

El ser humano, el único animal que necesita un amo para vivir

The human being, the only animal that needs a master to live

FERNÁNDEZ FERREIRO A, GONZÁLEZ BARCIA M

Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela (España)

Pharmacy Department. University Clinical Hospital of Santiago de Compostela (Spain)

Grupo Farmacología Clínica. Instituto Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (España)

Clinical Pharmacology Group. Health Research Institute of Santiago de Compostela (Spain)

Fecha de recepción: 22/05/2020 - Fecha de aceptación: 23/05/2020

Millones de personas de todo el planeta piensan en voz alta en la Red, siendo cada vez más los sanitarios y científicos que se aventuran a usar las redes sociales para mostrar el plumaje e intelectualidad que, en ocasiones, rodean a su profesión. Las redes se han convertido en el escenario idóneo para la rápida difusión de los avances de investigación publicados y también de los no publicados, son una vía para fomentar colaboraciones sin los límites de tiempos pretéritos y también un medio para educar al público científico y al que no lo es¹. Los 280 caracteres no solo se han convertido en el megáfono científico-sanitario de la última década, sino que, también a nivel social, han supuesto una auténtica revolución. Transmitir información a la población nunca ha sido tan barato, tan fácil como clickar y compartir. Debemos ser cautos cuando lo que compartimos con la población es información sanitaria. Es abrumadora la debilidad del ser humano sometido a la presión social-informativa.

Sanitarios, científicos y autoridades sanitarias realizan grandes esfuerzos para evitar que bulos e informaciones falsas lleguen a la población, ya que el desconocimiento unido al exceso de información en el ámbito de la salud, puede derivar en situaciones tan dramáticas como las recientemente informadas por el Ministerio de Sanidad de Irán: más de 2.850 personas están intoxicadas y 480 han fallecido tras haber ingerido metanol después de anunciarlo en redes sociales que protegía frente al SARS-COV2².

Este tipo de fatalidades pueden verse multiplicadas cuando uno de los mayores "influencers" a nivel mundial, el Sr. Donald Trump difunde sugerencias de como tratar el SARS-COV2 con "inyecciones de desinfectantes y luz ultravioleta para limpiar los pulmones". Es indiscutible que declaraciones de este tipo deben de ser rigurosamente rechazadas desde el ámbito científico-sanitario y que conviene transmitir a la población información veraz a fin de evitar tragedias como las previamente expuestas³.

Sin embargo, no deberíamos dejarnos llevar por el sensationalismo que acaba rodeando a este tipo de noticias en el sector. Con más de 200.000 fallecidos por COVID-19 en solo dos meses y sin fármacos efectivos, quizás no sea el momento de malgastar nuestro tiempo en hacer escarnio y en ridiculizar al protagonista de estas declaraciones⁴. Actualmente, estamos utilizando antiinfecciosos e inmunomoduladores que solamente están avalados por su tendencia de uso en China, pero en ningún momento por su evidencia,

There are millions of people in the world who think out loud on the Internet, with an increasing number of scientists and health professionals venturing onto social networks to display the plumage and intellectuality, which are, in some cases, associated with their professional practice. Social networks have become the perfect medium for the rapid dissemination of both published and unpublished advances in research; a place to promote collaboration without the constraints of the past; and a vehicle to educate both the general public and the scientific community¹. This use of just 280 characters, has not only transformed into somewhat of a megaphone for scientific and healthcare issues over the last decade, but has also brought about a true revolution on a social level. It has never been easier or cheaper to convey information to the people, requiring just a simple click and share. Nonetheless, when sharing healthcare information with people, it is fundamental that we exercise caution. The weakness of the human being when subjected to social and informative pressure is daunting.

Healthcare professionals, scientists and health authorities are going to great lengths to prevent unfounded rumours and fake news from reaching the general public, given the dramatic consequences that the combination of a lack of knowledge and an excess of information on health matters can have. A perfect example of this was the situation recently reported by Iran's Health Ministry: more than 2,850 people have fallen ill and 480 have died after ingesting methanol following the announcement on social media that it would serve as protection against SARS-COV2².

