

ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

REVISTA FARMACÉUTICA

Rev. Farm. 164 — N° 2 — 2022



BUENOS AIRES – ARGENTINA

ISSN 0034-9496

REVISTA FARMACÉUTICA

ISSN 0034-9496

Editada por la
Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica
Personería Jurídica Resol. N° 1762-30/8/1968

CONSEJO DIRECTIVO 2021-2023

Presidente

Acad. Marcelo C. Nacucchio

Vice-Presidente

Acad. Marta M. Salseduc

Secretario General

Acad. Nélide Mondelo

Prosecretario

Acad. Nestor Caffini

Tesorero

Acad. Osvaldo Cascone

Protesorero

Acad. Virginia Martino

Vocales Titulares

Acad. Juan Pablo F.C. Rossi

Acad. Francisco J. Stefano

Vocales Suplentes

Acad. Gabriel Gutkind

Acad. Rolando Rossi

Revisores de Cuentas

Acad. Otmaro Roses

Acad. María Cristina Añon

Acad. Marco Pizzolato

Volumen 164 Nº 1 Año 2022

Fundada en 1858

**COMITÉ DE PUBLICACIÓN
EDITORIAL BOARD**

Coordinador

Acad. Marcelo L. Wagner

Coordinador Alterno

Alberto Gurni

Miembros

Acad. Gabriel Gutkind

Acad. Silvia Hajos

Acad. Virginia Martino

Acad. Marcelo C. Nacucchio

Acad. Maria Luz Pita Martín de Portela

Acad. Juan Pablo F.C. Rossi

Acad. Rolando Rossi

Acad. Marta Salseduc

Editada por la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica
Junín 956 P.P. C1113AAD, Buenos Aires, Argentina

Correo electrónico: acad@ffyb.uba.ar

Página web: <http://www.anfyb.com.ar>

La presente edición se terminó de imprimir en diciembre de 2022

Las ideas que se exponen en la Revista son de exclusiva responsabilidad de los autores
y no reflejan necesariamente la opinión de la **Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica**.

ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

ACADEMICOS TITULARES

Acad. María Cristina Añón	Acad. Gabriel O. Gutkind	Acad. Pablo Quiroga
Acad. Nestor O. Caffini	Acad. Silvia Hajos	Acad. Victor Romanowski
Acad. Ricardo A. Caro	Acad. Manuel Limeres	Acad. Otmaro E. Roses
Acad. Osvaldo Cascone	Acad. Virginia Martino	Acad. Juan Pablo F.C. Rossi
Acad. Alberto Diaz	Acad. Horacio José G. Mato	Acad. Rolando Rossi
Acad. Jorge Errecalde	Acad. Nélide Mondelo	Acad. Alfredo Salibian
Acad. Nilda Fink	Acad. Marcelo C. Nacucchio	Acad. Marta M. Salseduc
Acad. Carlos A. Fossati	Acad. José Oyhamburu	Acad. Norma Sterin de Speziale
Acad. Carlos H. Gaozza	Acad. María Luz Pita Martín de Portela	Acad. Francisco J.E. Stefano
Acad. Jorge Geffner	Acad. Marco Pizzolato	Acad. Dora Tombari
Acad. Alberto Gurni	Acad. Edgardo Poskus	Acad. Marcelo Luis Wagner

ACADEMICOS EMÉRITOS

Acad. Sem M. Albonico	Acad. Clyde N. Carducci	Acad. Carlos A. Gotelli
Acad. Arnaldo L. Bandoni	Acad. Miguel A. Caso	Acad. Ronaldo Meda
Acad. Carlos M. Baratti	Acad. Mateo Chekherdemian	Acad. Modesto C. Rubio
Acad. Mirta J. Biscoglio	Acad. Héctor I. Giuliani	Acad. Regina L. W. de Wikinski

ACADEMICOS HONORARIOS

Acad. Juan Carlos Bagó	Acad. Mirtha Flawiá	Acad. Federico Mayor Zaragoza
Acad. Ramón A. de Torres	Acad. Benito del Castillo García	Acad. Giannina Pasquini

ACADEMICOS CORRESPONDIENTES

Acad. Daniel Allemandi	Acad. María L. Martinez	Acad. Clelia M. Riera
Acad. Carlos Bregni	Acad. Rafael Mora	Acad. Daniel O. Sordelli
Acad. Marcelo O. Cabada	Acad. Aldo D. Mottino	Acad. Marcelo D. Squassini
Acad. Oscar H. Fay	Acad. Elsa M. Nadalin	Acad. Alejandro Vila
Acad. Raul C. Fazio	Acad. Santiago D. Palma	Acad. María Guillermina Volonté
Acad. Silvia Gold	Acad. Ana Maria Pechen D'Angelo	
Acad. Ruben H. Manzo	Acad. Gabriela del Valle Perdigón	

ACADEMICOS CORRESPONDIENTES EN EL EXTRANJERO

Alemania

Acad. Pablo Steinberg

Brasil

Acad. Caio Romero Cavalcanti

Chile

Acad. Aquiles Arancibia Orrego

Acad. Rosa I. Morán Gana

Acad. Wanda Quilhot Palma

Colombia

Acad. Fleming Martínez Rodríguez

Cuba

Acad. Ricardo Galvis

Acad. Héctor Zayas Bazán y Perdomo

Ecuador

Acad. Julio E. Araújo

Acad. Eduardo Goetchel

España

Acad. M. del Carmen Francés Causapé

Acad. Eduardo Mariño Hernández

Acad. Ángel Montero Carcaboso

Acad. Antonio M. Rabasco Álvarez

Acad. Alberto Ramos Cormenzana

Acad. Bartolomé Ribas Ozonas

Acad. Miguel Ylla Catalá Genis

Acad. Francisco Zaragoza García

Estados Unidos

Acad. Jorge R. Barrio

Acad. Jorge D. Briolini

Acad. Silvio Gutkind

Francia

Acad. Jean Marc Aïache

Acad. Paul Fleury

Acad. Carlos Soto

Italia

Acad. Stefano Govoni

Panamá

Acad. Ceferino Sánchez

Perú

Acad. José Amiel Pérez

Uruguay

Acad. Jorge Ares Pons

Acad. Pietro Fagiolino

Acad. Raquel Lombardo de Bertolaza

Acad. Justo Emilio Menes

Acad. Patrick Moyna

Acad. Anibal A. Olmos Ferreira

Acad. Oscar Polla Bermúdez

Acad. Joaquín E. Royer Meicoso

Venezuela

Acad. José Luis Andrade

SUMARIO

Producción de vacunas en plataformas vegetales: estado del arte	9
Production of plant made vaccines: state of the art María Alejandra Álvarez	
Mucormicosis, hipoxia y pandemia COVID-19	21
Mucormycosis, hypoxia and COVID-19 pandemic Beatriz Mollerach	
Consumo de Beta-2 agonistas de acción corta en farmacias de la ciudad de Córdoba (Pharmacy survey)	31
Consumption of short-acting Beta-2 agonists in pharmacies in Cordoba (Pharmacy survey) Nicolás Castiglioni, Fabián Ledesma, Nadia Zuccarino, Francisco Rovira	
166° Aniversario de la Academia Nacional De Farmacia y Bioquímica	37
Pharmacy and Biochemical National Academy 166th Aniversary Rafael Alberto Mora	

PRODUCCIÓN DE VACUNAS EN PLATAFORMAS VEGETALES: ESTADO DEL ARTE*

María Alejandra Álvarez

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas/ Universidad Maimónides, Facultad de Ciencias de la Salud, Carreras de Farmacia y Bioquímica-CEBBAD. Hidalgo 775 Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

alvarez.mariaalejandra@maimonides.edu

* Este artículo está basado en la conferencia dictada el 11 de mayo del año 2022 en la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica.

RESUMEN

Las células vegetales poseen la maquinaria adecuada para la producción de proteínas complejas como las animales. Esto las hace capaces de producir inmunógenos que se pueden usar para formular vacunas. Los sistemas vegetales que expresan estas proteínas recombinantes se pueden desarrollar a campo o en sistemas confinados (invernáculo, cultivos *in vitro*, hidroponía). En el primer caso se aprovecha la infraestructura preexistente lo que se traduce en una reducción en los costos de producción, en el segundo caso es posible la bio-contención del transgén. En el caso particular de los cultivos *in vitro* además es posible trabajar en condiciones de buenas prácticas de laboratorio y manufactura tal como lo exige la industria farmacéutica. Se ha logrado desarrollar numerosas vacunas para enfermedades humanas (por ej. contra dengue, malaria, influenza, hepatitis B) y veterinarias (por ej. contra ántrax, diarrea viral bovina, aftosa, parvovirus). Dentro de estas se debe mencionar a las llamadas vacunas comestibles, aquéllas en donde el inmunógeno se expresa en una parte del cuerpo vegetal (fruto, rizoma, hoja, semilla) que luego es consumida con o sin previo procesamiento y que tienen la ventaja de los bajos costos asociados a la ausencia de requisitos relacionados con su transporte, almacenamiento y administración. Recientemente se ha aprobado la primera vacuna elaborada en la plataforma vegetal para ser utilizada en la emergencia causada por la epidemia por SARS COVID-19, desarrollada por la compañía Medicago inc. (Canadá) y aprobada en el año 2022 por los organismos regulatorios del país de origen. Los recientes desarrollos exitosos actúan como motor para avanzar en la consolidación de estas plataformas y así contribuir con la disminución de la morbilidad y mortandad causada por enfermedades infecciosas y enfermedades huérfanas que reciben poca financiación para investigación y desarrollo.

SUMMARY

PRODUCTION OF PLANT MADE VACCINES: STATE OF THE ART

Plant cells have the appropriate machinery for the production of complex proteins like animal cells which makes them capable of producing immunogens that can be used to vaccine formulation. Plant systems that express these recombinant proteins can be grown in the field or in confined systems (greenhouse, *in vitro* cultures, and hydroponics). In the first case, the use of the pre-existing infrastructure is translated into a reduction in costs; in the second case, the bio-containment of the transgene is possible. In the particular case of *in vitro* cultures, it is also possible to work under conditions of good laboratory and manufacturing practices as required by the pharmaceutical industry. Numerous vaccines have been developed against human (e.g.: against dengue, malaria, influenza, hepatitis B) and animal (e.g.: against anthrax, bovine viral diarrhea, foot-and-mouth disease, parvovirus) diseases. Among these, the so-called edible vaccines should be mentioned, those in which the immunogen is expressed in a part of the plant body (fruit, rhizome, leaf, seed) that is then consumed with or without prior processing. These edible vaccines have the advantage of their low costs associated with the absence of requirements related to its transportation, storage and administration. The first plant-made vaccine approved for human use was developed by the company Medicago Inc. (Canada) to be used in the emergency caused by the SARS COVID-19 epidemic, and was approved in 2022 by Canada's regulatory organisms. The recent successful developments contribute to consolidate these platforms and thus contribute to the reduction of morbidity and mortality caused by infectious diseases and orphan diseases that receive little funding for research and development.

Palabras clave: vacunas vegetales, vacunas a subunidad, cosecha molecular

Key words: plant-made vaccines, subunit vaccines, molecular farming

INTRODUCCIÓN

En la reunión de las Naciones Unidas del año 2000 se estableció el compromiso de alcanzar los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) con la finalidad de mejorar las condiciones sociales y económicas de los países en desarrollo. Los ocho objetivos especificados estaban asociados a la reducción de la pobreza y el hambre, el acceso a la educación y atención de la salud y el desarrollo sustentable. Estos objetivos se rubricaron y ampliaron en la Agenda 2030 para el Desarrollo sostenible aprobada por la Asamblea General de las Naciones Unidas en el año 2015 (A/Res/70/1). La vacunación es un medio eficiente y relativamente económico para combatir las enfermedades infecciosas. Dentro de este contexto las vacunas desarrolladas en plantas surgen como herramientas útiles para alcanzar algunos de los objetivos ligados a la reducción de la incidencia de enfermedades relevantes y de la mortalidad infantil por enfermedades evitables tales como el cólera y la enfermedad causada por la bacteria *Escherichia coli* enterohemorrágica (Penney *et al.*, 2011). La pandemia iniciada en el año 2022 causada por el virus por SARS Covid-19 dio a conocer al público general la existencia de vacunas a subunidad que utilizan una plataforma vegetal, llamadas popularmente vacunas vegetales. Sin embargo esta tecnología no es reciente sino que comenzó su desarrollo en la segunda mitad del siglo XX. La primer patente para una vacuna elaborada usando esta plataforma data del año 1990, su finalidad era la prevención de las caries causadas por *Streptococcus mutans* (patente No. 5.654.184 US). El desarrollo consistió en la expresión en tabaco de la proteína de superficie SpaA de *S. mutans*, expresión que resultó heredable a la progenie de las plantas transformadas. La SpaA recombinante se mostró estable e inmunogénica luego de su administración oral a ratones detectándose anticuerpos anti-SpaA de tipo IgG en sangre y de tipo IgA en saliva (Mason & Arntzen, 1995; Curtis & Cardineau, 1990). La primera licencia comercial fue otorgada a DOW Agrosience (LLC, Indianápolis, USA) para una vacuna veterinaria desarrollada en suspensiones celulares de tabaco (*Nicotiana tabacum* L.) destinada a prevenir la enfermedad causada por el virus de Newcastle en aves de corral (Sparrow *et al.*, 2007). Desde entonces se han usado una gran variedad de plataformas vegetales (plantas y cultivos de células de especies tales como tabaco, arroz (*Oryza sativa* L.), alfalfa (*Medicago sativa* L.), zanahoria (*Daucus carota* L.), tomate (*Solanum lycopersicum* L.), batata (*Ipomoea batatas* L.), soja (*Glycine max* (L.) Merr.), ginseng siberiano (*Eleutherococcus senticosus* Rupr. & Maxim.) y coreano (*Panax ginseng* C. A. Meyer), lechuga (*Lactuca sativa* L.), papa (*Solanum tuberosum* L.), algas y musgos) para expresar inmunógenos contra una gran variedad de enfermedades infecciosas humanas (hepatitis B, influenza, cólera, malaria, VIH, rabia, contra *E. coli* enterohemorrágica, entre otras) y veterinarias (ántrax, aftosa, diarrea viral bovina, entre otras) (Meric *et al.*, 2021; Sharma & Negri, 2021; Kumar *et al.*, 2018; Takeyama *et al.*, 2015; Rybicki, 2014; Mason & Arntzen, 1995).

En el año 2012 la FDA la primera proteína recombinante producida en plantas (proceso llamado cosecha molecular o *molecular farming*) para uso en humanos. Se trató de la taglilucerasa alfa (Elelyso[®], Protalyx; Uplyso[®], Pfizer) producida en suspensiones de células de zanahoria para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo 1 (Mor, 2015; Zimran *et al.*, 2015; Grabowski *et al.*, 2014; Fox, 2012; Ratner, 2010). Esto resultó un hito para la investigación en el área de la cosecha molecular incluyendo la producción de inmunógenos para el desarrollo de vacunas.

En el año 2022 los organismos reguladores de Canadá aprobaron la primera vacuna desarrollada en plantas (*Nicotiana benthamiana* Domin) para uso humano. Se trató de la vacuna Covifenz[®] desarrollada por la compañía Medicago para ser usada en la emergencia resultante de la pandemia por COVID-19 (Maharjan & Choe, 2021).

Sistemas vegetales para la producción de vacunas

Los sistemas vegetales son una plataforma alternativa a los sistemas tradicionales de producción de vacunas (bacterias, levaduras, cultivos de células animales). La elección de una u otra plataforma dependerá de factores técnicos y económicos. En el caso de los cultivos bacterianos éstos se caracterizan por producir altos niveles de proteínas recombinantes, pero desarrollan cuerpos de inclusión y poseen limitaciones en cuanto a las modificaciones post-traducción. En contraste, los sistemas eucariontes realizan estas modificaciones con pequeñas variaciones según la especie. En los cultivos de células animales no existen inconvenientes respecto a las modificaciones post-traducción, sin embargo, en estos cultivos hay riesgos de contaminación con patógenos, priones y oncogenes. Además, se desarrollan en medios con alto contenido proteico que encarece notablemente los costos asociados al proceso de purificación de la proteína recombinante. En el caso de los sistemas vegetales las características que los hacen atractivos son el hecho de no presentar riesgos de contaminación por proteínas patógenas de origen animal o toxinas bacterianas, no formar cuerpos de inclusión y cuando se desarrollan cultivos celulares sus medios nutritivos son libres de sueros y los costos de producción son, en general, menores (Álvarez, 2020; Parvathy, 2020; Twyman *et al.*, 2012; Nandi *et al.*, 2016; Mason & Arntzen, 1995). Por otro lado, dentro de sus desventajas se encuentra el

hecho de que los rendimientos de proteína recombinante son en general bajos. Su uso es cuestionado por parte de la opinión pública y, en el caso de las vacunas administradas por vía oral (vacunas comestibles), el manejo de la dosis es un punto controversial (Parvathy, 2020; Van Montagu, 2016; Yusibov *et al.*, 2011; Roberts & Kirk, 2006; Kirk & McIntosh, 2005; Kirk & Webb, 2005)

Cuando se plantea desarrollar una vacuna vegetal se debe tener en cuenta varios aspectos, algunos de ellos comunes con las otras plataformas productivas y otros específicos de la plataforma. Estos aspectos son: selección y diseño del antígeno a utilizar, selección del vector y del hospedante adecuado, transformación vegetal, regeneración de la planta transgénica, confirmación de la expresión del antígeno, evaluación y caracterización del antígeno purificado o del inmunógeno y determinación de su inmunogenicidad o immuno-protección, ensayos de calidad y seguridad del producto, aprobación por parte de los cuerpos regulatorios, producción y controles (Monreal-Escalante *et al.*, 2022).

Selección y diseño de inmunógenos: se recurre en general a herramientas de bioinformática, genómica y proteómica. Los epitopes inmunoprotectores pueden identificarse mediante técnicas tales como fago *display*. Después del diseño del inmunógeno se debe optimizar seleccionando los sitios adecuados de restricción, los promotores, adaptando el codón a la especie y eliminando intrones y motivos de ARN inestable (Monreal-Escalante *et al.*, 2022; Dubey *et al.*, 2018)

Selección y diseño del vector: los casetes de expresión pueden tener un promotor constitutivo o inducible, por ejemplo, para la expresión selectiva en un tejido u órgano particular (ej.: semillas para un almacenamiento prolongado a temperatura ambiente). Se suele agregar regiones en 5' min para mejorar la eficiencia de la traducción, en 3' min para la poliadenilación y estabilidad del ARNm, regiones flanqueantes que favorezcan la expresión mediante eventos de recombinación homóloga para la integración sitio-específica, etc. Los vectores más usados son los basados en el virus del mosaico del tabaco (TMV) y hay vectores de primera y segunda generación (desconstruidos) con una cantidad mínima de elementos virales para la replicación del vector. La liberación de ADN a la célula vegetal es vía elementos no virales. Por otra parte, hay vectores binarios que reúnen las características del plásmido binario de *Agrobacterium* y de vectores de expresión de virus de plantas. Este tipo de vectores se han usado para sistemas de expresión de anticuerpos monoclonales debido a los altos y estables niveles de expresión de proteínas. Existe una gran variedad de vectores de expresión comerciales (Meric *et al.*, 2021; Venkataraman *et al.*, 2021; Hefferon, 2014; Twyman *et al.*, 2012; Tiwari *et al.*, 2009). Un caso particular es el de las partículas tipo virus (VLPs), proteínas de la cápside de virus vegetales recombinantes autoensambladas (PVNs) no infectivas y sin potencial de replicación, a los que se les adicionan epitopes antigénicos de un agente patógeno y que desencadenan respuestas inmunes efectivas (Lua *et al.*, 2013). Las cápsides helicoides de virus de plantas no envueltas son flexibles, estables y en términos de expresión de genes foráneos son plataformas ideales para los sistemas de presentación de epitopes. Virus helicoides tales como el del mosaico del bambú (BaMV), del mosaico del cardamomo (CdMV), del mosaico de la papaya (PapMV), *ringspot* de la papaya (PRSV), de la papa (PVX, PVY), virus del grabado del tabaco (TEV), del mosaico del tabaco (TMV), del mosaico del zucchini amarillo (ZYMV), entre otros, han sido manipulados para presentar epitopes inmunogénicos en sus superficies lográndose elaborar con éxito vacunas experimentales (Patel *et al.*, 2021; Balke *et al.*, 2018; Dubey *et al.*, 2018; Lua *et al.*, 2013).

