificado a los autores y se les dará un tiempo para que realicen dichos cambios. La cantidad de tiempo dependerá del número de cambios que se requieran. Una vez que la versión revisada sea enviada, los autores deberán resaltar los cambios realizados en un color diferente y adjuntar una carta de respuesta a los revisores donde se argumentan de forma clara dichos cambios realizados en el manuscrito.

El Comité Editorial de *ACTUALIDAD MÉDICA* se reserve el derecho de hacer cambios o modificaciones al manuscrito con el consentimiento y aprobación de los autores sin hacer cambios en el contenido. El objetivo de estos cambios será mejorar la calidad de los manuscritos publicados en la revista.

Tras la aceptación de un artículo, este será enviado a prensa y las pruebas serán enviadas al autor. El autor deberá revisar las pruebas y dar su aprobación, así como indicar cualquier error o modificación en un plazo de 48 horas. Pasado este tiempo, no se admitirán cambios en el contenido científico, el número o el orden de los autores.

En caso de que aparezca errores tipográficos u otros errores en la publicación final, el Comité Editorial junto con los autores publicarán una aclaración apropiada en el siguiente número de la revista.

En el caso extremo en que los autores insistieran en hacer cambios no autorizados antes de la publicación final del artículo o violar los principios previamente mencionados, el Comité Editorial de *ACTUALIDAD MÉDICA* se reserva el derecho de no publicar el artículo.

## AGRADECIMIENTOS

En agradecimiento, los revisores recibirán un diploma reconociendo su contribución a *ACTUALIDAD MÉDICA* (requiere solicitud al Editor). El Comité Editorial y Científico añadirán nuevos revisores cada año y están siempre abiertos a las sugerencias de los revisores para mejorar la calidad científica de la revista.

## POLÍTICA EDITORIAL Y PUBLICIDAD

La revista *ACTUALIDAD MÉDICA* se reserva el derecho de admitir publicidad comercial relacionada con el mundo de las Ciencias de la Salud si lo cree oportuno.

*ACTUALIDAD MÉDICA*, su Consejo Editorial y Científico y la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental no se hacen responsables de los comentarios expresados en el contenido de los manuscritos por parte de los autores.

El Comité Editorial.

4 de junio de 2018.

A C T U A L I D A D  
**M É D I C A**

[www.actualidadmedica.es](http://www.actualidadmedica.es)

Fundada en 1911

# A C T U A L I D A D M É D I C A

[www.actualidadmedica.es](http://www.actualidadmedica.es)

EDITADA POR



Real Academia de Medicina  
y Cirugía de Andalucía Oriental



Real Academia de Medicina  
de Cádiz



Real Academia de Medicina  
de Sevilla

COORDINADA POR