These kinds of fatal situations could multiply now that one of the leading "influencers" in the world, Mr Donald Trump, has suggested the possibility that "injections of disinfectants and the use of ultraviolet light to clean the lungs" could be used to combat SARS-COV2. There is no question that in order to prevent further tragedies such as those mentioned above, these sorts of statements must be firmly rejected from a scientific and healthcare standpoint and the population must receive reliable information³.

However, we should not let ourselves get carried away by the sensationalism that surrounds news of this type. More than 200,000 people have died from COVID-19 in just two months, and with no effective drugs available to combat this pandemic, perhaps now is not the right moment to be wasting our time in shaming and scorning the protagonist of such claims⁴. We are currently using anti-infective and immunomodulatory drugs, endor-

aún tenemos mucho campo por explorar y no hay tiempo que perder⁵.

Indicaba Holden Thorp, editor de la revista Science “no esperemos que los políticos conozcan las ecuaciones de Maxwell para el electromagnetismo o la reacción química de Diels-Alder”⁶. Sin embargo, los políticos se rodean, y en ocasiones se dejan aconsejar, por un documentado gabinete científico, aunque después algunos, a veces, declaran irreflexivamente sin ningún tipo de filtro, en busca de popularidad. No por esto debemos concluir que todos los asertos de cualquier vocin-glero son erróneos, recordemos que está asesorado. Sería interesante conocer la reacción de la comunidad científico-sanitaria, si en lugar del Sr. Trump, fuese el gabinete científico estadounidense el que sugiriese la probabilidad de eficacia. Si esto se reformulase con la prudencia y planteamiento teórico de la que siempre debe ir acompañada cualquier hipótesis terapéutica, podría sonar algo completamente diferente. Veamos.

La administración de antisépticos o desinfectantes podría tener cabida en el tratamiento del SARS-CoV-2, si bien es preciso ser muy cauteloso con el tipo de compuesto y vía de administración seleccionada, siendo el objetivo final disponer de una terapia eficaz sin causar daño al paciente. Las características genéticas del SARS-CoV y MERS-CoV sugieren que el SARS-CoV-2 podría ser susceptible a desinfectantes con actividad comprobada contra virus envueltos. En este sentido, tras un minuto de contacto con el virus, han mostrado actividad viricida el hipoclorito sódico 0,1%, el etanol con graduación comprendida entre los 62-71° y el peróxido de hidrógeno al 0,5%^{7,8}. El etanol ejerce su acción a nivel de la envoltura vírica, una bicapa lípídica que toman de las células huésped en la etapa de ensamblaje o gemación del ciclo de vida viral, provocando la lisis vírica con la consiguiente liberación y degradación de su contenido⁹. En los pacientes con un cuadro leve se aislaron virus activos en garganta y pulmones solo hasta el día 8 tras el inicio de los síntomas, alcanzándose el pico de carga viral antes del día 5¹⁰. De esta forma, la administración de agentes viricidas en su lugar de replicación inicial, podría disminuir la viremia en estadios iniciales de la enfermedad y, consecuentemente, reducir de manera drástica la progresión de la enfermedad y mejorar su pronóstico.

Conviene resaltar que el etanol utilizado como desinfectante solamente debe ser administrado por vía tópica dérmica debido a la toxicidad que puede provocar administrado por otras vías diferentes. Sin embargo, conviene resaltar que el etanol también se utiliza como excipiente/vehículo de medicamentos, tanto por vía sistémica (ej. Kaletra® solución contiene un 42% v/v de etanol) como por vía inhalatoria (vehículo del salbutamol inhalado)¹¹⁻¹³. Por otra parte, la utilización del etanol por vías de administración diferentes a las autorizadas es ampliamente utilizado en terapéutica como fórmula magistral usándose en sellados de catéter para evitar el crecimiento bacteriano¹⁴, en bloqueo nervioso periférico o central en pacientes terminales como neurolítico¹⁵, en escleroterapia de varices esofágicas¹⁶, en control de hemorragias en cirugías de hepatocarcinomas¹⁷, desbridación del epitelio corneal¹⁸ o como antídoto intravenoso en el tratamiento de intoxicaciones por anticongelantes¹⁹. Por otra parte, la utilización de etanol por vía inhalatoria también se ha utilizado como fórmula magistral, y su utilización se reporta desde el año 1956 para su utilización en edema agudo de pulmón, siendo también utilizado por esta vía de administración como alternativa en deprivaciones alcohólicas en pacientes postoperatorios neuroquirúrgicos^{20,21}.

sed solely by their trend of use in China, not by actual evidence, and there are plenty of options to explore and time is of the essence⁵.