Elección del hospedante: se debe considerar la capacidad de transformación y regeneración *in vitro* de la especie vegetal, la estrategia de expresión (estable nuclear, en cloroplastos, transitoria), la facilidad de establecer y mantener el cultivo y el rendimiento de biomasa, la presencia de sustancias tóxicas que requieran de purificación o si se va a administrar sin purificar y/o cruda. En el caso del tabaco suelen utilizarse especies con bajo contenido de nicotina o se realiza una extracción y purificación de la proteína (Aliahmadi *et al.*, 2006).

Sistemas de producción: pueden ser a campo o confinados (invernáculo, hidroponía, cámara de cultivo, biorreactor). El tipo de cultivo puede encontrarse fuera o dentro de la cadena alimentaria como es el caso de *Nicotiana benthamiana*, tabaco, lenteja de agua, *Arabidopsis thaliana* (L.), Heynh. o dentro de ésta como es el caso de arroz, maíz, zanahoria, tomate, soja, lechuga, papa, alfalfa, banana (*Musa x paradisiaca* L.), papaya (*Carica papaya* L.) (Monreal-Escalante *et al.*, 2022)

Transformación vegetal: se refiere de esta manera a la incorporación del gen o genes que codifican para la/s proteína/s de interés en la célula vegetal para su expresión. Se puede alcanzar mediante una transformación estable que implica la integración al genoma nuclear o del plástido, o mediante una transformación transitoria que lleva a la producción de la proteína de interés sin integración del gen que la codifica al genoma del hospedante (Alvarez, 2020, Tiwari *et al.*; 2009).

La transformación estable puede ser nuclear o en cloroplastos, en este caso el transgén se integra al genoma de la planta o del cloroplasto y de esta manera, es heredable y las plantas transgénicas obtenidas pueden ser multiplicadas para la producción de la proteína de interés. Puede lograrse mediante métodos directos (electropo-

ración, biobalística, sonicación), mediante el uso del patógeno natural *Agrobacterium tumefaciens* o de vectores virales o una combinación de ambos. En el caso específico de la transformación nuclear el constructo posee en general secuencias señal que dirigen la expresión de la proteína a una vacuola, al RE (KDEL) o al apoplasto para aumentar la acumulación del antígeno. El proceso demanda tiempo pues luego de la transformación se requiere la regeneración de la planta. Muchas veces la transformación nuclear origina bajos niveles de expresión principalmente debido a efectos posicionales sobre la expresión del transgén o al silenciamiento génico. Aparecen además riesgos de escape génico por lo que debe invertirse en estrategias de contención. Un ejemplo dentro de la gran variedad de desarrollos realizados es el de la expresión de la proteína de fusión F1-V que combina dos antígenos inmunogénicos de *Yersinia pestis* por transformación nuclear en tomate. Los frutos congelados que expresaban la proteína de fusión recombinante fueron administrados a ratones por vía oral como *boost* de una vacuna a subunidad producida en bacterias administrada por vía subcutánea. Se detectaron anticuerpos neutralizantes de tipo IgG en sangre y de tipo IgA en los pellets fecales cuando se administró el *boost* con la vacuna vegetal oral mientras que no se detectó IgA neutralizante en los animales que no recibieron la vacuna vegetal (Tiwari *et al.*, 2009; Alvarez *et al.*, 2006).

En el caso de la transformación plástica los genes foráneos se integran en el genoma de los cloroplastos por recombinación homóloga. Se caracteriza por ser rápida, con producción de un alto número de copias del transgén lo que lleva a altos niveles de expresión, es posible la expresión de varios genes, hay una integración sitio específica sin el fenómeno de silenciamiento génico y es además un mecanismo de contención natural del gen. Sin embargo, no es adecuada para proteínas que requieren de modificaciones post-traducción complejas (Alvarez, 2020; Daniell *et al.*, 2009). La transformación de cloroplastos evita las etapas costosas de fermentación, purificación, almacenamiento respetando la cadena de frío y transporte. La liofilización permite el almacenaje a temperatura ambiente reteniendo la eficacia y el plegado/ensamblado del antígeno. Con esta metodología se han desarrollado vacunas contra cólera, enfermedad de Lyme, ántrax, tétanos, rotavirus, parvovirus canino, entre otras. Arlen *et al.* (2008) produjeron altos niveles del antígeno F1-V de *Yersinia pestis* en cloroplastos de tabaco transgénico, alcanzándose niveles máximos de expresión de 14.8 % de proteína total soluble en hojas. En otro estudio el 33 % de los ratones inyectados subcutáneamente con F1-V (con adyuvante) sobrevivieron mientras que lo hicieron el 88 % de los inmunizados oralmente (Daniell *et al.*, 2009). Como ejemplo de vacunas múltiples desarrolladas en cloroplastos se expresó la subunidad B de la toxina del cólera (CTB) fusionada con los antígeno-1 de membrana apical de la malaria (AMA1) y la proteína- 1 de superficie del merozoito (MSP1) expresadas en cloroplastos de lechuga y tabaco. Se logró inhibir la proliferación de la malaria en sangre por inducción de anticuerpos específicos en ratón (Davoodi-Semiromi *et al.*, 2010). Se logró también expresar antígenos del virus del papiloma humano (HPV) utilizando la proteína de la cápside L1 del virus (HPV-16 L1), agente causal del cáncer cervical. Se expresó la proteína L1 de una secuencia viral natural (L1v) y de una sintética (L1pt) optimizada para la expresión bajo el control de señales de expresión plásticas en cloroplastos de tabaco. Se observó que los extractos de hojas que expresaban el antígeno resultaron altamente inmunogénicos al ser inoculados en ratones (Latif *et al.*, 2021; Fernández-San Millán, 2008).

En el caso de la expresión transitoria el transgén no se integra al genoma, por lo tanto, no se hereda, sino que se expresa de manera temporal. El gen es integrado a un genoma viral (virus del mosaico del tabaco, del mosaico de la coliflor, del mosaico de la alfalfa), al plásmido Ti de *Agrobacterium*, o se emplea una combinación de ambos (Magniffection®) para ser utilizados como vector de transformación. En la célula vegetal el genoma foráneo se replica en el citoplasma, dando como resultado altos niveles de expresión de la proteína de interés. La ventaja es una rápida expresión, detectable 3 a 4 horas después de la aplicación, alcanzando su nivel máximo de expresión entre las 18 a 48 horas post inoculación. La expresión se puede mantener durante 10 a 14 días con niveles generalmente más altos que con la transformación estable. El proceso es mucho más sencillo que la generación de plantas transgénicas. La cosecha de hojas se realiza dentro de la semana de realizada la aplicación del vector. La proteína se extrae, purifica y luego se continúa con los procedimientos comunes a otros métodos de producción de proteínas recombinantes (Alvarez, 2020; Balke *et al.*, 2018; Tiwari *et al.*, 2009).

Modificaciones post-traducción: en las proteínas la glicosilación, plegado y ensamblado son etapas significativas para su actividad biológica y en consecuencia lo son también para la funcionalidad de una vacuna. Las plantas poseen la maquinaria para desarrollar esos procesos preservando la necesaria inmunogenicidad. Las proteínas recombinantes en plantas se glicosilan, pliegan y pueden formar proteínas multiméricas pues estos procesos son similares a los de las células animales (Paravathy *et al.*, 2020). En el caso particular de la N-glicosilación, los N-glicanos de plantas difieren de los humanos. En plantas la β -manosa del núcleo central del glicano presenta un sustituyente de β -1,2-xilosa que no se encuentra en los N-glicanos de mamíferos, mientras que la N-acetylglucosamina (GlcNAc) proximal está sustituida por una α -1,3-fucosa en lugar de por la α -1,6-fucosa que se encuentra en mamíferos. Los GlcNAc terminales en vegetales están unidos a β -1,3-galactosa y α -1,4-fucosa mientras que en mamíferos los re-

siduos de β -1,4-galactosa está frecuentemente combinado con ácidos siálicos. Cabe destacar que los patrones de glicosilación en plantas pueden ser modificados “humanizando” los derivados proteicos por ejemplo por direccionamiento de la proteína recombinante al RE, inactivación de las glicosiltransferasas vegetales o la expresión *de novo* de glicosiltransferasas heterólogas (Bosch *et al.*, 2013; Gomord *et al.*, 2010; Beck *et al.*, 2008).

Evaluación y caracterización del inmunógeno: La cuantificación, inmunogenicidad y el potencial inmunoprotectivo se analiza por los métodos tradicionales comunes a todas las plataformas productivas (ELISA, ensayos de proliferación, determinación de las respuestas humorales y celulares, entre otras).

Regeneración de la planta: este es un paso imprescindible cuando se trata de la transformación estable. Se lleva a cabo *in vitro* en presencia de un agente de selección. Las condiciones se deben optimizar para cada especie vegetal y es un proceso que tarda varios meses en alcanzarse. El cultivo a campo de las plantas transgénicas enfrenta algunas desventajas tales como la posibilidad de contaminación con agroquímicos, condiciones climáticas adversas, composición irregular de los suelos, ataque de patógenos, características particulares de la proteína recombinante que se expresa, como por ejemplo su toxicidad. Para resolver los inconvenientes derivados de la aparición de alguno de estos factores se puede desarrollar el proceso en sistemas confinados tales como invernáculos o cámaras acondicionadas o en cultivos *in vitro* (suspensiones celulares, raíces transformadas). En los sistemas confinados los niveles de producción son moderados, sin embargo, presentan la gran ventaja de la bioseguridad (sin riesgo de patógenos, oncogenes, toxinas) y los bajos costos. En el caso de los cultivos *in vitro* se suman los bajos costos del proceso de purificación pues los medios de cultivo desde los que se purifica la proteína de interés son simples, sin componentes proteicos. Al escalar a biorreactores es posible conducir los procesos fitofermentativos bajo Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) con un control estrecho de las variables ambientales tal como lo exige la industria farmacéutica (Parvathy, 2020; Franconi *et al.*, 2010; Tiwari *et al.*, 2009).

Se ha comprobado también la capacidad de los cultivos de algas y musgos de expresar proteínas recombinantes. En el caso de las algas se han expresado diferentes proteínas en los cloroplastos del alga fotosintetizadora unicelular *Chlamydomonas reinhardtii* R.W.Howshaw & H.Ettl. Mediante este mecanismo se han producido vacunas que resultaron estables a temperatura ambiente por tiempos prolongados. Por ejemplo, el dominio de unión a D2 fibronectina de CTB fusionado a *Staphylococcus aureus* se expresó de manera estable en cloroplastos de *C. reinhardtii*. La vacuna experimental desarrollada y administrada por vía oral resultó en una protección del 80 % de los ratones a los que se les administraron dosis letales de *S. aureus* (Gunasekaran & Gothandam, 2020; Specth & Mayfield, 2014; Rosales-Mendoza, 2013; Dreesen *et al.*, 2010). En el caso de los musgos se puede mencionar el caso de *Physcomitrella patens* (Hedw.) Bruch & Schimp. que es capaz de realizar modificaciones post traducción del tipo de N-glicosilaciones que resultan idénticas a las de las plantas superiores. Además, se pueden propagar *in vitro* según BPM. Un ejemplo de esto es el desarrollo de una vacuna experimental contra el virus de inmunodeficiencia humana (HIV). Las líneas de musgos transgénicas produjeron una proteína multiepitope (poli-VIH) que desencadenó la respuesta inmune en ratón y es candidata a una vacuna a subunidades (Reski *et al.*, 2018; Cools *et al.*, 2017; Rosales-Mendoza *et al.*, 2014).

Costos de producción: las plataformas vegetales presentan ciertas ventajas respecto a las plataformas clásicas. Una de ellas es la posibilidad de usar la infraestructura preexistente para cultivos a campo comerciales ya bien establecidas. En ambientes confinados los costos también son menores respecto a las plataformas tradicionales. Además, si el inmunógeno no se va a purificar, sino que se va a mantener en el órgano en que se ha expresado, como por ejemplo es el caso de las vacunas comestibles, no se requiere de costosas cadenas de frío y se evita los costos e inconvenientes derivados de la purificación, almacenamiento y administración (Paravathy *et al.*, 2020). Si se utilizan biorreactores los costos lógicamente son mayores, pero como ya se mencionó los medios de cultivo son simples y libres de suero por lo que la purificación es más sencilla y por ende más económica.

Se calcula que el costo de producción de una proteína recombinante en plantas es 10-50 veces menor que en procesos fermentativos con *E. coli*. Se ha calculado el costo de construcción de una planta que cumple Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para producir 100 kg/año de una vacuna en *Nicotiana benthamiana* (suficiente para mil millones de dosis de 0,1 mg), en aproximadamente 15 millones de dólares, luego de este gasto los costos de mantenimiento son relativamente bajos (Penney *et al.*, 2015; Gleba *et al.*, 2005). Los mayores costos de producción se encuentran en la etapa de purificación de la proteína. En las plataformas vegetales es posible realizar la purificación mediante fusión reversible de la proteína de interés con polipéptidos tipo elastina (ELPs) y separar las proteínas por precipitación desde el extracto crudo seguida de resuspensión (Floss *et al.*, 2010), o usando etiquetas que lleven a la formación de cuerpos oleosos (oleosinas) o cuerpos proteicos (hidrofobinas) y separarlos del extracto crudo por diferencia de densidad (Joensuu *et al.*, 2010; Capuano *et al.*, 2007). A todo esto, se suma la capacidad demostrada de las plataformas vegetales de producir rápidamente grandes cantidades de una vacuna

específica lo que refuerza su potencial en el caso de brotes epidémicos (Penney *et al.*, 2015).

Seguridad: las plantas no portan patógenos animales o humanos como virus y priones que pueden encontrarse en sistemas de cultivos de células de mamíferos o animales transgénicos. Tampoco se encuentran las toxinas ni se forman los cuerpos de inclusión que pueden hallarse en sistemas microbianos. Las posibilidades de contaminación con patógenos durante la fermentación y los procesos de extracción son bajas. Si se trabaja en BPM, no existen preocupaciones de bioseguridad y ambientales en estos sistemas salvo si se generan transgénicos y en este caso se subsanan siguiendo las normativas de cada país (Álvarez, 2020; Parvathy *et al.*, 2020).

Dosis: cuando el antígeno se extrae y purifica del material vegetal las etapas de elaboración son similares a otras plataformas productivas, de modo que se procede de la misma manera. En el caso de las vacunas comestibles la determinación de la dosis efectiva para una vacuna liberada en mucosa es más compleja. Una cantidad insuficiente de antígeno no alcanzaría a producir la respuesta inmune necesaria para la protección e incluso podría desencadenar tolerancia a la vacuna y tornarla inefectiva (Parvathy *et al.*, 2020). Por otra parte, las vacunas orales requieren de adyuvantes para alcanzar la suficiente actividad inmunogénica.

Sencillez de la preparación y administración: el diseño de un vector recombinante y la introducción e integración al sistema vegetal para producir la proteína de interés son relativamente simples. Una vez establecida la plataforma no es difícil adaptarla para la producción del inmunógeno de interés cuando un microorganismo o su antígeno evolucionan y se transforman en una amenaza para la salud. En el caso de las vacunas comestibles éstas son sencillas de distribuir y no requieren de un método particular ni de personal entrenado para su administración. Los órganos vegetales que expresan el inmunógeno (hojas, frutos, semillas) pueden almacenarse cerca del lugar de uso sin riesgos ambientales y ofrecen inmunidad sistémica y de mucosa. Por el contrario, si no se trata de vacunas comestibles, los tejidos vegetales que expresan la proteína de interés pueden ser sujetos a métodos convencionales de extracción de proteínas recombinantes para ser usadas en la formulación la vacuna (Parvathy *et al.*, 2020).

Estabilidad, almacenamiento, transporte: según el órgano o tejido en el que se almacenen es posible la conservación a temperatura ambiente, por ejemplo, si se acumulan en semillas las proteínas son estables por varios años sin pérdida de su actividad a temperatura ambiente. Las vacunas comestibles pueden también liofilizarse lo que les da alta estabilidad en un sistema de distribución sin requerimiento de cadena de frío (Tiwari *et al.*, 2009).

Inmunogenicidad: La respuesta inmune depende de la naturaleza de la vacuna, su vía de administración y el sistema de *delivery*. Para el caso particular de las vacunas comestibles, muchos antígenos son inmunógenos pobres, reconocidos pobremente por los sistemas inmunes y fáciles de degradar en el tracto digestivo, Las células vegetales protegen al antígeno de la degradación. Inmunógenos tales como la subunidad B de la toxina del cólera (CTB), que puede modificar el medio celular para la presentación del antígeno, puede actuar como un eficiente *carrier* transmucosa y sistema de *delivery* para vacunas a subunidad derivadas de plantas y superar así este inconveniente (Yuki *et al.*, 2013).

Riesgos ambientales y de salud: los riesgos potenciales son transferencia génica, exposición al antígeno o al marcador de selección, tolerancia oral, alergenidad, inconsistencia del dosaje, exposición de trabajadores, exposición accidental al antígeno o al marcador de selección en la cadena alimentaria. Estos riesgos son controlables tomando las medidas apropiadas en todas las etapas de producción y distribución de la vacuna (Clark & Maselko, 2020). En lo que respecta a la posibilidad de escape del transgen y a los métodos de contención el uso de cultivos en biorreactores o en invernáculos y de sistemas de expresión virales aparecen como alternativas menos riesgosas (Franconi *et al.*, 2010).

Vacunas comestibles: Las vacunas orales son medios efectivos para la inducción de inmunización por mucosas usando la respuesta de IgA y la subsecuente memoria inmunológica de mucosas. El término vacuna comestible aplicado a vegetales que expresan un inmunógeno recombinante fue acuñado por Charles Arntzen en el año 1990. En ellas el antígeno vacunal es expresado en una parte comestible de la planta o un subproducto y luego de la ingestión estimula al sistema inmune. Una vez que es ingerido la pared de la célula vegetal protege al antígeno de la degradación por parte de la secreción gástrica. Los antígenos se liberan en la superficie de la mucosa intestinal, son absorbidos y estimulan una respuesta inmune específica y fuerte. Resultan atractivas para su distribución sobre todo en zonas en donde es difícil mantener la cadena de frío y disponer de instalaciones y vacunatorios adecuados y por reducir costos al evitar la extracción y purificación de los antígenos. Se han elaborado con éxito vacunas comestibles contra coronavirus (MERS-CoV) (brote 2012 a 2016) en tomate y maíz, contra el cólera (brote 2010 a 2013 y 2015) en papa, tomate y algas y contra la rubeola en tomate entre otras (Gunasekaran & Gothandam, 2020; Patil & Patil, 2006; Charguelegue *et al.*, 2004).

Vacunas antiparasitarias: los sistemas vegetales se usan también para desarrollar vacunas contra varias enfermedades parasitarias. Por ejemplo, se encuentra en desarrollo una vacuna contra *Taenia solium cisticercosis*. Se trata de una vacuna de bajo costo, multiepitope, desarrollada en tabaco mediada por transformación con

Agrobacterium. Se desarrollaron líneas transgénicas por autopolinización y obtuvieron plantas T1 transgénicas a partir de las semillas cosechadas. Se expresaron varios antígenos en un sistema de poliproteína basado en el mecanismo de escape ribosomal via la secuencia 2A derivada del virus de la aftosa que induce eventos de auto-clivado a nivel traduccional (Monreal-Escalante *et al.*, 2015; Rybicki, 2014; Betancourt *et al.*, 2012).

Vacunas veterinarias: la investigación en esta área es abundante y se han desarrollado vacunas contra enfermedades diversas tales como ántrax, virus del herpes bovino, diarrea viral bovina, parvovirus, *E. coli* enterotóxica, entre otras (Mc Donald *et al.*, 2015). En tabaco se expresó el virus VP1 de la aftosa en alfalfa, hojas de *Arabidopsis thaliana* y en papa mientras que la poliproteína P1-2A/proteasa 3C se expresó en tomate (Pan *et al.*, 2008; Dus Santos *et al.*, 2002; Carrillo *et al.*, 2001; Carrillo *et al.*, 1998). Epitopes del virus de la enteritis del visón, hepatitis murina y virus hemorrágico de conejos se expresaron en *Vigna unguiculata*. La glicoproteína S2 del virus de la bronquitis se expresó en papa mientras que el dominio N terminal de la glicoproteína del coronavirus causal de gastroenteritis se expresó en maíz., se expresó la glicoproteína E2 del virus de la diarrea viral bovina mediante transformación estable nuclear y transitoria (Nelson *et al.*, 2012) y plasmídica (Pérez Aguirreburualde *et al.*, 2013). Se ha expresado antígenos para el desarrollo de vacunas para peces criados en acuacultivo (salmón, carpa, bagre, trucha) debido a la alta densidad de individuos que facilita la transmisión de infecciones (Su *et al.*, 2021)

Marco regulatorio

Como las especialidades medicinales desarrolladas en cultivos vegetales para la producción de proteínas recombinantes con actividad biológica no son productos alimenticios los organismos reguladores involucran tanto a instituciones reguladoras del cultivo de organismos transgénicos como del control de medicamentos (Penney *et al.*, 2011, Franconi *et al.*, 2010).

En el caso de los Estados Unidos de América la regulación es a nivel de producto. Las vacunas vegetales se encuentran bajo el control de la FDA y el departamento de Agricultura (USDA) y, cuando corresponde, el centro de Medicina veterinaria (CVM). Allí las vacunas a base de plantas se consideran materiales biológicos además de entidades químicas, por lo tanto, los productos farmacéuticos elaborados a partir de plantas deben cumplir con la solicitud de licencia de productos biológicos (BLA). En mayo de 2020, el Servicio de Inspección de Sanidad Animal y Vegetal (APHIS) del USDA publicó una revisión de las regulaciones de la Parte 340 del Código de Regulaciones Federales (CFR) 7 (85 Fed. Reg. 29790) que regula la importación, el movimiento interestatal y la liberación ambiental de productos genéticamente modificados (Meric *et al.*, 2021, Tusé 2011, Sparrow *et al.*, 2007).

En la UE, la regulación es tanto a nivel de producción como de producto final. Los miembros de la Unión Europea tienen tanto su propia regulación nacional como una regulación centralizada bajo la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) que actúa como la contraparte de la FDA en Europa. El Comité de Medicamentos a Base de Hierbas (HMPC) es el comité de la EMA responsable de recopilar y evaluar datos científicos sobre sustancias, preparados y combinaciones a base de plantas, para apoyar la armonización del mercado europeo. Sin embargo, las vacunas de origen vegetal están bajo la autorización del Comité de Productos Médicos para Uso Humano (CHMP). Todos los productos farmacéuticos derivados de plantas modificadas genéticamente, incluidas las vacunas a base de plantas, están sujetos a la misma regulación de otros medicamentos derivados de la biotecnología que se indica en la Directiva 2001/83/CE de la Comisión Europea (sobre el código comunitario relativo a los medicamentos para uso humano) y el Reglamento No. 726/2004 (para la autorización y supervisión de medicamentos para uso humano y veterinario). Además, si la planta hospedante es una fuente de alimento para humanos o para animales, el cultivo y la liberación de plantas GM están regulados por la Directiva de la CE 2001/18/EC (sobre la liberación deliberada en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente) y 1829 /2003/EC (sobre alimentos y piensos genéticamente modificados) (Meric *et al.*, 2021, Tusé 2011, Sparrow *et al.*, 2007).

En 2005 la OMS publicó un informe sobre la evaluación de las vacunas para humanos desarrolladas en plantas. La principal conclusión fue que es posible aplicar a las vacunas derivadas de plantas las guías ya existentes sobre desarrollo, evaluación y uso destinadas a las vacunas tradicionales adicionando algunas consideraciones específicas como las referidas a la contención de los cultivos productores y la eliminación de los materiales de desecho (WHO, 2005).

En nuestro país los organismos reguladores son la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentos (SAGPyA).

Tabla 1: algunos antígenos vacunales expresados en plataformas vegetales utilizando diferentes estrategias de transformación para la prevención de enfermedades infecciosas humanas y animales

Patógeno/enfermedad	Inmunógeno	Especie vegetal	Tipo de Transformación	Destino	Referencia
Hepatitis B	Antígeno de superficie S-HBsAg	Lechuga	Nuclear	Humano	Pniewski <i>et al.</i> , 2018
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Proteína de fusión TBAg-ELP	Tabaco	Nuclear	Humano	Dedieu <i>et al.</i> , 2010
<i>Yersinia pestis</i>	Proteína de fusión F1-V	Tomate	Nuclear	Ratones	Alvarez <i>et al.</i> , 2006
Sarampión	Hemaglutinina del virus del sarampión (MV-H)	Lechuga	Nuclear	Humano	Webster <i>et al.</i> , 2006
Bronquitis viral	Proteína Spike (S)	Papa	Nuclear	Aves	Zhou <i>et al.</i> , 2004
Norwalk virus (NV)	Proteína de la cápside (rNV)	Papa /Tomate	Nuclear	Humano	Zhang <i>et al.</i> , 2006
Rabia	Proteína G	Maíz	Nuclear	Humano y canino	Loza-Rubio <i>et al.</i> , 2012
<i>E. coli</i> <i>S. typhimurium</i> <i>V. parahaemolyticus</i>	enteroproteína LTB	Tabaco	Nuclear	Humano	Trujillo <i>et al.</i> , 2020
HIV / AIDS	poli-HIV Gp 120 y Gp 41	<i>Physcomitrella patens</i> (Hedw.) Bruch & Schimp	Nuclear	Humano	Orellana– Escobedo <i>et al.</i> , 2015
Síndrome urémico hemolítico	Subunidad B de la toxina termogénica de <i>E. coli</i> enterohemorrágica (LTB)	Soja	Nuclear	Humano	Moravec <i>et al.</i> , 2007
Síndrome urémico hemolítico	Shiga toxina tipo 2	Tabaco	Nuclear	Humano	Wen <i>et al.</i> , 2006
Enfermedad de Lyme	OspA de <i>Borrelia burgdorferi</i>	Tabaco	Cloroplasto	Humano	Glenn <i>et al.</i> , 2006
SARS-COVID-19	Proteína Spike (S) de SARS-CoV2	<i>Nicotiana benthamiana</i> Domin	Transitoria	Humano	Hager <i>et al.</i> , 2022
Severe acute respiratory síndrome (SARS)	Proteína Spike (S) de coronavirus (CoV, cepa TOR2)	Tabaco con bajo contenido de nicotina, tomate	Nuclear	Ratones	Pogrebnyak <i>et al.</i> , 2005
Influenza H5N1	Hemaglutinina de influenza (H5) cepa A/Indonesia/05/2005 H5N1	<i>Nicotiana benthamiana</i> Domin	Transitoria	Humano	Pillet <i>et al.</i> , 2018
Papilomavirus humano (HPV)	Proteína L1 de la cápside del virus	Tabaco	Cloroplasto	Humano	Fernández- San Millán <i>et al.</i> , 2008
Cólera	CTB	<i>Arroz Oryza sativa</i>	Nuclear	Humano	Yuki <i>et al.</i> 2013
Enfermedad de Newcastle	Hemaglutinina neuramidinasa	Tabaco	Nuclear	Gallinas	Vermij <i>et al.</i> , 2006
Enfermedad de Newcastle	Proteína F	Arroz	Estable	Gallinas	Guerrero-Andrade <i>et al.</i> , 2006
Aftosa	VP1	<i>Nicotiana benthamiana</i> Domin	Estable	Cerdos	Yang <i>et al.</i> , 2007
Diarrea viral bovina	Glycoproteína E2		Cloroplasto	Ganado vacuno	Pérez-Aguirreburualde <i>et al.</i> , 2013
Diarrea viral bovina	Glycoproteína E2	Tabaco	Transitoria	Ganado vacuno	Nelson <i>et al.</i> , 2012
Virus rinderpest	Hemaglutinina	Maní <i>Arachis hypogaea</i> L.		Ganado vacuno	Khandelwal <i>et al.</i> , 2003

El caso de la vacuna contra SARS COVID-19

La plataforma vegetal recibió una gran atención como alternativa de producción rápida de vacunas contra el COVID-19 durante la pandemia iniciada en el año 2020. En particular la utilización de los sistemas de expresión transitoria resultó atractiva por su rapidez, escalabilidad y buenos rendimientos de proteínas recombinantes (Maharjan & Choe, 2021).

La compañía canadiense Medicago Inc. desarrolló dentro de los 20 días de recibida la secuencia genética del SARS-CoV-2 una vacuna contra el COVID-19 por expresión transitoria de la proteína S del virus SARS-CoV-2 usan-

do partículas tipo coronavirus (CoVLP) en *Nicotiana benthamiana*. Esto fue posible pues esta compañía ya tenía bien establecida la plataforma productiva que había producido exitosamente vacunas experimentales durante los brotes de gripe aviar y porcina de años previos (Hendin *et al.*, 2017, Landry *et al.*, 2014). Además de la proteína recombinante S de SARS-CoV-2 se usó el Sistema Adyuvante 03 (AS03) constituido por tocoferol, escualeno y polisorbato 80 en una emulsión agua-aceite, producido por GlaxoSmith Kline, que ya se había usado en tres vacunas contra la influenza: Prepandrix (H5N1), Pandemrix (H1N1pdm09) y Arepanrix (H1N1pdm09) (Maharjan & Choe, 2021). Los datos de ensayos clínicos disponibles hasta la fecha han demostrado que la vacuna CoVLP+AS03 (Covifenz®, Medicago) indujo una fuerte y sostenida producción de anticuerpos neutralizantes y respuesta inmune celular. Estudios clínicos de fase 3 realizados con 24141 voluntarios (≥ 18 años) de 85 centros diferentes de distintos países (Argentina, Brasil, Canadá, México, Reino Unido y los Estados Unidos de América) mostraron que esta vacuna resultó eficaz para prevenir el COVID 19 en las diferentes variantes descritas hasta ese momento con una eficacia que va desde el 69,5 % contra la infección sintomática al 78,8 % contra la enfermedad moderada a severa (Hager *et al.*, 2022). Canadá autorizó el uso de esta vacuna para su uso en adultos entre 18 y 64 años en 24 de febrero del año 2022. Por el contrario, la Organización Mundial de la Salud no aprobó el uso de esta vacuna para su uso en la emergencia en pandemia debido la participación societaria en Medicago de la compañía tabacalera Philip Morris Investments basándose en el hecho de que la OMS y las Naciones Unidas tienen una política estricta en lo relativo a la participación de las tabacaleras en la industria de la salud (Dyer, 2022).

CONCLUSIÓN

A la luz de los desarrollos que se encuentran en diferentes etapas de estudios clínicos queda claro que la plataforma vegetal permitirá estar mejor preparado frente a futuros brotes de diferentes virus que puedan surgir en el futuro. En una emergencia o crisis lo que se requiere es la solución rápida del problema sin dejar de tener en cuenta los procesos regulatorios y los estándares de calidad de producción y administración. Es imperativo producir vacunas a tasas que compensen la frecuencia de mutación de infecciones virales como la influenza, para la cual aparece una cepa epidémica nueva y única cada año. Las nuevas estrategias recombinantes proporcionadas por la biotecnología vegetal, las evaluaciones funcionales exitosas en modelos animales y el hecho de que hay numerosos desarrollos que ya se encuentran en las fases I, II y III de estudios clínicos indican que en el futuro las vacunas derivadas de plantas serán una parte importante de la lucha contra las enfermedades pandémicas y epidémicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aliahmadi A., Rahmani N., Abdollahi M. (2006). Plant Derived Human Vaccines; An Overview. *Int J of Pharmacol* **2**(3): 268-279.
- Alvarez M.A. (2020). Los sistemas vegetales como plataformas de producción de proteínas de interés para la industria farmacéutica. *Dominguezia* **36**(2): 5-22.
- Alvarez M.L., Pinyerd H.L., Crisantes J.D., Rigano M.M., Pinkhasov J., Walmsley A. M., *et al.* (2006). Plant-made subunit vaccine against pneumonic and bubonic plague is orally immunogenic in mice. *Vaccine* **24**: 2477-2490.
- Arlen P.A., Singleton M., Adamovicz J.J., Ding Y., Davoodi-Semiromi A., Daniell H. (2008). Effective Plague Vaccination via Oral Delivery of Plant Cells Expressing F1-V Antigens in Chloroplasts. *Infect Immun.* **76**(8): 3640-3650.
- Balke I., Zeltins A. (2018). Use of plant viruses and virus-like particles for the creation of novel vaccines. *Adv Drug Deliver Rev.* **145**: 119-129.
- Beck A., Wagner-Rousset E., Bussat M.C., Lokteff M., Klinguer-Hamour C, Haeuw J.F., *et al.* (2008). Trends in glycosylation, glycoanalysis and glycoengineering of therapeutic antibodies and Fc-fusion proteins. *Curr. Pharm. Biotechnol.* **9**: 482-501.
- Bosch D., Castilho A., Loos A., Schots A., Steinkellner H. (2013). N-Glycosylation of Plant –produced Recombinant Proteins. *Curr Pharm Design.* **19**: 5503-5512.
- Capuano F., Beaudoin F., Napier J.A., Shewry P.R. (2007). Properties and exploitation of oleosins. *Biotechnol Adv.* **25**: 203-206.
- Carrillo C, Wigdorovitz A, Oliveros JC, Zamorano PI, Sadir AM, Gomez N, *et al.* (1998). Protective immune response to foot-and-mouth disease virus with VP1 expressed in transgenic plants. *J Virol.* **72**: 1688-1690.
- Carrillo C, Wigdorovitz A, Trono K, Dus Santos MJ, Castañón S, Sadir AM, *et al.* (2001). Induction of a virus-specific antibody response to foot and mouth disease virus using the structural protein VP1 expressed in transgenic potato plants. *Viral Immunol.* **14**: 49-57.
- Charguelegue D., Drake P.M.W., Obregon P., Ma J.K.C. (2004). *Production of Secretory IgA in Transgenic Plants*. En: Molecular Farming: Plant-Made Pharmaceuticals and Technical Proteins. (R. Fischer, S. Schillberg eds.) Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. Pp.: 159-169.

- Clark M., Maselko M (2020). Transgene Biocontainment Strategies for Molecular Farming. *Front Plant Sci.* **11**: 210. Disponible en: doi: 10.3389/fpls.2020.00210
- Cools E., Van Dijk P., Avonce N. (2017). Heterologous protein production in the moss *Physcomitrella patens*. *VacciMonitor.* **26** (2): 66-69.
- Dedieu L., Floss D.M., Mockey M., Zanello G., Brosson D.; Diogon M., *et al.* (2010). Expression and immunogenicity of the mycobacterial Ag85B/ESAT-6 antigens produced in transgenic plants by elastin-like peptide fusion strategy. *J. Biomed. Biotechnol.* Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2010/274346>
- Daniell H., Singh N.D., Mason H., Streatfield S.J. (2009). Plant-made vaccine antigens and biopharmaceuticals. *Trends Plant Sci.* **14** (12): 669-679.
- Davoodi-Semiromi A., Schreiber M., Nallapali S., Verma D., Singh N.D., Banks R.K., *et al.* (2010). Chloroplast-derived vaccine antigens confer dual immunity against cholera and malaria by oral or injectable delivery. *Plant Biotechnol. J.* **8** (2): 223-242.
- Dreesen I.A.J., Charpin-El Hamri G., Fussenegger M. (2010). Heat -stable oral alga-based vaccine protects mice from *Staphylococcus aureus* infection. *J. Biotechnol* **145**: 273-280.
- Dubey K.K., Luke G.A., Knox C., Kumar P., Pletschke B.I., Sing P.K., *et al.* (2018). Vaccine and antibody production in plants: developments and computational tools. *Brief Funct Genomics.* **17**(5): 295-307.
- Dus Santos MJ, Wigdorovitz A, Trono K, Rios RD, Franzone PM, Gil F, *et al.* (2002). A novel methodology to develop a foot and mouth disease virus (FMDV) peptide-based vaccine in transgenic plants. *Vaccine.* **20**: 1141-1147.
- Dyer O. (2022). Covid-19: WHO set to reject Canadian plant based vaccine because of links with tobacco industry. *BMJ*: 376:o811 <https://doi.org/10.1136/bmj.o811>
- Curtis R., Cardineau G.A. (1990). World Intellectual Property Organization, PCT/US89/03799.
- Franconi R., Demurtas O.C., Massa S. (2010). Plant-derived vaccines and other therapeutics produced in contained systems. *Expert Rev. Vaccines.* **9**(8): 577-892.
- Grabowski G.A., Golembó M., Shaaltiel Y. (2014). Taliglucerase alfa: An enzyme replacement therapy using plant cell expression technology. *Mol Genet Metab.* **112**: 1-8.
- Fernández-San Millán A., Ortigosa S.M., Hervás-Stubbs S., Corral-Martínez P., Seguí-Simarro J.M., Gaétan J., *et al.* (2008). Human papillomavirus L1 protein expressed in tobacco chloroplasts self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Plant Biotechnol J.* **6**: 427-441.
- Floss D.M., Schallau K., Rose-John S., Conrad U., Scheller J. (2010) Elastin-like polypeptides revolutionize protein expression and their biomedical application. *Trends Biotechnol.* **28**:37-45.
- Fox J.L. (2012). First plant-made biologic approved. *Nat Biotechnol.* **30**(6): 472.
- Franconi R., Demurtas O.C., Massa S. (2010). Plant-derived vaccines and other therapeutics produced in contained systems. *Expert Rev. Vaccines.* **9** (8): 877-892.
- Gleba Y., Klimyuk V., Marillonnet S. (2005) Magniffection-a new platform for expressing recombinant vaccines in plants. *Vaccine.* **23**: 2042–2048.
- Glenz K., Bouchon B., Stehle T., Wallich R., Simon M.M., Warzecha H. (2006). Production of a recombinant bacterial lipoprotein in higher plant chloroplasts. *Nature Biotechnology.* **24** (1): 76-77.
- Guerrero-Andrade O., Loza-Rubio E., Olivera-Flores T., Fehérvári-Bone T., Gómez-Lim, M. (2006). Expression of the Newcastle disease virus fusion protein in transgenic maize and immunological studies. *Transgenic Res.* **15**: 455-463.
- Gunasekaran B., Gothandam K.M. (2020). A review on edible vaccines and their prospects. *Braz J Medical Biol Res.* **53** (2): e8749, disponible en: <http://doi.org/10.1590/1414-431X20198749>
- Hager K.J., Pérez Marc G., Gobeil P., Diaz R.S., Heizer G., Llapur C., *et al.* (2022). Efficacy and Safety of a Recombinant Plant-Based Adjuvanted Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* **386**: 2084-2096.
- Hefferon K. (2014) Plant Virus Expression Vector Development: New Perspectives. *BioMed Res Int.* **Disponible en:** <http://doi.org/10.1155/2014/785382>
- Hendin H., Pillet S., Lara A.N., Wu C.-Y., Charland N., Landry, N., *et al.* (2017). Plant-made virus-like particle vaccines bearing the hemagglutinin of either seasonal (H1) or avian (H5) influenza have distinct patterns of interaction with human immune cells in vitro. *Vaccine.* **35**: 2592-2599.
- Joensuu J.J., Conley A.J., Lienemann M., Brandle J.E., Linder M.B., Menassa R. (2010). Hydrophobin fusions for high-level transient protein expression and purification in *Nicotiana benthamiana*. *Plant Physiol.* **152**: 622-633.
- Khandelwal A., Lakshmi S., Shaila M. (2003). Oral immunization of cattle with hemagglutinin protein of rinderpest virus expressed in transgenic peanut induces specific immune responses. *Vaccine.* **21**: 3282-3289.
- Kirk D.D., McIntosh K. (2005). Social Acceptance of Plant-Made Vaccines: Indications from a Public Survey. *AgBioForum.* **8**(4): 228-234.
- Kirk D.D., Webb S.R. (2005). The next 15 years: Taking plant-made vaccines beyond proof of concept. *Immunol Cell Biol.* **83**: 248-256.
- Kumar G., Karthik L., Bashkara Rao K.V. (2018). *Plant Vaccines: An Overview*. En *Microbial Bioprospecting for Sustainable Development* (J. Singh *et al.*, eds, Springer Nature Singapore Pte Ltd.). Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-981-13-0053-0_13