Holden Thorp, editor of the journal Science stated “I don’t expect politicians to know Maxwell’s equations for electromagnetism or the Diels-Alder chemical reaction”⁶. However, politicians surround themselves, and are often advised by a well-informed scientific advisory cabinet, nonetheless, some choose to make rash statements, without any filter whatsoever, in their search for popularity. That is not to say that all claims made by these more garrulous politicians should be considered as incorrect, as we must not forget that they are in fact advised. It would be interesting to see the reaction of the scientific-health community if it had been the scientific advisory cabinet, and not Mr Trump himself, who had made the aforementioned suggestion. If this suggestion was to be reformulated with the caution and theoretical approach with which every therapeutic hypothesis should be presented, it could give a completely different impression. Let’s have a look.

There could be a place for administering antiseptics and disinfectants in the treatment of SARS-CoV-2; nonetheless, when choosing the type of compound and the route of administration, it is vital that great caution is taken, given that our final objective is to find a therapeutic option which is effective as well as safe for the patient. The genetic characteristics of SARS-CoV and MERS-CoV lead us to believe that SARS-CoV-2 could be susceptible to disinfectants with a proven activity against the enveloped virus. In this sense, after a minute in contact with the virus, a virucidal activity has been demonstrated for sodium hypochlorite at 0.1%, ethanol between 62-71° and hydrogen peroxide at 0.5%^{7,8}. Ethanol exerts its action on the viral envelope, a lipid bilayer derived from the host’s cells in the attachment and budding stages of the virus life cycle, which causes the viral lysis and therefore the release and degradation of its content⁹. In patients with a mild clinical condition, active virus from the throat and lungs were isolated only until day 8 after the onset of the symptoms, with the viral load reaching its peak before day 5¹⁰. In this way, administering virucidal agents in the place of initial replication could reduce viremia in the initial stages of the disease and, as a result, could drastically reduce its progression and improve the patient’s prognosis.

It is necessary to note that the ethanol, which serves as a disinfectant, must only be used in topical dermal administration, as if administered through other routes it can result in toxicity. However, it is also worth mentioning that ethanol is also used as an excipient/drug vehicle, both through the systemic route (e.g. Kaletra® solution contains 42% v/v of ethanol) and the inhalation route (drug vehicle for inhaled salbutamol)¹¹⁻¹³. On the other hand, using ethanol by any other administration routes, different from the authorized ones, is widespread practice in therapeutics; as a pharmaceutical compounding made in Pharmacy Departments and used in catheter sealing with the aim of preventing bacterial growth¹⁴; as a peripheral or central nervous block in terminal patients or as a neurolytic block¹⁵; in sclerotherapy for esophageal varices¹⁶; for haemorrhage control in surgical procedures in hepatocellular carcinoma¹⁷; for corneal epithelium debridement¹⁸; or as an intravenous antidote for the treatment of anti-freeze poisoning¹⁹. Likewise, ethanol has also been used through the inhalation route as a pharmaceutical compounding, and its use in treatment for acute pulmonary edema was first reported in 1956. Ethanol has also been administered through the inhalation route as an alternative in alcohol deprivation for patients who have undergone neurosurgical procedures^{20,21}.