- Landry N., Pillet S., Favre D., Poulin J.F., Trépanier S, Yassine-Diab B., *et al.* (2014). Influenza virus-like particle vaccines made in *Nicotiana benthamiana* elicit durable, poly-functional and cross-reactive T cell responses to influenza HA antigens. *CI Immunol.* **154**: 164-177.
- Latif S., Gottschamel J., Syed T., Younus I., Gull K., Sameeullah M., *et al.* (2021). Inducible expression of human papillomavirus-16 L1 capsomeres in the plastomes of *Nicotiana tabacum*: Transplastomic plants develop normal flowers and pollen. *Biotechnol Appl Biochem*: 1-16.
- Lua L.H.L., Connors N.K., Sainsbury F., Chuan Y.P., Wibowo N., Middelberg P.J. (2013). Bioengineering Virus-Like Particles as Vaccines. *Biotechnol Bioeng.* **111**(3): 425-440.
- Loza-Rubio E., Rojas-Anaya E., López J., Olivera-Flores M.T., Gómez-Lim M., Tapia-Pérez G. (2012) Induction of a protective immune response to rabies virus in sheep after oral immunization with transgenic maize, expressing the rabies virus glycoprotein. *Vaccine.* **30**: 5551-5556.
- Mac Donald J., Doshi K, Dussault M, Hall J.C., Holbrook L., Jones G., *et al.* (2015). Bringing plant-based veterinary vaccines to market: Managing regulatory and commercial hurdles. *Biotechnol Adv.* **33** (8): 1572-1581.
- Maharjan P.M., Choe S. (2021). Plant-Based COVID-19 Vaccines: Current Status, Design, and Development Strategies of Candidate Vaccines. *Vaccines.* **9**: 992 Disponible en: <https://doi.org/10.3390/vaccines9090992>
- Mason H.S., Arntzen C.J. (1995). Transgenic plants as vaccine production systems. *TIBTHEC.* **13**: 388-392.
- Meric S., Glumilus T., Ayan A. (2021). *Plant-based Vaccines: The Future of Preventive Healthcare?* En: Botany - Recent Advances and Applications (Ghimire B.K. ed.). InTech Open. Disponible en: <https://doi.org/10.5772/intechopen.97861>
- Mor T.S. (2015). Molecular pharming's foot in the FDA's door: Protalix's trailblazing story. *Biotechnol Lett.* **37**: 2147-2150.
- Moravec T., Schmidt M.A., Herman E.M., Woodford-Thomas T. (2007). Production of *Escherichia coli* heat labile toxin (LT) B subunit in soybean seed and analysis of its immunogenicity as an oral vaccine. *Vaccine.* **25**: 1647-1657.
- Nandi S., Kwong A.T., Holtz B.R., Erwin R.L., McDonald M., McDonald K.A. (2016). Techno-economic analysis of a transient plant-based platform for monoclonal antibody production. *mAbs.* **8** (8): 1456-1466.
- Nelson G., Marconi P., Periolo O., La Torre J., Alvarez M. A. (2012). Immunocompetent truncated E2 glycoprotein of Bovine Viral Diarrhea Virus (BVDV) expressed in *Nicotiana tabacum* plants: a candidate antigen for new generation of veterinary vaccines. *Vaccine.* **30**: 4499-4504.
- Orellana-Escobedo L., Rosales-Mendoza S., Romero-Maldonado A., Parsons J., Decker E.L., Monreal- Escalante E., Moreno-Fierros L., Reski R. (2015). An Env-derived multi-epitope HIV chimeric protein produced in the moss *Physcomitrella patens* is immunogenic in mice. *Plant Cell Rep.* **34**: 425-433.
- Pan L., Zhang Y., Wang Y., Wang B., Wang W., Fang Y., *et al.* (2008). Foliar extracts from transgenic tomato plants expressing the structural polyprotein, p 1-2A, and protease, 3C, from foot-and-mouth disease virus elicit a protective response in guinea pigs. *Vet Immunol Immunopathol.* **121**: 83-90.
- Parvathy S.T. (2020). Engineering Plants as Platforms for Production of Vaccines. *Am J Plant Sci.* **11**: 707-735.
- Patel M., Shah N., Dave D., Trivedi R., Jetha K., Shah P. (2021). A review on Effectivity of Plant based vaccines in the treatment of viral diseases. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics.* **11**(3-s): 90-97.
- Patil V.U., Patil D.P. (2006). Edible Vaccines from Transgenic Plants. *Res J BioTech.* **1** (1): 52-58.
- Penney C.A., Thomas D.R., Deen S.S., Walmsley A.M. (2011). Plant-made vaccines in support of the Millennium Development Goals. *Plant Cell Rep.* **30**: 789-798.
- Pérez Aguirreburualde M., Gómez M., Ostachuk A., Wolman F., Albanesi G., Pecora A. *et al.* (2013). Efficacy of a BVDV subunit vaccine produced in alfalfa transgenic plants. *Vet Immunol Immunopathol.* **151**: 315-324.
- Pniewski T., Milczarek M., Wojas-Turek J., Pajtasz-Piasecka E., Wietrzyk M., Czyż J. (2018). Plant lyophilisate carrying S-HBsAg as an oral booster vaccine against HBV. *Vaccine.* **36**: 6070-6076.
- Pogrebnyak N., Golovkin M., Andrianov V., Spitsin S., Smirnov Y., Egolf E., *et al.* (2005). Severe acute respiratory syndrome (SARS) S protein production in plants: Development of recombinant vaccine. *PNAS.* **102** (25): 9062-9067.
- Ratner M. (2019). Pfizer stakes a claim in plant cell-made biopharmaceuticals. *Nat. Biotechnol.* **28** (2): 107-108.
- Reski R., Bae H., Simonsen H.T. (2018). *Physcomitrella patens*, a versatile synthetic biology chassis. *Plant Cell Rep.* Disponible en doi:10.1007/s00299-018-2293-6
- Roberts J.S., Kirk D.D. (2006). Ethics, Biotechnology, and Global Health: The Development of Vaccines in Transgenic Plants. *The Am J Bioethics.* **6**:4, W29-W41.
- Rosales-Mendoza S., Orellana-Escobedo L., Romero-Maldonado A., Decker E.L., Reski R. (2014). The potential of *Physcomitrella patens* as a platform for the production of plant-based vaccines. *Expert Rev. Vaccines.* **13**(2), 203-212.
- Rosales-Mendoza S. (2013). Future directions for the development of *Chlamydomonas*-based vaccines. *Expert Rev. Vaccines.* **12**(9), 1011-1019.
- Rybiki E.P. (2014). Plant-based vaccines against viruses. *Virology.* **11**: 205. <http://www.virologyj.com/content/11/1/205>.
- Sharma S., Negri N.P. (2021). Production and Challenges of Plant Based Vaccines. *Ann R.S.C.B.* **25** (1): 3625-3639.

- Sparrow P. A. C., Irwin, J.A., Dale, P.J., Twyman, R.M., Ma, J.K.C. (2007). Pharma-Planta: Road testing the developing regulatory guidelines for plant-made pharmaceuticals. *Transgenic Res.* **16**: 147-161.
- Specht E.A., Mayfield S.P. (2014). Algae-based oral recombinant vaccines. *Front Microbiol.* **5**: 60.
- Su H., Yakovlev I.A., van Eerde A., Su J., Clarke J.L. (2021). Plant-Produced Vaccines: Future Application in Aquaculture. *Front. in Plant Sci.* Disponible en: 12:718775. doi: 10.3389/fpls.2021.718775
- Takeyama N., Kiyono H., Yuki Y. (2015). Plant-Based vaccines for animals and humans: recent advances in technology and clinical trials. *Ther Adv Vaccines.* **3** (5-6): 139-154.
- Tiwari S., Verma P.C., Singh P.K., Tuli R. (2009). Plants as bioreactors for the production of vaccine antigens. *Biotechnol Adv.* **27**: 449-467.
- Trujillo E., Rosales-Mendoza S., Angulo C. (2020). A multi-epitope plant-made chimeric protein (LTB entero) targeting common enteric pathogens is immunogenic in mice. *Plant Mol. Biol.* **102**: 159-169.
- Tusé D. (2011). Safety of plant-made pharmaceuticals. Product development and regulatory considerations based on case studies of two autologous human cancer vaccines. *Hum Vaccines.* **7** (3): 322-330.
- Twyman R.M., Schillberg S., Fischer R. (2012). *The Production of Vaccines and Therapeutic Antibodies in Plants*. En: Molecular Farming in Plants: Recent Advances 145 and Future Prospects (A. Wang and S. Ma eds.). Disponible en: 10.1007/978-94-007-2217-0_7, © Springer Science+Business Media B.V.
- Van Montagu M. (2016). GM crops: not the science but the regulatory policy is the problem. *Acta Hortic.* **1124**. Disponible en: <https://10.17660/ActaHortic.2016.1124.1>
- Venkataraman S., Hefferon K., Makhzoum A., Abouhaidar M. (2021). Combating Human Viral Diseases: Will Plant-Based Vaccines Be the Answer? *Vaccines.* **9**: 761. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/vaccines9070761>
- Vermij P. (2006). USDA approves the first plant-based vaccine (News In Brief). *Nature Biotechnol.* **24**: 233-234.
- Webster D.E., Smith S.D., Pickering R.J., Strugnell R.A., Dry I.B., Wesselingh S.L. (2006). Measles virus hemagglutinin protein expressed in transgenic lettuce induces neutralizing antibodies in mice following mucosal vaccination. *Vaccine.* **24**: 3538-3544.
- Wen S.X., Teel L.D., Judge N.A., O'Brien A.D. (2006). A plant-based oral vaccine to protect against systemic intoxication by Shiga toxin type 2. *PNAS.* **103** (18): 7082-7087.
- WHO (2005). WHO Informal Consultation on Scientific basis for regulatory evaluation of candidate human vaccines from plants. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/regulatory-evaluation-of-candidate-human-vaccines-from-plants>
- Yang C., Liao J., Lai C., Jong M., Liang C., Lin Y. et al. (2007). Induction of protective immunity in swine by recombinant bamboo mosaic virus expressing foot-and-mouth disease virus epitopes. *BMC Biotechnol.* **7**: 62.
- Yuki Y., Mejima M., Kurokawa S., Hiroiwa T., Takahashi Y., Tokuhara D., et al. (2013). Induction of toxin-specific neutralizing immunity by molecularly uniform rice-based oral cholera toxin B subunit vaccine without plant-associated sugar modification. *Plant Biotechnology Journal.* **11**: 799-808.
- Yusibov V., Streatfield S.J., Kishnir N. (2011). Clinical development of plant-produced recombinant pharmaceuticals: Vaccines, antibodies and beyond. *Hum Vaccines.* **7**(3): 313-321.
- Zhang X., Buehner N.A., Hutson A.M., Estes M.K., Mason H.S. (2006). Tomato is a highly effective vehicle for expression and oral immunization with Norwalk virus capsid protein. *Plant Biotechnol. J.* **4**: 419-432.
- Zhou J.Y., Cheng L.Q., Zheng X.J., Wu J.X., Bin Shang S., Wang J.Y., Chen J.G. (2004). Generation of the transgenic potato expressing full-length spike protein of infectious bronchitis virus. *J. Biotechnol.* **111**: 121-130.
- Zimran A., Brill-Almon E., Chertkoff R., Petakov M., Blanco-Favela F., Terreros Muñiz E., et al. (2015). Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood.* **118** (22): 5767-5773.

AGRADECIMIENTOS

La autora es miembro del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET).

MUCORMICOSIS, HIPOXIA Y PANDEMIA COVID-19

Beatriz Mollerach

8 Panchsheel Marg 110021, New Delhi, India.
beatrizmgobbi@yahoo.com

RESUMEN

Diciembre de 2019 fue marcado por dos hechos sin precedente: los megaincendios en Australia y el descubrimiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Pasados más de dos años, la pandemia continúa y los megaincendios se han expandido alrededor del mundo. Una relación común entre estos dos eventos desconectados está apareciendo en forma creciente: la hipoxia. Señalaremos temas principales concernientes a la salud, la pandemia y los recientes megaincendios en los cuales el oxígeno es el punto central. A este respecto nos referiremos a las medidas tomadas para disminuir la transmisión del virus SARS-CoV-2 en particular el uso de máscaras y el confinamiento; a la modulación de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE2), el receptor celular del coronavirus por la hipoxia y por la proteína spike (S) cuya producción endógena es el resultado de las nuevas vacunas; a la susceptibilidad al virus en relación con los niveles de ACE2; y a la creciente desoxigenación de la atmósfera. Mucormicosis, la mortal e impresionante “infección por hongo negro”, aumentó abruptamente en el medio de la pandemia en varios países. La mucormicosis puede ser una señal de alerta respecto a la desoxigenación.

SUMMARY

MUCORMYCOSIS, HYPOXIA AND COVID-19 PANDEMIC

December 2019 was marked by two unprecedented facts: Australia megafires and the discovery of the coronavirus disease 2019 (COVID-19). More than two years later, the pandemic is still going on and megafires have spread all around the world. A common relation between those two disconnected events is increasingly appearing, namely: hypoxia. We shall point out main issues concerning health, pandemic and megafires in which oxygen is the central point. Mucormycosis, the deadly and impressive “black fungus infection”, increased abruptly in the middle of the pandemic in several countries. Mucormycosis may be an alert signal concerning deoxygenation.

INTRODUCCIÓN

Dos hechos históricos ocurrieron en diciembre de 2019: el descubrimiento de SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) (Huang *et al.*, 2020) y los megaincendios en Australia (Freedman, 2020).

Desde el inicio de la pandemia COVID-19 a principios de 2020 (WHO, 11/03/2020), medidas sanitarias fueron rápidamente implementadas en todo el mundo. El objetivo de la mayoría de las medidas era disminuir la transmisión del virus, expresado algunas veces como “aplanar la curva” (representando gráficamente el número de casos de gente infectada en el tiempo) con el objeto de prevenir la saturación del sistema de salud. En una curva más plana, el número de casos diarios es menor y el número de casos en un período largo de tiempo puede ser similar, lo que implica una duración más larga de la epidemia (WHO Thailand, 2020).

Las medidas implementadas, en particular encierro, uso de máscara, cuarentenas, cambiaron el estilo de vida de la gente. El entorno ambiental y el estilo de vida tienen un impacto en la salud. Factores ambientales, incluyendo los niveles de O₂ y CO₂, influyen también el desarrollo de microorganismos patógenos. Mucormicosis, una infección micótica mortal y rara, aumentó grandemente en varios países durante la pandemia.

Junto con la pandemia, los megaincendios se expandieron por todo el mundo. Analizaremos cómo la hipoxia (disminuida disponibilidad de oxígeno) es una consecuencia común de la pandemia COVID-19 y los recientes megaincendios. En este contexto, la mucormicosis aparece como una señal de alerta.

Palabras clave: hipoxia, mucormicosis, COVID-19

Key words: hypoxia, mucormycosis, COVID-19

Hipoxia

Hipoxia es una condición en la cual los niveles de O_2 son bajos, y el término se aplica a la atmósfera, el agua, células, tejidos, etc. (Wikipedia, 22/08/2021).

Debemos respirar O_2 para sobrevivir. El oxígeno es necesario para la respiración, que provee energía celular. La respiración celular ocurre en las mitocondrias y produce ATP, molécula de almacenamiento de energía, que subsecuentemente participa en diferentes reacciones de transferencia de energía para abastecer los requerimientos celulares. El CO_2 es un producto final de la respiración.

Cuando baja el nivel de O_2 en el aire que respiramos, comenzamos a sufrir efectos adversos en la salud. Los síntomas aparecen cuando los tejidos del cuerpo no logran obtener el O_2 necesario para funcionar adecuadamente (OSHA, 2007).

Cuando el aprovisionamiento de O_2 no es suficiente, ocurren mecanismos fisiológicos compensatorios para superar la situación (Johnson, 2019).

Composición del aire

Por volumen, el aire seco contiene 78,08 % de nitrógeno, 20,95 % de oxígeno, 0,93 % de argón, 0,04 % de dióxido de carbono, y cantidades menores de otros gases (Wikipedia, 30/07/2021). Los niveles de O_2 pueden disminuir cuando este es consumido o desplazado por otros gases o vapores incluyendo vapor de agua. El vapor de agua es el factor atmosférico más variable y oscila entre 0 y 4%. En aire seco (0 % vapor de agua), la concentración de O_2 es aproximadamente 20,94 %. Atmósferas con 4 % de vapor de agua contienen solamente 20,06 % O_2 . El porcentaje de O_2 en el aire no cambia con la altitud desde el nivel del mar hasta 21.000 metros. A alta altitud, la presión atmosférica disminuye, hay menos moléculas en un volumen dado de aire y la cantidad de O_2 disponible para la respiración disminuye (Spelce *et al.*, 2016).

Una atmósfera con menos de 19,5 % O_2 en volumen es considerada como deficiente en O_2 (OSHA, 1998). Respirar en ambientes con bajo O_2 (y/o CO_2 elevado) resulta en hipoxia. Los efectos sobre una persona en un ambiente que contenga menos O_2 que lo normal, dependen en cuán bajo es el O_2 : entre 18-21 % no hay efectos discernibles, debajo de 18 % hay una inhabilidad creciente en desarrollar tareas mentales (Milroy, 2018).

El continuo ciclo de O_2 y CO_2

El oxígeno es generado por fotosíntesis. Los organismos fotosintéticos usan la energía solar para sintetizar hidratos de carbono y otras moléculas orgánicas a partir de CO_2 y H_2O ; simultáneamente, liberan O_2 a la atmósfera. La ecuación general de la fotosíntesis en plantas superiores describe una reacción de oxidación-reducción en la cual H_2O dona electrones (como hidrógeno) para la reducción de CO_2 a hidrato de carbono (Nelson & Cox, 2000):



El oxígeno es consumido por cuatro procesos principales incluyendo uso de combustibles fósiles, respiración humana y animal, y fuegos (Huang *et al.*, 2018). Todos estos procesos captan O_2 y producen CO_2 , son combustiones. Por ejemplo, la combustión completa de glucosa puede ser representada por la ecuación:



La energía solar provee la fuerza conductora para el continuo ciclo de CO_2 y O_2 a través de la biósfera y provee los sustratos reducidos (combustibles), como glucosa de los cuales dependen los organismos no fotosintéticos (Nelson & Cox, 2000).

Toda situación de combustión incompleta de una sustancia orgánica por falta de O_2 puede producir CO, un gas incoloro, inodoro y altamente tóxico. Los primeros signos de intoxicación con CO son bastante inespecíficos: dolores de cabeza, vértigo, sensación de debilidad muscular, problemas digestivos, desmayo. La toxicidad de CO resulta de su fijación a la hemoglobina y a otras proteínas blanco (como mioglobina y citocromos), lo que produce una importante disminución de O_2 en los tejidos (Raphael *et al.*, 1992).

Uso prolongado de mascarillas faciales y su carga fisiológica

El informe técnico *Using face masks in the community* del Centro Europeo para la Prevención y el Control de

las Enfermedades concluye que el uso de máscaras podría ser considerado una intervención no farmacéutica apropiada en combinación con otras medidas en el esfuerzo para controlar la pandemia COVID-19:

“face masks should be considered an appropriate non-pharmaceutical intervention in combination with other measures in the effort to control the COVID-19 pandemic”

Si bien justifica las recomendaciones señalando el muy bajo riesgo de serios efectos adversos y la falta de evidencia convincente definitiva y de una estimación precisa de la efectividad de la mascarilla”:

“the very low risk of serious adverse effects” [...] “the lack of definitively convincing evidence and of an accurate estimate of the effectiveness of face mask”

Los efectos adversos señalados en el documento incluyen reducida respirabilidad y posibles problemas dermatológicos (ECDC, 2021).

Calidad del aire inspirado durante el uso de máscaras faciales

Durante la respiración, hay consumo de O₂, y producción de CO₂. Al respirar, se toma O₂ del aire aspirado y se libera CO₂ en el aire espirado. El aire espirado contiene CO₂ aumentado y O₂ disminuido con respecto al air aspirado.

El espacio respirable de la máscara actúa como un repositorio donde el aire espirado se mezcla con el aire fresco que penetra a través de la máscara. Se observe un déficit de O₂ y una sobrecarga de CO₂ en el espacio entre el rostro y la máscara. Un estudio refirió valores entre 2150 y 2875 ppm de CO₂ dependiendo del tipo de actividad, valores 2-3 veces mayores que el límite de 0,1% de CO₂ para ambientes interiores en muchos países (Geiss, 2021). Otro estudio indicó niveles alrededor 16,7 % de O₂ y 2,9 % (29000 ppm) de CO₂, valores que no satisfacen los estándares de seguridad y salud ambiental para lugares de trabajo (menos de 19,5 % O₂ es considerado deficiente; menos de 0,5 % CO₂ como promedio ponderado para 8 horas es normal) (Roberge *et al.*, 2010).

Reacciones adversas del uso prolongado de máscaras

El uso de máscaras por el público en general presenta varios posibles daños que incluyen dolor de cabeza, dificultades en la respiración, auto-contaminación de los ojos, creación de condiciones favorables para la amplificación de microorganismos; desarrollo de lesiones de piel faciales, dermatitis irritativa o empeoramiento del acné (WHO, 5/6/2020). Existen muchos informes de reacciones adversas de piel, debido al uso prolongado de máscaras faciales (ECDC, 2021).

Personas que utilizan máscaras faciales por muchas horas, como durante una pandemia, tienen un riesgo aumentado de irritación de la piel que puede llevar a una disrupción o rotura y derivar en una infección (Hornbeck *et al.*, 2020). Las micosis superficiales de la piel son infecciones micóticas comunes. Los factores ambientales, como calor, humedad y falta de higiene, favorecen el crecimiento y la proliferación de los hongos (Sharma & Nonzom, 2021).

El desarrollo de los hongos es regulado por factores exógenos incluyendo temperatura, luz, disponibilidad de nutrientes, humedad, concentración de CO₂, pH (Sephton-Clark & Voelz, 2018). Las reacciones adversas por el uso de máscara pueden relacionarse al microambiente particular generado en el espacio de respiración de la máscara.

Cuarentena y ambientes interiores

La cuarentena extendió el tiempo que la gente pasa al interior. Los ambientes interiores presentan dos factores ambientales que son fuertemente modificados: la calidad del aire y la iluminación. Estos dos factores afectan nuestro metabolismo y salud (Mollerach, 2016).

Calidad del aire en ambientes Interiores

La contaminación del aire posee un impacto bien reconocido en la salud. Los niveles interiores de contaminantes pueden ser de 2 a 5 (y ocasionalmente más de 100 veces) mayor que los niveles al exterior. Estos niveles de contaminantes del aire al interior son particularmente preocupantes dado que la mayor parte de las personas pasan 90 % de su tiempo al interior (EPA, 5/10/2020).

Las concentraciones de CO₂ en los ambientes interiores son con frecuencia utilizadas para indicar si adecuado aire fresco es provisto al espacio. La ventilación debería mantener las concentraciones de CO₂ debajo de 1000 ppm (Bonino, 2016).

Los contaminantes biológicos forman parte de los contaminantes del aire interior. La concentración al interior

de moho, virus y bacterias puede ser incrementada por hacinamiento, ventilación inadecuada, alta temperatura y humedad, y/o mayor estabilidad al interior. Estos contaminantes biológicos del aire son lo suficientemente pequeños para ser inhalados y pueden ser la causa de infecciones y reacciones alérgicas (EPA, 15/7/2020).

Falta de luz natural

El efecto germicida de la luz solar es un hecho bien reconocido. La capacidad de la luz para inactivar microorganismos depende de la intensidad y la longitud de onda de la radiación, el tiempo de exposición y la sensibilidad del tipo específico de microorganismo (Reed, 2010).

La radiación solar UV tiene un efecto protector sobre la transmisión y las consecuencias de SARS-CoV-2. Este impacto beneficioso de la luz solar fue relacionado a una inactivación directa del virus y a una mayor síntesis de vitamina D en el cuerpo. La vitamina D, tiene un efecto protector contra infecciones respiratorias agudas (Isaia *et al.*, 2021).

Mucormicosis

La mucormicosis (o zigomicosis) es una infección micótica invasiva, con una tasa general de mortalidad > 50 % pese a una terapia agresiva (Ibrahim *et al.*, 2012). También es conocida como infección por hongo negro porque torna negros los tejidos infectados necrosados (Gandra *et al.*, 2021).

Una enfermedad rara

La mucormicosis es una infección rara (CDC, 14/1/2021). La primera *review* sobre mucormicosis identificó un número total de 949 casos individuales informados durante el período 1940-2003. Los tipos de infección más comunes eran sinusal, pulmonar y cutáneas. Una gran proporción de pacientes con zigomicosis cutánea no presentaba una enfermedad subyacente. Las infecciones cutáneas eran complicadas por extensión profunda o diseminación (Roden *et al.*, 2005).

Las formas pulmonar o sinusal de la infección ocurren usualmente en personas con disminuida capacidad para combatir gérmenes y enfermedad, y puede ocurrir luego de aspirar esporas del hongo. La mucormicosis también puede desarrollarse en la piel luego de la penetración del hongo a través de una fisura en la piel, siendo esta la forma más común de mucormicosis en personas que no presentan un sistema inmune debilitado. La mucormicosis cutánea primaria en pacientes inmunocompetentes puede progresar muy lentamente (Skiada *et al.*, 2020).

Ejemplos de mucormicetes causantes de mucormicosis son: *Rhizopus species*, *Mucor species*, *Rhizomucor species*. Estos hongos viven distribuidos en el ambiente, particularmente suelo y materia orgánica en descomposición (CDC, 14/1/2021).

Un aumento sin precedentes

El alerta sobre un aumento sin precedentes en casos de mucormicosis durante la actual pandemia COVID-19 provino de India. En un período de 6,5 meses un único centro hospitalario reportó 31 pacientes con mucormicosis rino-orbital, cuando el promedio en los cinco años previos a la pandemia COVID-19 había sido 2,8 casos por año en el mismo instituto. La razón reconocida de este aumento en mucormicosis rino-orbital es concurrente infección por COVID-19 con subsecuente uso de esteroides sistémicos en pacientes inmunodeprimidos. Todavía, como 38,7 % de los pacientes en el estudio no habían tenido COVID-19, los autores concluyen que otros factores causales concerniente a la fase de cuarentena debían ser considerados (Ravani *et al.*, 2021).

El prolongado uso de máscaras de tela o quirúrgicas fue identificado como un nuevo factor de riesgo de mucormicosis y atribuido a la alta prevalencia del ambiente caliente y húmedo en la piel alrededor de la boca durante el uso de la máscara, permitiendo la implantación de esporas de mucorales dentro de la cavidad nasal. Repetidos hisopados nasofaríngeos para diagnóstico de COVID-19, los cuales pueden acarrear trauma del epitelio nasal, fueron también asociados con el aumento del riesgo de contraer mucormicosis (Arora *et al.*, 2022).

Hasta junio 2021, 30.000 casos de mucormicosis fueron notificados en India (Schmall, 2021); un mes más después, el número aumentó a 45.432 casos (Dutta, 2021). El 11 de junio de 2021, la Organización Panamericana de la Salud dio una alerta epidemiológica de mucormicosis asociada a la COVID-19 (PAHO/WHO, 2021).

Factores de virulencia

Muchos hongos patógenos cambian su morfología en respuesta al medio ambiente. El cambio de morfología es un mecanismo patogénico durante las infecciones al huésped. Los mucormicetes son hongos dimórficos y ex-

hiben crecimiento ya sea hifal (filamentoso, micelial) o levaduriforme (esporas) dependiendo de las condiciones ambientales.

En los casos de mucormicosis, la habilidad de las esporas inhaladas para germinar y formar hifas en el huésped es crítica para establecer la infección (Ibrahim *et al.*, 2012).

El cambio de morfología causado por la disponibilidad de O₂ fue estudiado por Pasteur. En condiciones de buena aireación, las especies de mucor crecen como moho ordinario con micelio. Cuando la cantidad de O₂ es insuficiente, hay un profundo cambio, el metabolismo se torna hacia la fermentación acompañado de un cambio en la morfología: un mayor crecimiento de esporas y tubos más fuertes de micelio siendo interrumpidos o terminados en grandes células similares a esporas, que pueden reproducirse por brotación o desarrollarse como tubos (Pasteur, 1928).

La investigación de las vías celulares involucradas en la transición morfogénica en mucor inducida por los niveles O₂ y CO₂ sigue teniendo actualidad (Lee *et al.*, 2013).

ACE2, el receptor de SARS-CoV-2

La infección con SARS-CoV-2 es iniciada con la unión del virus a la glicoproteína ACE2, que actúa como el receptor para el virus en la superficie de la célula huésped. Luego, se produce la fusión de membranas de la célula y el virus y la liberación del genoma viral dentro de la célula. Las actividades de unión al receptor y la fusión de membranas son mediadas por la glicoproteína S del virus (Benton *et al.*, 2020).

ACE2 se expresa en niveles mayores en los testículos y también predomina en corazón y riñones; implicando un rol en la función cardiovascular y renal, así como también reproductiva. Niveles moderados de ACE2 aparecen en colon, intestino delgado y ovarios (Tipnis *et al.*, 2000).

ACE2 tiene una participación en procesos inflamatorios, incluyendo enfermedades pulmonares (Marčetić *et al.*, 2021).

Hipoxia y regulación de ACE2

La hipoxia regula ACE2 mediante diversos mecanismos según el tipo de célula (Joshi *et al.*, 2019).

En los pulmones, la hipoxia y la adaptación celular a la hipoxia pueden inducir la fluctuación de ACE2 (Li *et al.*, 2020).

La exposición crónica a hipoxia conduce a hipertensión pulmonar hipóxica, que está asociada con una remodelación estructural de los vasos pulmonares. Este proceso está asociado a la activación del sistema renina angiotensina que interviene en la regulación de la función vascular. ACE2 es un componente de este sistema. En las células arteriales pulmonares, los niveles de ACE2 son incrementados en los primeros estadios de hipoxia y disminuidos cerca de los niveles basales en las etapas tardías (Zhang *et al.*, 2009).

ACE2 tiene una participación en procesos inflamatorios, incluyendo las enfermedades pulmonares. ACE2 sirve de receptor a la entrada del SARS-CoV-2 en la célula y como un actor en la reacción inflamatoria, sea ya previamente presente o causada por la infección viral (Marčetić *et al.*, 2021).

La susceptibilidad al SARS-CoV-2 fue correlacionada con los niveles de ACE2 (Li, 2020). Mayores niveles de ACE2 fueron encontrados en pulmones de pacientes con enfermedades que presentan un mayor riesgo de contraer COVID-19 (Pinto *et al.*, 2020).

Vacunas y actividad de ACE2

Las vacunas COVID-19 compuestas "de material genético" (RNA o DNA) comparten una estrategia similar que es inducir en nuestro cuerpo la producción de la proteína S del SARS-CoV-2. Se sabe que la proteína S genera una respuesta inmune que promovería una protección inmunológica (Sputnik V, 2021; CDC, 19/8/2021). Esta es una nueva estrategia para promover protección mediante la vacunación pues las vacunas clásicas generan anticuerpos en nuestro cuerpo por la introducción ya sea del agente infeccioso inactivado o de una parte de este.

Por lo tanto, la consecuencia inmediata de la vacunación es la producción endógena de la proteína S. Seguidamente, la proteína S generará anticuerpos contra ella misma que reaccionarían en caso de una posible infección futura.

La función de la proteína S viral es unirse al receptor ACE2. La proteína S inducida por vacunación, además del efecto esperado de generar anticuerpos contra ella misma, también reconoce y se une a ACE2.

¿Qué sigue a la unión ligando-receptor? Pueden ocurrir dos situaciones extremas, ambas con implicaciones fisiológicas. En el primer caso, el complejo proteína S-ACE2 es inactivo, y hay un bloqueo del receptor, resultando en una inhibición del receptor. Alternativamente, la formación del complejo proteína S-ACE2 desencadena una

secuencia de reacciones, lo que es la función de los receptores celulares al ser activados. Diversas variaciones entre estas dos posibilidades pueden ser esperadas. También es posible que los anticuerpos contra la proteína S del virus se unan a los ligandos naturales de ACE2. En todos los casos, hay una disrupción de las vías fisiológicas de señalización en que ACE2 participa.

La expresión de una proteína en un tejido está relacionada a funciones biológicas. ACE2 regula la función vascular mediante péptidos vasoactivos. La presencia de ACE2 en los pulmones permite la infección por inhalación. El hecho que la glicoproteína ACE2, esté presente predominantemente en las células germinales del testículo (Tipnis *et al.*, 2000) genera la pregunta sobre los efectos de la vacunación en la fertilidad masculina.

La misma pregunta sobre los efectos secundarios de la vacuna puede aplicarse en todos los tejidos en los cuales las células presentan ACE2 y en todo proceso fisiológico en el cual ACE2 interviene. Concordemente, por ejemplo, se propuso que la proteína S de SARS-CoV exacerba la insuficiencia pulmonar aguda por desregulación del sistema renina-angiotensina (Kuba *et al.*, 2005).

Megaincendios

Las emisiones de CO₂ son el producto de reacciones de combustión las cuales consumen O₂ en una relación cuantitativa.

Tanto la combustión de combustible fósil, como los incendios forestales, consumen O₂ y emiten CO₂. La diferencia es que cuando se queman árboles vivos, la depleción de O₂ es agravada por la pérdida de la actividad fotosintética provista por los árboles quemados con la resultante pérdida irreversible de producción de O₂ y biomasa, y de captación de CO₂.

Entre mediados de los años 80 y 2016, se perdió 0,06 % de O₂ atmosférico. En 2005, el encendido de fuego fue la segunda mayor causa de consumo de O₂, luego de la combustión de combustible fósil (Huang *et al.*, 2018). A partir de entonces, y particularmente en los últimos dos años, los megaincendios se han esparcido en varios países.

Los incendios en Australia durante el verano 2019-2020 fueron, por su amplitud y consecuencias un hecho sin precedentes en la historia humana. En 3 meses, se quemaron más de 18 millones de hectáreas, emitiendo 400 millones de toneladas de CO₂, lo que representa tanto como el promedio anual de las emisiones anuales de CO₂ de Australia (Freedman, 2020; UN Environment Programme, 2020). Evaluaciones posteriores dieron cuenta de un área quemada de 30 millones de hectáreas de vegetación incluyendo una gran área de bosques de tamaño sin precedentes (Dickman, 2021).

Las causas de la tragedia que fueron señaladas son diversas: cambio climático; acciones pirómanas; y mala gestión ambiental de los bosques, incluyendo el uso de herbicidas para deforestación. El resultado de este método "arboricida" era apreciable a lo largo de los caminos, antes de los incendios, en las regiones posteriormente incendiadas. Los árboles asfixiados químicamente componían el combustible listo para arder a una velocidad incontrolable. Luego de los incendios, otra terrible consecuencia de este método de deforestación es que el suelo remanente quemado y envenenado contaminará las napas de agua subterráneas al filtrar la tan preciosa agua de lluvia.

El mismo 2020, California sufrió igualmente incendios forestales sin precedente que emitieron una enorme cantidad de CO₂ al aire, representando más que el total de las emisiones de CO₂ de la provisión de energía a todo el estado (Grandoni, 2020). Un año más tarde, verano 2021, California sufrió el mayor incendio forestal en su historia. La investigación de la causa de los incendios incluyó accidente con las líneas de energía eléctrica y presunto incendio provocado (Associated Press, 2021).