Por todo lo dicho, quizás no deberían extrañarnos nuevos planteamientos terapéuticos, por descabellados que parezcan, y aunque sean expuestos de manera inadecuada por individuos bajo sospecha. Tal y como se ha mostrado, la utilización de "desinfectantes" por vías diferentes a las autorizadas, ya se han empleado en situaciones mucho menos comprometidas y con más opciones terapéuticas que las actuales. Es sabido que cualquier quimioterápico clásico (platinos, ciclofosfamida, adriamicina, arsénico, taxanos,...) mata células tumorales y sanas, pero también es conocido que muchos de los pacientes pediátricos tratados con las mismas acaban desarrollando cánceres en la edad adulta, y aún seguimos usando estas terapias por el beneficio que aportan al paciente²². También es curioso que uno de los padres de la antisepsia moderna como fue Joseph Lister (1827-1912), propusiera el empleo del fenol como uno de los primeros desinfectantes tanto para material quirúrgico como para el lavados de manos de cirujanos y de heridas abiertas de pacientes²³. Esto salvó millones de vidas y hoy en día el fenol sigue presente en la mayoría de las farmacopeas occidentales tanto como medicamento como excipiente²⁴.

Lo importante es el balance riesgo-beneficio del momento, la dosis, y la forma de vehicularizar las moléculas para que lleguen a donde queremos, porque como decía Paracelso "tóxicas son todas"²⁵. Por todo esto, la administración de etanol administrado por vía inhalatoria podría plantearse como una posible estrategia terapéutica para prevenir la progresión de la infección por COVID-19, debiéndose plantear, sin lugar a duda, dentro de ensayos clínicos bien diseñados que puedan demostrar la eficacia y la ausencia de toxicidad.

La ciencia necesita paciencia, reflexión, prudencia versus la inmediatez de un medio en lo que prima es la respuesta rápida y el numero de seguidores²⁶. Es el momento de realizar planteamientos críticos, constructivos, multidisciplinares, y sínnergicos y no el de dejarnos influenciar por las opiniones expresadas en la Red que desafortunadamente actúa de amo y señor.

Agradecimientos: A la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria por su apuesta clara por la investigación y su papel como promotor de ensayos clínicos liderados por la Farmacia Hospitalaria. A Oxymesa Nippon Gases y al Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela por la donación de material al ensayo ALCOVID-19, actualmente en proceso de evaluación por la AEMPS. Al Instituto de Salud Carlos III por el contrato JR18/00014. Y, por su puesto, a todos los compañeros farmacéuticos, internistas, neumólogos, microbiólogos y preventivistas que han participado junto con Delos Clinical en la solicitud de ensayos destinados a combatir la COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soragni A & Maitra A. Of scientists and tweets. Nat Rev Cancer. 19, 479-480(2019).
2. Gharebaghi R. & Heidary F. COVID-19 and Iran: swimming with hands tied! Swiss Med Wkly. 150, (2020).
3. Smith D. Coronavirus: medical experts denounce Trump's theory of 'disinfectant injection'. The Guardian (2020).
4. Dong E, Du H & Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. Lancet Infect Dis. 0, (2020).
5. Baden LR & Rubin EJ. Covid-19 - The Search for Effective Therapy. N Engl J Med. 0, null (2020).
6. Thorp HH. Do us a favor. Science 367, 1169-1169 (2020).
7. Kampf G, Todt D, Pfaender S & Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect. 104, 246-251(2020).
8. WHO/WPE/GIH/2020.2. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease 2019 (COVID-19). [https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-(covid-19)).
9. Kampf G. Efficacy of ethanol against viruses in hand disinfection. J Hosp Infect. 98, 331-338(2018).
10. Wölfel R, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature 1-10 (2020). doi:10.1038/s41586-020-2196-x.

Considering all of the above, perhaps we should not be surprised by new therapeutic approaches, regardless of how absurd they might seem, even if they are presented inadequately by individuals who we have cause to second-guess. As it has been demonstrated, "disinfectants" have already been used in different administration routes to those authorized, in far less prickly situations than the one that we are facing now, and with more therapeutic options at hand than we currently have. As we all know, classic chemotherapy drugs (platinum-based drugs, cyclophosphamide, adriamycin, arsenic, taxanes...) kill both tumour cells and healthy ones; however, we also know that many paediatric patients treated with said drugs end up developing cancer in adulthood, and yet we continue to use these therapeutic options because they are beneficial for the patient²². Rather curiously, one of the fathers of modern antiseptics, Joseph Lister (1827-1912), proposed the use of phenol as one of the first disinfectants both for surgical material and for use by surgeons when scrubbing in, as well as for treating open wounds in patients²³. This has saved millions of lives and phenol is still present in most Western pharmacopeias as both an excipient and a drug²⁴.