También durante el verano 2021, los países mediterráneos sufrieron grandes incendios forestales (La Libre, 2021). En Italia, 57,4 % de los incendios fueron intencionales, contribuyendo al 70 % provocado por el hombre (La Stampa, 2021). Argelia fue también gravemente afectada y los incendios fueron atribuidos a origen criminal (Le Soir, 2021).

CONCLUSIÓN

La pandemia COVID-19 produjo cambios de estilo de vida en todo el mundo. Señalamos estudios que describen: La restringida aireación en el espacio respiratorio de las máscaras que resulta en una disminución de O₂ y en una sobrecarga de CO₂.

Cuarentenas que prolongan el largo tiempo que las personas pasan en el interior. La aireación deficiente en espacios cerrados con probable acumulación de CO₂ y otros gases contaminantes y una disminuida disponibilidad de O₂.

La acción directa de O₂, CO₂ y luz en reacciones bioquímicas que afectan la fisiología humana y el desarrollo de microorganismos patógenos.

La transición dimórfica en mucormicetes cuyo factor determinante es CO₂ y/o bajo O₂. El cambio de morfología es clave para la infección.

El aumento de la proteína ACE2, el receptor celular del coronavirus, en respuesta a la hipoxia.

La correlación entre los niveles de ACE2 y la susceptibilidad al SARS-CoV-2.

Junto con la actual pandemia COVID-19, varios países están presenciando un brote de mucormicosis, una enfermedad mortal rara. La infección afecta personas críticamente enfermas, pero un grupo considerable de infecciones ocurre en pacientes sin enfermedad previa. Esto implica que el hongo encontró nuevas condiciones propicias para volverse infeccioso. Los nuevos factores amplia y rápidamente incorporados durante el periodo de pandemia COVID-19 deben ser considerados, en particular aquellos a los cuales los hongos generalmente responden, como aireación y luz. A este respecto, niveles bajos de O₂ y/o elevados de CO₂ en el aire que respiramos, y consecuentemente en los pulmones, es una preocupación mayor relativa a la extensa permanencia en ambientes interiores y al uso de máscara.

La razón para implementar medidas para reducir la propagación del virus fue evitar una sobrecarga en las capacidades de la atención sanitaria. Los efectos no deseados de las medidas sanitarias pueden afectar a personas enfermas y sanas y no deben aumentar el peso sobre el sistema de atención sanitaria. El efecto sobre personas sanas no debe ser desestimado puesto que una larga exposición a factores insalubres coloca a más gente en riesgo de deterioro de la salud, ampliando consecuentemente el grupo vulnerable. El mantenimiento de la salud general de las personas ayudará a afrontar los anunciados próximos peligros sanitarios como las nuevas variantes de coronavirus e infecciones secundarias.

Durante la pandemia COVID-19, hubo un creciente aumento de la demanda de O₂. Las personas con infecciones respiratorias agudas como los pacientes COVID-19 y las personas sensibles sufren más gravemente la deterioración de la calidad del aire y son los primeros en necesitar soporte de O₂. Para satisfacer esta demanda, diversos edificios (hoteles, colegios, etc.) están siendo transformados en “centros de terapia de oxígeno”, que requieren O₂ “empacado”. Los contenedores de O₂ están llenos con O₂ concentrado masivamente a partir del aire.

El estallido mundial de extensos incendios forestales incrementa la exposición de toda la población a la hipoxia. La hipoxia es agravada por CO, derivado de toda combustión incompleta.

¿Estamos frente a una escalada generada por un círculo vicioso alrededor del oxígeno? ¿Cuándo terminará esta escalada? ¿Cuándo la vida se vuelva imposible sin soporte de oxígeno?

Resumiendo, la hipoxia aparece como un resultado común entre los megaincendios recientes y la pandemia COVID-19. La mucormicosis, con sus imágenes impresionantes, puede aparecer como un alerta sorprendente sobre la privación de oxígeno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arora U., Priyadarshi M., Katiyar V., Soneja M., Garg P., Gupta H., *et al.* (2022). Risk factors for Coronavirus disease-associated mucormycosis. *J. Infect.* **84**: 383-90.
- Associated Press. (11 de agosto de 2021). The Largest Wildfire in California's History Is Continuing to Grow. Disponible en: <https://time.com/6089742/california-wildfire/> (Consultada el 30 de agosto de 2021).
- Benton D.J., Wrobel A.G., Xu P., Roustan C., Martin S.R., Rosenthal P.B., *et al.* (2020). Receptor binding and priming of the spike protein of SARS-CoV-2 for membrane fusion. *Nature* **588**: 327-30.
- Bonino S. (2016). Carbon Dioxide Detection and Indoor Air Quality Control. *Occup. Health Saf.* **85**: 46-48.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. (14 de enero de 2021). *About Mycormycosis*. Disponible en: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/mucormycosis/definition.html>. Consultada el 31 de mayo de 2021.
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention. (19 de agosto de 2021). *Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Overview and Safety*. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/Pfizer-BioNTech.html>. Consultada el 7 de septiembre de 2021.
- Dickman C.R. (2021). Ecological consequences of Australia's 'Black Summer' bushfires. *Integr. Environ. Assess. Manag.* 2021 Jul 21. <https://doi.org/10.1002/ieam.4496>.
- Dutta S. (2021). India reported over 45,000 black fungus cases so far, says Mandaviya in RS, *Hindustan Times*, New Delhi, Jul 20, 2021. Disponible en: <https://www.hindustantimes.com/india-news/india-reported-over-45-000-black-fungus-cases-so-far-says-mandaviya-in-rs-101626781531292.html>. Consultada el 12 de agosto de 2021.
- ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control. (2021). *Using face masks in the community: first update*. 15

- February 2021. ECDC, Stockholm. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-face-masks-community-first-update.pdf>. Consultada el 26 de mayo de 2021.
- EPA, United States Environmental Protection Agency. (5 de octubre 2020) *Why indoor Air Quality is Important to Schools*. Disponible en: <https://www.epa.gov/iaq-schools/why-indoor-air-quality-important-schools>. Consultada el 20 de julio de 2021.
- EPA, United States Environmental Protection Agency. (15 de julio de 2020) *Biological Pollutants' Impact on Indoor Air Quality*. Disponible en: <https://www.epa.gov/indoor-air-quality-iaq/biological-pollutants-impact-indoor-air-quality>. Consultada el 19 de julio de 2021.
- Freedman A. (24 de enero de 2020) Australia's greenhouse gas emissions effectively double as a result of unprecedented bush fires. *The Washington Post*. Disponible en: <https://www.washingtonpost.com/weather/2020/01/24/australia-bush-fires-have-nearly-doubled-countrys-annual-greenhouse-gas-emissions/>. Consultada el 26 de julio de 2021.
- Gandra S., Ram S., Levitz S.M. (2021). The "Black Fungus" in India: The Emerging Syndemic of COVID-19-Associated Mucormycosis. *Ann. Intern. Med.* **174**: 1301-2.
- Geiss O. (2021) Effect of Wearing Face Masks on the Carbon Dioxide Concentration in the Breathing Zone. *Aerosol and Air Quality Research* **21**: 200403. <https://doi.org/10.4209/aaqr.2020.07.0403>.
- Grandoni D. (2020) The Energy 202: California's fires are putting a huge amount of carbon dioxide into the air, *The Washington Post*, September 17, 2020. Disponible en: <https://www.washingtonpost.com/politics/2020/09/17/energy-202-california-fires-are-putting-huge-amount-carbon-dioxide-into-air/>. Consultada el 26 de julio de 2021.
- Hornbeck A., Cichowicz J.K., Balci S.K., Rottach D., Pollard J., Boyles H.L. (2020). Skin Irritation from Prolonged Use of Tight-Fitting Respirators, *CDC, NIOSH Science Blog*. Disponible en: <https://blogs.cdc.gov/niosh-science-blog/2020/08/04/skin-irritation-respirators/>. Consultada el 24 May 2021.
- Huang J., Huang J., Liu X., Li Ch., Ding L. Yu H. (2018). The global oxygen budget and its future projection. *Science Bulletin* **63**: 1180-86.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 395: 497-506.
- Ibrahim A.S., Spellberg B., Walsh T.J., Kontoyiannis D.P. (2012). Pathogenesis of mucormycosis. *Clin. Infect. Dis.* **54** (Suppl 1): S16-S22.
- Isaia G., Diémoz H., Maluta F., Fountoulakis I., Ceccon D., di Sarra A. et al. (2021). Does solar ultraviolet radiation play a role in COVID-19 infection and deaths? An environmental ecological study in Italy. *Sci. Total Environ.* **757**: 143757. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143757>
- Johnson R.S. (2019) How cells sense and adapt to oxygen availability. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2019. Scientific Background. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2019/advanced-information/>. Consultada el 14 de julio de 2021.
- Joshi S., Wollenzien H., Leclerc E., Jarajapu Y.P. (2019). Hypoxic regulation of angiotensin-converting enzyme 2 and Mas receptor in human CD34⁺ cells. *J. Cell. Physiol.* **234**: 20420-31.
- Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H, Guo F., Guan B. et al. (2005). A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat. Med.* **11**: 875-79.
- La Libre. (1 de agosto de 2021). Les incendies continuent de faire rage dans le sud de l'Europe, villageois et touristes évacués, Disponible en: <https://www.lalibre.be/international/europe/2021/08/01/les-incendies-continuent-de-faire-rage-dans-le-sud-de-leurope-villageois-et-touristes-evacues-WDR2RKO4LRGU3L4SCWUXYNDYMU/>. Consultada el 19 Agosto de 2021.
- La Stampa (5 de agosto de 2021). Incendi, Cingolani: "Oltre il 70% dei roghi è colpa dell'uomo, meno del 2% è fenomeno naturale". Disponible en: <https://video.lastampa.it/cronaca/incendi-cingolani-oltre-il-70-per-cento-dei-roghi-e-colpa-dell-uomo-meno-del-2-per-cento-e-fenomeno-naturale/143073/143326>. Consultada el 19 de agosto de 2021.
- Le Soir. (13 de agosto de 2021). Incendies en Algérie: 22 pyromanes présumés arrêtés. Disponible en: <https://www.lesoir.be/389292/article/2021-08-13/incendies-en-algerie-22-pyromanes-presumes-arretes>. Consultada el 19 de Agosto de 2021.
- Lee S.C., Li A., Calo S., Heitman J. (2013). Calcineurin plays key roles in the dimorphic transition and virulence of the human pathogenic zygomycete *Mucor circinelloides*. *PLoS Pathog.* **9**(9): e1003625. doi:10.1371/journal.ppat.1003625.
- Li Y., Zhou W., Yang L., You R. (2020). Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol. Res.* **157**: 104833. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104833>.
- Marčetić D., Samaržija M., Vukić Dugac A., Knežević J. (2021) Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) as a Potential Diagnostic and Prognostic Biomarker for Chronic Inflammatory Lung Diseases. *Genes (Basel)*; **12**: 1054. <https://doi.org/10.3390/genes12071054>.
- Milroy C.M. (2018) Deaths From Environmental Hypoxia and Raised Carbon Dioxide. *Acad. Forensic Pathol.* **8**: 2-7.
- Mollerach B. (2016). Vivez dans la lumière et en plein air. Aspects biochimiques de l'habitat moderne. *Liberté politique* (Versailles) **72**: 103-116.
- Nelson D.L. and Cox M.M., (2000). *Lehninger. Principles of Biochemistry*, 3rd Ed., Worth Publishers, New York, p. 691.
- OSHA, Occupational Safety and Health Administration U.S. (1998). Respiratory Protection. *Federal Register*, **63** (5): 1152–1300. Washington, D.C, Government Printing Office. Disponible en: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-1998-01-08/pdf/97-33843.pdf>. Consultada el 4 de agosto de 2021.

- OSHA, Occupational Safety and Health Administration, U.S. (2007) Clarification of OSHA's requirement for breathing air to have at least 19.5 percent oxygen content. Disponible en: <https://www.osha.gov/laws-regs/standardinterpretations/2007-04-02-0>. Consultada el 11 de julio de 2021.
- PAHO/WHO, Pan American Health Organization/ World Health Organization. (2021). *Epidemiological Alert: COVID-19 associated Mucormycosis, 11 June 2021*, Washington, D.C. PAHO/WHO. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/54284>. Consultada el 17 de junio de 2021.
- Pasteur L. Œuvres de Pasteur. Réunies par Pasteur Vallery-Radot, Tome 5, *Études sur la bière*. Masson et C^e Ed. Paris, 1928, p. 106-18.
- Pinto B.G.G., Oliveira A.E.R., Singh Y., Jimenez L., Gonçalves A.N.A., Ogava R.L.T. *et al.* (2020). ACE2 Expression Is Increased in the Lungs of Patients With Comorbidities Associated With Severe COVID-19. *J. Infect. Dis.* **222**: 556-63.
- Raphael J., Jars-Guinestre M.C., Gajdos P. (1992). Intoxication aiguë par le monoxyde de carbone. *Réan. Urg.* **1**: 723-735.
- Ravani S.A., Agrawal G.A., Leuva P.A., Modi P.H., Amin K.D. (2021) Rise of the phoenix: Mucormycosis in COVID-19 times. *Indian J. Ophthalmol.* **69**: 1563-68.
- Reed N.G. (2010). The History of Ultraviolet Germicidal Irradiation for Air Disinfection. *Public Health Rep.* **125**: 15-27.
- Roberge R.J., Coca A., Williams W.J., Powell J.B., Palmiero A.J. (2010). Physiological impact of the N95 filtering facepiece respirator on healthcare workers. *Respir. Care* **55**: 569-77.
- Roden M.M., Zaoutis T.E., Buchanan W.L., Knudsen T.A., Sarkisova T.A., Schaufele, R.L. *et al.* (2005). Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin. Infect. Dis.* **41**: 634-653.
- Schmall E. (2020). In the Wake of India's Covid Crisis, a 'Black Fungus' Epidemic Follows. *The New York Times*, June 20, 2021. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2021/06/20/world/asia/india-covid-black-fungus.html>. Consultada el 20 de junio de 2021.
- Sephton-Clark P.C.S., Voelz K. (2018). Spore Germination of Pathogenic Filamentous Fungi. *Adv. Appl. Microbiol.* **102**: 117-157.
- Sharma B., Nonzom S. (2021). Superficial mycoses, a matter of concern: Global and Indian scenario-an updated analysis. *Mycoses* **64**: 890-908.
- Skiada A., Pavleas I., Drogari-Apiranthitou M. (2020). Epidemiology and Diagnosis of Mucormycosis: An Update. *J. Fungi (Basel)* **6**: 265. <https://doi.org/10.3390/jof6040265>.
- Spelce D., McKay R.T., Johnson J.S., Rehak T.R., Metzler R.W. (2016). Respiratory Protection for Oxygen Deficient Atmospheres. *J. Int. Soc. Respir. Prot.* **33**: 2016.
- Sputnik V. *About Vaccine*. Disponible en: <https://sputnikvaccine.com/about-vaccine/>. Consultada el 7 de septiembre de 2021.
- Tipnis S.R., Hooper N.M., Hyde R., Karran E., Christie G., Turner A.J. (2000) A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J. Biol. Chem.* **275**: 33238-43.
- UN Environment Programme. (2020) *Ten impacts of the Australian bushfires*. Disponible en: <https://www.unep.org/news-and-stories/story/ten-impacts-australian-bushfires>. Consultada el 30 de julio de 2021.
- WHO Thailand, World Health Organization Thailand. (2020). *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) WHO Thailand Situation Report, 19 March 2020*. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/searo/thailand/2020-03-19-tha-sitrep-26-covid19.pdf?sfvrsn=6f433d5e_2. Consultada el 23 de mayo de 2021.
- WHO, World Health Organization. (11 de marzo de 2020). *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020*. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Consultada el 23 de mayo de 2021.
- WHO, World Health Organization. (5 de junio de 2020). *Advice on the use of masks in the context of COVID-19 Interim guidance, 2020 Jun 5*. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332293>. Consultada el 9 de junio de 2020.
- Wikipedia. Atmosphere of Earth. (30 de julio de 2021) Disponible en: https://en.wikipedia.org/wiki/Atmosphere_of_Earth. Consultada el 4 de agosto de 2021.
- Wikipedia. Hypoxia (medical). (22 de agosto 2021). Disponible en: [https://en.wikipedia.org/wiki/Hypoxia_\(medical\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Hypoxia_(medical)). Consultada el 9 de septiembre de 2021.
- Zhang R., Wu Y., Zhao M., Liu Ch., Zhou L., Shen S. *et al.* (2009). Role of HIF-1 α in the regulation ACE and ACE2 expression in hypoxic human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* **297**: L631-L640.

CONSUMO DE BETA-2 AGONISTAS DE ACCIÓN CORTA EN FARMACIAS DE LA CIUDAD DE CÓRDOBA (PHARMACY SURVEY)

Nicolás Castiglioni¹ (*), Fabián Ledesma², Nadia Zuccarino¹, Francisco Rovira¹

¹ Departamento Médico AstraZeneca, Buenos Aires, República Argentina.

² Colegio de Farmacéuticos de Córdoba, Córdoba, República Argentina.

pharmacysurvey_argentina@protonmail.com

RESUMEN

Las metas terapéuticas del asma incluyen reducir el riesgo de exacerbaciones y la mortalidad. El uso excesivo de agonistas beta-2 de acción corta se asocia con mal control del asma, mayor riesgo de exacerbaciones severas y muerte. La detección de pacientes con sobreuso de estos productos a nivel de las farmacias puede brindar información acerca de la situación real para diseñar estrategias que mejoren el abordaje del asma. Los objetivos de esta investigación fueron describir el consumo de agonistas beta-2 de acción corta en pacientes asmáticos que acuden a la farmacia, identificar aquellos que lo utilizaban como monoterapia (contra las recomendaciones internacionales) y detectar su uso excesivo. Se ofreció completar un cuestionario anonimizado (cuatro preguntas con opción múltiple; 3 tresdicotómicas) a pacientes que concurrían a las farmacias de la ciudad de Córdoba para adquirir agonistas beta-2. Se realizó un análisis descriptivo. Participaron 268 pacientes (58 % mujeres; 44,8 % mayores de 60 años); el 72 % (n = 193) compraron estos medicamentos para tratamiento del asma o síntomas similares. El 84 % compraron ≥ 3 envases anuales (punto de corte para riesgo de exacerbaciones severas). Durante el último mes, el 97 % de los encuestados había utilizado agonistas beta-2 de acción corta y el 20 % había requerido ≥ 5 inhalaciones en algún día. Numerosos pacientes los empleaban como monoterapia (63 %), incluso en aquellos que contaban con seguimiento médico (56 %). En el mundo real, el tratamiento de los pacientes con asma es inadecuado. El uso de agonistas beta-2 de acción corta es excesivo, sin importar grupo etario o género.

SUMMARY

CONSUMPTION OF SHORT-ACTING BETA-2 AGONISTS IN PHARMACIES IN CORDOBA (PHARMACY SURVEY)

Asthma treatment goals include the reduction of risk of exacerbations and asthma-related death. Excessive use of short-acting beta-2 agonists is associated with poor asthma control and increased risk of severe exacerbations and death. Identification of patients with overuse at pharmacy level may provide additional information about the real situation and could help to establish strategies to improve asthma approach. The aim of this research was to describe the short-acting beta-2 agonists' purchase in patients with asthma who attended at pharmacy, to identify patients using them as monotherapy (in contrast to international guidelines recommendation) and to detect the overuse of short-acting beta-2 agonists. An anonymized questionnaire (4 multiple-choice questions; 3 dichotomous) was offered to adult patients who assisted to pharmacies in the city of Córdoba to purchase short-acting beta-2 agonists. A descriptive analysis was performed. Two hundred and sixty-eight patients participated in this study (58% women; 44.8% older than 60 years), and 72% of them (n = 193) purchased them for asthma or asthma-like symptoms. 84% bought ≥ 3 canisters during the last 12 months (risk of severe exacerbations cut-off point). 97% of them had used short-acting beta-2 agonists at any time in the last month; 20% required ≥ 5 inhalations in a single day during that period. Many patients used them as monotherapy (63%), even in the subgroup with medical follow-up (56%). Short-acting beta-2 agonists overuse represents a healthcare problem. In this real world setting, use of these agents was excessive regardless age or gender.

Palabras clave: asma, farmacia, agonistas de receptores adrenérgicos beta 2

Key words: asthma, pharmacy, adrenergic beta-2 receptor agonists

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica y heterogénea, caracterizada por síntomas respiratorios de diversa intensidad y limitación al flujo aéreo (Papi *et al.*, 2018). En Argentina, la prevalencia del asma se estima en un 9 %, equivalente a más de 4 millones de personas (Ministerio de Salud de la Nación, 2015). Esta enfermedad representa un importante problema de salud pública, con deterioro de la calidad de vida, limitación de las actividades de la vida y altos costos directos (hospitalizaciones, consultas al servicio de emergencias, medicamentos, pruebas diagnósticas) e indirectos (ausentismo laboral y escolar) (Velástegui *et al.*, 2010).

Los objetivos del tratamiento del asma comprenden tanto el adecuado control de los síntomas como la reducción del riesgo de exacerbaciones, la progresión de la limitación persistente al flujo de aire y la prevención de las muertes evitables (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2021). De acuerdo con la evidencia disponible en la actualidad, el uso excesivo de agonistas beta-2 de acción corta (SABA, por sus siglas en inglés) se asocia no sólo con un mal control del asma, sino con un mayor riesgo de exacerbaciones severas y muerte (Nanini *et al.*, 2021). Sin embargo, cerca de un tercio de los pacientes usan ≥ 3 envases anuales de SABA (punto de corte para un alto riesgo de exacerbaciones severas y muerte por cualquier causa), según los datos del análisis de la población argentina que participó del programa global SABINA III (Matarucco *et al.*, 2022). Por lo tanto, la identificación de aquellos pacientes que no emplean la medicación adecuada según las recomendaciones de las guías internacionales (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2021) y que además sobreutilizan la medicación de alivio puede brindar valiosa información para el abordaje del asma. En este sentido, sobresale la participación del profesional farmacéutico en el equipo de salud, en especial para instruir a los pacientes con asma sobre el uso de medicamentos y en el manejo de los dispositivos inhalatorios (Núñez Barbarro *et al.*, 2012).

En este trabajo, se propusieron como objetivos describir el consumo de SABA en pacientes con asma que acuden a las farmacias, identificar a aquellos que lo utilizaban como monoterapia (en forma contraria a las recomendaciones de las guías internacionales) y detectar su uso excesivo.

MÉTODOS

Recolección de datos

Se llevó a cabo un estudio exploratorio, descriptivo, observacional y transversal, en el cual se invitó a los pacientes adultos que concurrieron a 22 farmacias de la ciudad de Córdoba para adquirir un envase de SABA a completar un autocuestionario de llenado manual con 7 preguntas simples (4 con opción múltiple y 3 dicotómicas). Se informó a los participantes que el objetivo de la encuesta era comprender cómo se adquirirían los medicamentos de rescate a nivel de las farmacias. La recolección de la información se realizó entre marzo de 2020 y marzo de 2021 en forma anonimizada y prospectiva. Los cuestionarios eran revisados por un profesional de la salud entrenado en el proyecto para la supervisión y completa recolección de los datos (Figura 1). Tanto el proyecto como el cuestionario fueron revisados por el Colegio de Farmacéuticos de Córdoba.

Preguntas

1. ¿Por qué motivo (enfermedad) usted utiliza la medicación de alivio/rescate (SABA)?
 - a. Para mi asma o síntomas similares al asma (ej. sibilancias, falta de aire)
 - b. Para otra afección respiratoria que tengo
 - c. El medicamento de alivio/rescate SABA es para otra persona -> detener el cuestionario
2. ¿Ve a algún médico por esta afección? si / no
3. ¿Está tomando otros medicamentos por esta enfermedad? si / no
4. ¿Por qué motivo está comprando su medicamento de alivio/rescate SABA hoy?
 - a. Porque no tengo conmigo mi rescatador/aliviador SABA
 - b. Porque se me terminó mi medicamento rescatador/aliviador SABA
 - c. Esta es la primera vez que compro un medicamento rescatador/aliviador SABA
5. ¿Presenta síntomas relacionados a su condición respiratoria el día de hoy? si / no
6. ¿Cuántos dispositivos de SABA (de esta o cualquier otra marca) ha comprado en los últimos 12 meses (incluyendo el día de hoy)?
 - a. 1-2
 - b. 3-5
 - c. 6-9
 - d. 10-12
 - e. > 12
7. Pensando en último mes, ¿cuál es la mayor cantidad de inhalaciones que ha necesitado en un solo día?
 - a. ninguna
 - b. 1-2
 - c. 3-4
 - d. 5-8
 - e. > 8

Figura 1. Cuestionario propuesto a los pacientes que concurrían a adquirir SABA a las farmacias participantes

Análisis estadístico

Dada la naturaleza de muestreo no probabilístico, no se requirió un cálculo previo del tamaño de la muestra. Los datos reunidos mediante los cuestionarios fueron ingresados en un sistema centralizado de datos con un formulario de registro de casos y posteriormente se tabularon en hojas de cálculo de Microsoft Excel®. Se efectuó un análisis descriptivo. Las variables continuas se caracterizaron mediante parámetros de medición central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar [DE], rango). Las variables categóricas se caracterizaron de acuerdo con su frecuencia. Se compararon además los subgrupos definidos por la presencia o ausencia de seguimiento médico y por el uso o no uso de tratamiento de mantenimiento. Las pruebas estadísticas para comparar variables cuantitativas (t-Student o U Mann Whitney) y cualitativas (chi cuadrado o prueba exacta de Fisher) se realizaron con el paquete Epi Info® versión 7.2.2.6 (*Centers for Disease Control and Prevention, Estados Unidos, 2018*).

RESULTADOS

Pacientes con asma en general

Durante el período de recolección de los datos participaron 268 encuestados, de los cuales el 72 % (n = 193) compraron al menos un envase de SABA para el tratamiento del asma o presentaban síntomas característicos de esta enfermedad. El resto de los participantes habían adquirido SABA para la terapia de otras afecciones de las vías aéreas (24 %) o bien para otra persona (4 %). Las características demográficas del total de encuestados y de aquellos que se identificaron con asma se resume en la tabla 1. No se reconocieron diferencias estadísticamente significativas entre los participantes que se refirieron con asma y aquellos que habían adquirido SABA por otras causas.

Tabla 1: Características de los participantes

		Total de encuestados (n = 268; 100 %)	Identificados como asmáticos (n = 193; 72 %)
Sexo	Femenino	58 % (n = 155)	59 % (n = 114)
	Masculino	42 % (n = 112)	41 % (n = 79)
Grupo etario	18 a 29 años	19,4 % (n = 52)	20 % (n = 38)
	30 a 39 años	10,8 % (n = 29)	11 % (n = 22)
	40 a 49 años	10,8 % (n = 29)	11 % (n = 22)
	50 a 59 años	14,2 % (n = 38)	13 % (n = 24)
	≥ 60 años	44,8 % (n = 120)	45 % (n = 87)
Seguimiento médico			76 %
Uso de SABA como monoterapia			63 % (n = 121)

La mayor parte de los encuestados había adquirido al menos 3 envases de SABA en los 12 meses previos a la encuesta (Figura 2). El 84 % de los participantes habían adquirido ≥ 3 envases de SABA al año, incluyendo un 41 % que habían adquirido ≥ 10 inhaladores anuales de esta medicación (Figura 3).

El 85 % de los encuestados manifestó que adquiriría su envase de SABA porque ya no contaban con medicación de rescate, el 13 % porque no tenía consigo su rescatador SABA y el 2 % era la primera vez que adquiriría un SABA.

El 37 % de los participantes manifestaron que se encontraban con síntomas al momento de comprar su envase de medicación de rescate. El 97 % de los encuestados había empleado SABA en el último mes. El 20 % de los participantes había utilizado más de 5 inhalaciones de SABA al menos en un día en el último mes. La proporción detallada de la cantidad máxima de inhalaciones diarias se resume en la figura 4.

Resultados según los subgrupos

El 63 % de los encuestados (n = 121) no utilizaban un tratamiento de mantenimiento de la enfermedad, por lo que su único tratamiento del asma era el SABA. La proporción de casos que adquirieron más de 3 envases anuales de SABA no difirió significativamente entre este subgrupo y aquellos participantes que empleaban un tratamiento

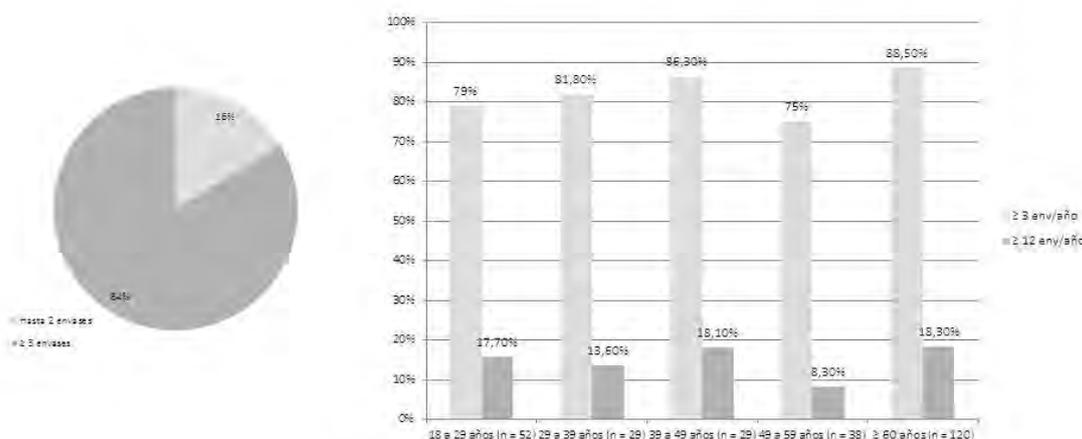


Figura 2. Cantidad de SABA empleados en el último año [A] Total de los encuestados (n = 268). [B] Según grupo etario

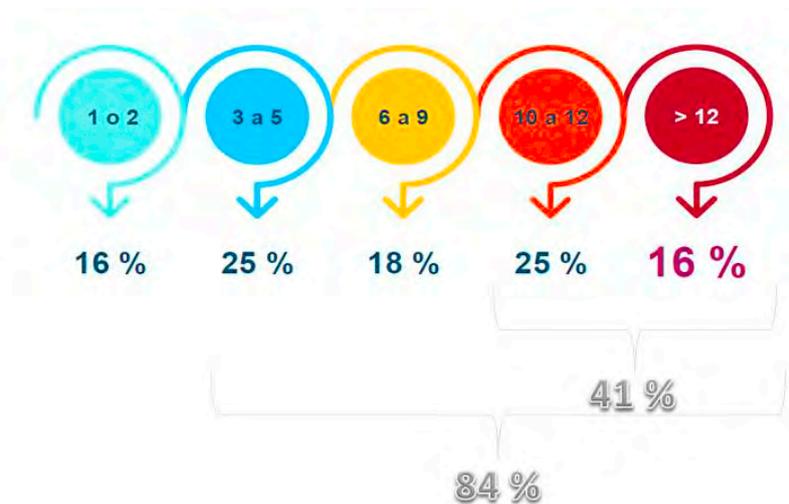


Figura 3. Uso excesivo de SABA en los participantes (n = 268)

antiinflamatorio para su asma (84,3 % versus 82,8 %, respectivamente).

El 24 % de los encuestados con asma (n = 46) no se encontraban en seguimiento médico; en este subgrupo, la mayor parte empleaban monoterapia con SABA para el tratamiento de su enfermedad (89 %). Del 76 % de los encuestados (n = 147) que eran seguidos por un profesional de la salud, el 55,8 % (n = 82) utilizaban monoterapia con SABA (p < 0,001 versus los participantes sin seguimiento, prueba de chi cuadrado).

DISCUSIÓN

En el presente análisis del mundo real llevado a cabo a nivel de las farmacias en la ciudad de Córdoba, se detectó un sobreuso importante de SABA en los pacientes encuestados, así como también un inadecuado tratamiento del asma en esta población.

Las guías GINA (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention*), por seguridad, no recomiendan en la actualidad la monoterapia con SABA para el abordaje del asma en adultos y adolescentes, mientras que proponen el uso de medicación basada en CI (corticoides inhalados) para controlar los síntomas y reducir el riesgo de exacerbaciones graves. Este cambio se realizó dado que el uso excesivo de SABA y la consiguiente subutilización

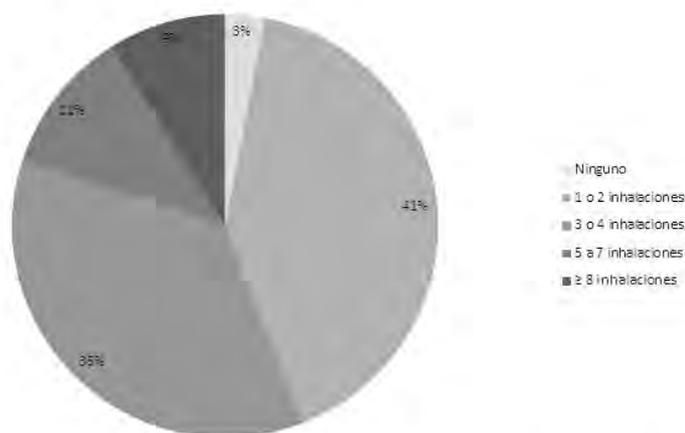


Figura 4. Mayor cantidad de inhalaciones empleadas en un solo día durante el último mes (n = 268)

de CI se asocian con problemas de seguridad y malos resultados clínicos, que incluyen un mayor riesgo de hospitalización y mortalidad (Kaplan *et al.*, 2020). Los CI pueden administrarse en combinación con formoterol en forma regular y para el alivio de los síntomas en función de la necesidad del paciente, como estrategia de rescate antiinflamatorio (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2021). No obstante, a pesar de que las tres cuartas partes de los encuestados incluidos en el presente análisis se encontraban bajo seguimiento médico, el 63 % de los participantes empleaban SABA como monoterapia. Se ha informado en la bibliografía una baja adherencia del equipo de salud a las recomendaciones internacionales de tratamiento del asma (Servicio Vasco de Salud, 2009). La implementación de estrategias dirigidas a superar las potenciales barreras en este sentido podría adaptarse al equipo de salud y al entorno en que se desempeña (Servicio Vasco de Salud, 2009).

Se observó una elevada proporción de participantes que adquirieron al menos 3 envases anuales de SABA. De acuerdo con los datos recabados en el programa SABINA (*SABA USE IN ASTHMA*), el uso excesivo de estos productos (definido como el consumo ≥ 3 inhaladores/año) se asocia en forma dosis-dependiente con un incremento del riesgo de exacerbaciones y de la mortalidad por cualquier causa (Nwaru *et al.*, 2020). Estos resultados de elevada adquisición se replicaron en todos los grupos etarios evaluados en el presente análisis.

Los resultados obtenidos a nivel de las farmacias permiten remarcar la importancia del profesional farmacéutico como agente de salud, al contribuir al uso adecuado de los medicamentos en el marco de la Atención Primaria de la Salud, lo que permite obtener el máximo beneficio terapéutico y tratar de minimizar los potenciales eventos adversos (ANMAT, 2022). En este sentido, el papel de los servicios farmacéuticos en el sistema de salud incluye la dispensación de productos, acto en el cual se informa y orienta al paciente sobre el uso adecuado de un medicamento. Forman parte de este proceso las actividades de promoción de la salud y el apoyo para el logro de los objetivos terapéuticos por el paciente (Organización Panamericana de la Salud, 2013).

Se reconoce como limitación de este análisis el uso de un cuestionario no validado previamente en modelos poblacionales; no obstante, su elaboración fue revisada por el Colegio de Farmacéuticos de Córdoba. Asimismo, no se recabaron datos socioeconómicos o de cobertura de salud de los encuestados, factores que podrían predisponer al tipo de medicamento adquirido y a la falta de seguimiento de acuerdo con las recomendaciones actuales. Sin embargo, de acuerdo con los datos argentinos del programa SABINA, el uso de excesivo de SABA se describe en pacientes de distintos grupos educativos y con diversos niveles de cobertura de salud (Mattarucco *et al.*, 2022). En otro orden, al tratarse de un muestro no probabilístico y de encuestados que podían tener diagnóstico de asma o de síntomas compatibles con la enfermedad, se admiten las dificultades para generalizar los resultados obtenidos en nuestro modelo de análisis.

Por otra parte, se reconocen como fortalezas del estudio la participación de sujetos de diversos grupos etarios y su realización en un contexto de la vida real.

CONCLUSIÓN

En este análisis del mundo real en el ámbito de las farmacias de Córdoba, se reconoció una elevada proporción de personas con asma que utilizaban SABA en forma excesiva, aún en aquellos bajo seguimiento médico. Asimismo, el uso de SABA fue excesivo en todos los grupos etarios, a pesar de su demostrada asociación con un mayor riesgo de exacerbaciones severas.

Agradecimientos

Al Colegio de Farmacéuticos de Córdoba (ejecutivas Georgina Girardi y Laura Cornaglia; Departamento Científico: Isabel Tenllado; farmacéuticos involucrados en las encuestas: Andrea Antonello, Antonella Branconi, Gerardo Cano, Víctor Caro, Gabriela Curiotti, Jennie Ellena, Stefania García, Romina Geuna, Marina Ghibaudó, Cristina Grosso, Yanina Kremer, Roxana Mascarello, Silvina Olivetto, Dayana Peressuti, Mariel Picco, Viviana Spechiale, Mirna Trillini, Claudia Vilca y Cristina Yáñez).

Agencia Médica (Buenos Aires, Argentina) proporcionó apoyo para el análisis estadístico y la redacción, de acuerdo con las directrices de Buenas Prácticas de Publicaciones (GPP3) (disponibles en: <http://www.ismpp.org/gpp3>).

AstraZeneca financió todos los estudios del proyecto Pharmacy Survey y participó en el diseño del presente estudio, la realización del mismo y el análisis de los datos. AstraZeneca tuvo la oportunidad de revisar el manuscrito antes de enviarlo.