The risk-benefit balance at the given moment is fundamental, and likewise, it is important that we determine the correct dose and the way in which the molecules are vehicularized in order for them to reach their intended place, because as Paracelso would say, "all of them are toxic"²⁵. All things considered, the administration of ethanol through the inhalation route could be put forward as a possible therapeutic strategy for preventing the progression of the infection by COVID-19. However, it must be addressed through well-designed clinical trials which could prove its efficacy and the absence of toxicity.

Science needs patience, reflection and caution, a far cry from the immediacy of this medium in which rapid answers and the number of followers are all that matters²⁶. Now is the time to present critical, constructive, cross-sectional and synergic approaches, rather than letting ourselves be influenced by the opinions expressed on the Internet, which unfortunately acts as our master and king.

Acknowledgements: To the Spanish Society of Hospital Pharmacy for its clear commitment to research and its role in promoting clinical trials led by the area of Hospital Pharmacy. To Oxymesa Nippon Gases and the Health Research Institute of Santiago de Compostela for their donation of materials for the ALCOVID-19 trial, which is currently being evaluated by the AEMPS (Spanish Agency of Medicines and Medical Devices). To the Carlos III Health Institute for the JR18/00014 contract. And, of course, to all our fellow pharmacists, internal medicine specialists, pulmonologists, microbiologists, and preventionists who are participating alongside Delos Clinical in requesting trials aimed at combating COVID-19.

11. Sweetman SC. Martindale: The Complete Drug Reference (pag 957-959). (Pharmaceutical Press, 2007).
12. Rowe RC, Sheskey PJ & Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. (Pharmaceutical Press, 2009).
13. U.S. Pharmacopeia & National Formulary. (United States Pharmacopeial Convention, Incorporated, 2006).
14. Opilla MT, Kirby DF & Edmond MB. Use of ethanol lock therapy to reduce the incidence of catheter-related bloodstream infections in home parenteral nutrition patients. *JPEN J Parenter. Enteral Nutr.* 31,302-305(2007).
15. Lipton S. Pain relief in active patients with cancer: the early use of nerve blocks improves the quality of life. *BMJ.* 298,37-38(1989).
16. Sarin SK, Sachdeva GK, Nanda R, Vij JC & Anand BS. Endoscopic sclerotherapy using absolute alcohol. *Gut.* 26, 120 (1985).
17. Chung SC, Lee TW, Kwok SP & Li AK. Injection of alcohol to control bleeding from ruptured hepatomas. *BMJ.* 301, 421 (1990).
18. Yuksel E, Novruzlu S, Ozmen MC & Bilgihan K. A study comparing standard and transepithelial collagen cross-linking riboflavin solutions: epithelial findings and pain scores. *J Ocul Pharmacol Pharmacol Ther.* 31,296-302(2015).
19. A. Sepúlveda, et al. Intoxicación por etilenglicol, fisiopatología y enfrentamiento clínico. *Rev Médica Chile.* 147,1572-1578(2019).
20. Luisada Aldo A, Goldmann Morton A & Weyl Ruth. Alcohol Vapor by Inhalation in the Treatment of Acute Pulmonary Edema. *Circulation* 5,363-369 (1952).
21. Zhang P, et al. Inhalation of alcohol vapor driven by oxygen is a useful therapeutic method for postoperative alcohol withdrawal syndrome in a patient with esophageal cancer: a case report. *Alcohol Oxfs.* 46,424-426 (2011).
22. Chu E & Jr VTD. Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2018. (Jones & Bartlett Learning, 2017).
23. Alexander JW. The contributions of infection control to a century of surgical progress. *Ann. Surg.* 201,423-428(1985).
24. Convention, U. S. P. USP 30. (United States Pharmacopeial Convention, 2006).
25. Esteva de Sagrera J. Paracelsica. Alquimia, magia y medicamentos. *Offarm* 26,108-114 (2007).
26. Cajal SR. Los tónicos de la voluntad: reglas y consejos sobre investigación científica; discurso leído con ocasión de la recepción del autor en la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. (Espasa-Calpe, 1971).