Conflicto de intereses

Nicolás Castiglioni, Nadia Zuccarino y Francisco Rovira son empleados de AstraZeneca. Fabián Ledesma no presenta conflictos de interés que declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Sanitaria) Buenas Prácticas Farmacéuticas en la Farmacia Oficial Comunitaria y Hospitalaria. Disponible en: (<https://bit.ly/3ekftuE>). Consultada el 2 de enero de 2022.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) 2021 Main Report. Disponible en (<https://bit.ly/2V5OGcp>). Consultada el 4 de enero de 2022.
- Kaplan A., Mitchell P.D., Cave A.J., Gagnon R., Foran V., Ellis A.K. (2020). Effective Asthma Management: Is It Time to Let the AIR out of SABA? *J. Clin. Med.* **9**: 921.
- Mattarucco W., Altieri H., Baldasaria R., Goffredo D., Grilli M., Zunino S., et al. (2022). Patrón de prescripción de agonistas beta-2 de acción corta y potenciales efectos sobre el control del asma: cohorte argentina del estudio SABINA III. *Rev. Arg. Med.* **10**: 116-23
- Ministerio de Salud de la Nación. Primera Encuesta de Prevalencia de Asma en población de 20 a 44 años en Argentina (resumen ejecutivo, 2015). Disponible en: (<https://bit.ly/3EwKofY>). Consultada el 4 de enero de 2022.
- Nannini L.J., Luhnig S., Rojas R.A., Antúnez J.M., Miguel Reyes J.L., Cano Salas C., et al. (2021). Position statement: asthma in Latin America. IS short-acting beta-2 agonist helping or compromising asthma management? *J Asthma* **58**: 991-4.
- Núñez Barbarro J.A., García Bikuña-Landa B., Ortiz de Zárate J.A. (2012). El paciente asmático en farmacia comunitaria. *Farm Prof* **26**: 32-42.
- Nwaru B.I., Ekström M., Hasvold P., Wiklund F., Telg G., Janson C. (2020). Overuse of short-acting β 2-agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J* **55**: 1901872.
- Organización Panamericana de la Salud. Documento de posición de la OPS/OMS. Servicios farmacéuticos basados en la atención primaria de salud, 2013. Disponible en: (<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/SerieRAPSANO6-2013.pdf>). Consultada el 6 de enero de 2022.
- Papi A., Brightling C., Pedersen S.E., Reddel H.K. (2018). Asthma. *Lancet* **391**: 783-800.
- Servicio Vasco de Salud. Guía de Práctica Clínica sobre Asma, edición 2009. Disponible en: (<http://www.avpap.org/gtvr/GP-Casma.pdf>). Consultada el 6 de enero de 2022.
- Velástegui C., Pérez-Canto P., Zárate V., Arenas D., Salinas P., Moreno G., et al. (2010) Impacto del asma en escolares de dos centros de salud primaria. *Rev. Med. Chile* **138**: 205-212.

166° ANIVERSARIO DE LA ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Rafael Alberto Mora

Académico de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica. Junín 956 Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.
rafael.alberto.51@hotmail.com

RESUMEN

El siguiente trabajo relata el origen y las actividades de la gloriosa Asociación Farmacéutica Bonaerense y de su órgano de difusión la Revista Farmacéutica en el 166° aniversario de su fundación.

SUMMARY

PHARMACY AND BIOCHEMICAL NATIONAL ACADEMY 166TH ANIVERSARY

The following work relates the origin of the glorious Pharmaceutical Association of Buenos Aires and the beginning of the Pharmaceutical Magazine on the occasion of the 166° foundation anniversary.

INTRODUCCIÓN

El origen de la Farmacia se remonta a la oscuridad de los tiempos. Hace milenios que la profesión farmacéutica actúa en función de empresa o de individuo y, a pesar de las adversidades que se presentan, permanece inmutable en su grandeza.

La Farmacia con sus ramas o troncos derivados, la Química y la Bioquímica, crecen y se multiplican enalteciendo el quehacer científico del viejo arte de curar.

DESARROLLO

Situación histórica

Hace 166 años la Nación estaba dividida. Emergían del pasado las diferencias entre unitarios y federales. Existían dos países paralelos. Buenos Aires y la Confederación, en una gravísima situación que atentaba contra la integridad política de la Argentina. Sus dos máximos representantes: Bartolomé Mitre y Justo José de Urquiza. La Provincia de Buenos Aires separada del resto de la Confederación.

El 1 de mayo de 1853 se había sancionado la Constitución Nacional que Buenos Aires rechazaba. En ella fue designada Capital de la República Argentina.

Dos países subsistían paralelos. El 11 de abril de 1854, el Estado de Buenos Aires sancionó su propia Constitución. En la ciudad de Paraná, capital provisoria de la República, comenzó a funcionar el 22 de octubre de 1854 el Congreso Nacional.

En 1856 se produjo la masacre de Villamayor (al oeste de Buenos Aires): las tropas unitarias fusilaron a 150 soldados, entre ellos, el Coronel Gerónimo Costa, héroe de la isla Martín García en la agresión francesa de 1838. Hubo desfiles en la calle Florida, banquetes y entrega de medallas.

La Plaza de la Victoria se iluminaba por primera vez con luces eléctricas en 1854 gracias a Juan Echeborda. La Compañía primitiva de gas obtuvo autorización para modernizar el alumbrado público.

En este contexto histórico es asombroso el nacimiento de la Asociación Farmacéutica Bonaerense.

Palabras clave: historia, importancia, Revista Farmacéutica, publicaciones científicas

Key words: history, importance, Pharmaceutical Magazine, scientific publications

Asociación Farmacéutica Bonaerense

El 12 de agosto de 1856, Don Bartolomé Marengo convocó a 43 farmacéuticos para constituir la *Asociación Farmacéutica Bonaerense*. Su objetivo, según sus propias palabras, era promover intereses profesionales y particulares con el fin de procurar los esfuerzos comunes para poner a la Farmacia al nivel que le correspondía en el país. Don Marengo fue un destacado profesor de Farmacia que intervenía en las reválidas de los títulos de farmacéutico por el Tribunal de Medicina de Buenos Aires (1845-1852). La unión, la energía y los buenos deseos de sus miembros conquistaron una posición elevada entre las corporaciones científicas.

El lugar de reunión fue la antigua Botica de Torres, ubicada en la calle Defensa 69 (Frente a la Iglesia de San Francisco) regentada por el farmacéutico Santiago Torres. A lo largo de la historia, tanto a nivel nacional como internacional, las tertulias de rebotica eran centros de reunión donde acudían el médico, el político, el escritor, el religioso y otras personalidades. De esos encuentros nacían sociedades científicas o literarias. Se generaban también en algunas ocasiones movimientos revolucionarios. Estas tertulias proporcionaron beneficios a la humanidad aumentando el número de carreteras, ferrocarriles, conducciones de agua, instalación de luz eléctrica, creación de industrias. Cabe destacar que el boticario francés Louis-Claude Godet de Gassicourt (1731-1790), miembro de la Academia de Ciencias y colaborador de Antoine Lavoisier, reunía en su casa a los sabios y cultos de la época, convirtiendo estas veladas en las más celebradas de París.

A la primera convocatoria de Don Bartolomé Marengo asistieron los siguientes farmacéuticos: José Aguirre-Mateo Aguiar-Rafael Amoedo-Juan Arizabalo-Pedro Banon-Erminio Betinotti-Samuel Bishop-Francisco S. Burgos-José M. Bruno-Carlos Cereana-Edmundo D. Cranwell-Daniel Cranwell-Antonio Demarchi-Demetrio Demarchi-Marcos Demarchi-Pedro de Luca-Zenón del Arca-Nicéforo de la Masa-Aurelio French-Emilio Furque-Estanislao Franco-Camilo Giovanelli-Luis Guien-Guillermo Labrue-José A. Linera Melián-Carlos Malvigne-Juan Marengo-Esteban Massini-Alejo Moine-Carlos Murray-Isidro Neyer-Martiniano Paso-Martiniano J. Paso-Pedro Peytiavy-Hermenegildo Pina-Domingo Podestá-Miguel Puiggari-José Ignacio Robles-Luis Soares-Ramón Toledo-Santiago Torres y Rodolfo Wolff.

Se nombró una Comisión para redactar un reglamento y una tarifa farmacéutica. Presidente: Bartolomé Marengo. Vocales: Luis Soares-Martiniano Paso-Marcos Demarchi y Miguel Puiggari.

A partir de ese momento comenzaron un sinnúmero de actividades en defensa de la profesión:

- Aunaron esfuerzos trabajando para la ansiada emancipación de la Farmacia de Medicina. Hubo intentos realizados en el pasado sin éxito por el Virrey Marqués de Sobremonte (1805) y los farmacéuticos José Crisóstomo Bravo (1813) y Juan José Bosch (1833).
- Adecuaron los planes de estudio de la Carrera a los progresos de la Nación.
- Intervinieron en la redacción de la Farmacopea Nacional Argentina (1893).
- Integraron parte de jurados en la presentación de trabajos relacionados con la Farmacia y la Bioquímica.
- Defendieron la profesión Farmacéutica y Bioquímica de intromisiones en incumbencias por otras Facultades. Por ejemplo, en 1875, hubo un intento de separar y trasladar los estudios de Farmacia a la Facultad de Ciencias Físico-Naturales de la Universidad de Buenos Aires.
- Incorporaron farmacéuticos en el Consejo de Higiene Pública.
- Crearon una biblioteca para uso de sus socios.
- Organizaron la primera Exposición efectuada en 1877 bajo los auspicios de la Sociedad Industrial Argentina. Se obtuvieron recompensas y distinciones para varios de sus asociados que expusieron productos elaborados en sus propias farmacias.
- Reglamentaron la inscripción y el reconocimiento de diplomas procedentes de naciones signatarias del Tratado de Montevideo de 1889, iniciando un movimiento denunciando la parte de reciprocidad.
- Organizaron el primer Congreso Farmacéutico en 1916.
- Generaron vínculos estrechos con asociaciones similares en el país y en el exterior.
- Sancionaron la ley que rige el ejercicio de la Farmacia afianzando efectos legales de aquella.
- Crearon un fondo de fomento y socorro mutuo para el auxilio de todo socio en caso de desgracia eventual o de su familia.
- Acordaron ayudas económicas solidarias a las víctimas del terremoto acaecido en Mendoza, epidemia de fiebre amarilla y en la guerra del Paraguay entre otros eventos.
- Colaboraron en la implementación en la Argentina del sistema métrico decimal.
- Procuraron por todos los medios legales que nadie pueda vender al por menor artículos de farmacia sin derecho para ello.
- Convinieron los medios de arreglar el despacho por medidas uniformes y a precios constantes según la tarifa que se establezca.

En 1858 la Asociación ya tenía el reconocimiento oficial del Gobierno, sentando un precedente para lograr la emancipación de los estudios de Farmacia, iniciados en 1854, dependientes de la Facultad de Ciencias Médicas.

La Revista Farmacéutica

En 1858 nace su órgano de difusión. *La Revista Farmacéutica*. Impresa en la Librería de las Revistas, Plaza de la Victoria, convirtiéndose en la más antigua de las publicaciones farmacéuticas escritas en castellano existentes en América Latina. Fue decana de los periódicos, cualquiera sea su temática, que se editan en la Argentina y es la única revista que nacida en ese tiempo aún perdura.

El historiador de la Ciencia Dr. José Babini la consideró decana de la prensa científica argentina contribuyendo al desarrollo de la Farmacia, la Química y la Botánica.

Al inicio apareció trimestralmente hasta 1864. Desde entonces pasó a ser mensual hasta 1887. Fue editada en la imprenta del destacado médico e higienista Pablo Emilio Coni, calle Cangallo 47, cerca de la Iglesia de la Merced.

Otras revistas aparecerán años más tarde:

Los Anales del Museo Público de Buenos Aires, dirigido por su director Germán Burmeister (1864).

La Revista Médico Quirúrgica que a partir de 1868 será el órgano de la Asociación Médica Bonaerense fundada y redactada por los Dres. Angel Gallardo y Pedro Mallo.

El Boletín de la Sociedad Hahnemanniana Argentina (1869).

El Boletín de la Academia Nacional de Ciencias Exactas de la Universidad de Córdoba cuyo director era el Dr. Adolfo Doering (1874).

El Boletín de la Academia Nacional de Ciencias Exactas (1874).

Los Anales de la Sociedad Científica Argentina (1876).

Es importante destacar que la Revista Farmacéutica ocupa el 9° lugar en la ubicación cronológica entre sus pares, que se siguen editando con continuidad desde que se fundaron. (Según los trabajos de los Dres. Santiago Celsi y Francisco Cignoli), tal como se indica a continuación:

1. Annales Pharmaceutiques Francaises (1809) con el nombre de Bulletin de Pharmacie.
2. American Journal of Pharmacy (1825). Inicialmente como Journal of the Philadelphia College of Pharmacy).
3. Jornal dos Farmaceuticos (1835). Primitivamente como Jornal da Sociedade Farmaceutica Lusitana.
4. Pharmaceutical Journal (1841). Como Pharmaceutical Journal and Transaction.
5. Archiv for Pharmaci og Chemi de Copenhague (1844). Dinamarca.
6. Schweizeirische Apotheker Zeitung (1848). Zurich. Suiza.
7. Pharmaceutisch Weekbland(1849). Amsterdam Holanda.
8. Journal of the American Pharmaceutical Association (1852). En sus comienzos, "Annual Proceedings of the American Pharmaceutical Association".
9. Revista Farmacéutica. Buenos Aires (1856).

Según un trabajo del Dr. José M. Rodríguez Vaquero "Las primeras Revistas Científicas en el Mundo y en la Argentina" ocuparía el 10° lugar en aparición. Conferencia pronunciada en la Academia Argentina de Farmacia y Bioquímica el 30 de octubre de 1981, en la que considera como segunda revista "Archiv Der Pharmazie" publicada en 1822.

La Revista tenía como propósito dilucidar las cuestiones científicas relativas a la Farmacia y la Bioquímica.

En sus inicios, poner al alcance no solo de los socios, sino también a los profesores de la campaña y de las provincias confederadas, los adelantos de la ciencia. Estaba dirigida a todas las personas que se dignaren honrar a la Sociedad con sus producciones.

A través de sus páginas se pueden hallar trabajos originales, extractados y traducidos de Farmacia, Química, Historia natural, Bromatología, Historia Legislación, además de Tesis y otros temas de interés profesional realizados por figuras de la talla de: Miguel Puiggari, Nicanor Albarellos, Germán Burmesteir, Carlos Murray, Pellegrino Strobel, Juan María Gutierrez, Juan José Kyle, Martín Spuch, Pedro Arata, Francisco Lavalle, Atanasio Quiroga, Juan Boerí, Juan A. Domínguez, y de la mayoría de los profesores de la Escuela de Farmacia y Bioquímica entre otros.

No se admitían artículos de personalidad, ni alusiones ofensivas a personas o corporaciones, aun firmadas por los autores. Se trataba de evitar abusos que fueran considerados indignos de una publicación científica.

Aparecieron notas de agradecimiento hacia nuestra institución del Presidente de la Facultad de Medicina Dr. Francisco Javier Muñiz, de Presidentes de la Nación como los Dres. Bartolomé Mitre y Domingo Faustino Sarmiento.

Tenía corresponsales en distintas ciudades del mundo: Madrid, New York, París, Londres, Zurich, entre otras.

Consignaba novedades en la elaboración, análisis de drogas y medicamentos manteniendo continuamente infor-

mado al profesional cumpliendo una misión de capacitación.

Incluía llamados a oposiciones para las cátedras de la Escuela de Farmacia, el nombramiento de farmacéuticos como inspectores de farmacia, la designación de profesionales para actuar en la Campaña del Paraguay u otros eventos bélicos.

También anunciaba aperturas de concursos públicos para premiar memorias y monografías sobre temas de Farmacia y ciencias afines.

Indicaba el listado de farmacéuticos que colaboraron económicamente para los afectados por el terremoto acaecido en Mendoza.

Incorporaba notas de homenaje y recuerdo a sus socios fallecidos como agradecimiento a la labor realizada para conocimiento de todos los colegas.

Mencionaba el listado de alumnos aprobados con las notas respectivas en distintas materias.

Estimulaba la creación de sociedades científicas.

Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica

El 5 de enero de 1863, durante el gobierno del General Mitre, un decreto refrendado por el ministro del Interior Guillermo Rawson autoriza a usar el nombre de *Sociedad de Farmacia Nacional Argentina* y en 1878 Sociedad Nacional de Farmacia, denominación que se mantendrá hasta el 29 de mayo de 1934 que por un decreto del Poder Ejecutivo de la Nación se prohíbe el uso de la palabra "nacional". A pesar del recurso de excepción interpuesto, pasó a denominarse *Asociación Farmacéutica y Bioquímica Argentina* con la aparición de un boletín profesional llamado "Acción farmacéutica".

El 30 de agosto de 1968 toma la denominación de *Academia Argentina de Farmacia y Bioquímica*.

En 1999 recibe la denominación de *Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica*.

La entidad madre nacida en 1856, con el paso del tiempo dio origen a colegios, cooperativas, cámaras sindicales, federaciones, confederaciones, entre otros. Fue respetada y rectora dentro del ámbito universitario y profesional.

Hitos como la creación de la Escuela de Farmacia, del Doctorado en Bioquímica y Farmacia, la actividad industrial y su entidad representativa *La Sociedad Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial*, los primeros congresos profesionales, la colegiación obligatoria son muestras de una entidad activa y fecunda que se proyectó a nivel nacional e internacional.

Esa antigua Sociedad tuvo los méritos para actuar como cuerpo académico profesional.

CONCLUSIÓN

La *Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica* hoy congrega a personas conspicuas y representativas en el cultivo de las Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas, con el fin de intensificar su estudio y ejercicio, promover su progreso, estimular la plenitud de las vocaciones intelectuales, difundir el fruto de sus trabajos y enaltecer en el país y en el extranjero el prestigio de la cultura nacional.

La *Revista Farmacéutica* es la fuente documental más importante y completa de la profesión farmacéutica. Se encuentra disponible en numerosas bibliotecas.

Como decía Ernesto Renán "Los verdaderos hombres de progreso son los que tienen como punto de partida un profundo respeto por el pasado".

Por lo tanto, en el **166 aniversario**, los farmacéuticos y bioquímicos apoyan a esta institución para el progreso de las Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Babini J. (1986). "Historia de la Ciencia en la Argentina". Compañía Impresora Argentina. Buenos Aires.
- Cignoli F. (1947). "Historia de la Asociación Farmacéutica y Bioquímica 1856-1946". Editorial Mireya. Buenos Aires.
- Cignoli F. (1953). "Historia de la Farmacia Argentina". Editorial Talleres Gráficos Emilio Fenner. S. R L. Rosario.
- Iovine E., Rodríguez H.B. (2011). "Historia de la Academia Argentina de Farmacia y Bioquímica". Editorial Dunken.
- Perrone J. (1981). "Historia Argentina". Tomo II.1829-1900. Editores Argentinos. Buenos Aires.
- Revista Farmacéutica. (1949). Año XCII. Enero-Febrero-Marzo. Tomo 91 - N° 1, 2,3. "Las Academias y revistas Científicas. La Contribución a la Farmacia. Santiago A. Celsi.
- Revista Farmacéutica. Año1° Tomo 1°. Primer Trimestre Octubre. 1858. Buenos Aires.
- Rodríguez Vaquero. J.M. (1990). Revista Farmacéutica. 132(1). Las Primeras Revistas Científicas en el Mundo y en la Argentina".

