

Avances de la farmacopea contra Covid-19 al 02 de mayo de 2020, breves comentarios

Alicia Ponte-Sucre

Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela

Miembro Correspondiente electo, Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales
aiponte@gmail.com

Es fundamental enfatizar que no existe un tratamiento eficaz para esta enfermedad.

Sin embargo, hay valiosos aportes en la literatura científica que son útiles para ubicarnos en un contexto realista.

Algunas dianas moleculares potenciales han sido descritas en este corto tiempo gracias al aporte fundamental de información relativa a la biología del patógeno el SARS-CoV-2. Esto impele a producir datos de calidad a la velocidad que nos impone la pandemia, un gran reto. Se están llevando a cabo más de 300 ensayos clínicos, ya sea con moléculas que tienen otro uso terapéutico o con moléculas experimentales novedosas. En general, los ensayos clínicos hasta ahora no parecen ser concluyentes en relación a la efectividad potencial de ninguna terapia para pacientes con Covid-19 ⁽¹⁾.

Las dianas identificadas hasta estos momentos, para lograr una quimioterapia potencialmente efectiva contra el SARS-CoV-2 y que buscan interrumpir la infección incluso desde la entrada del virus a la célula, incluyen: 1) El receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), puerta de entrada principal del virus a la célula, 2) la fusión del complejo patógeno-receptor con vesículas intracelulares, 3) la proteólisis de proteínas virales y 4) la actividad de la polimerasa viral específica ⁽¹⁾.

Las evidencias clínicas iniciales estuvieron asociadas a la inhibición de la interacción (con el Arbidol) del ACE2 con proteínas específicas intracelulares, o la inhibición de procesos de fusión con vesículas intracelulares (con la Cloroquina y sus derivados), o la proteólisis de proteínas virales (con el Lopinavir) por enzimas similares a la quimiotripsina, o la inhibición de la acción de la RNA polimerasa (con el Remdesivir) dependiente de RNA.

También hay datos relevantes relativos al uso del Tocilizumab, inhibidor de la activación de la acción de IL-6, y por ello de la tormenta de citoquinas potencialmente asociada al desarrollo de la enfermedad ⁽¹⁾.

Comento brevemente.

Con relación a la Cloroquina y sus derivados, su efectividad *in vitro* ha sido demostrada contra el SARS-CoV-2. Con respecto a su efectividad *in vivo* se han realizado varios ensayos, algunos publicados en revistas científicas, algunos publicados como noticias, que indican que potencialmente pudiera ser una droga a incluir en terapia combinada. El gran reto con el uso de estos compuestos se fundamenta en la dosificación, así como en la duración del esquema terapéutico. Esto es relevante ya que, aunque son compuestos relativamente seguros, pueden generar efectos secundarios en múltiples escenarios, especialmente alargamiento del segmento Q-T del electrocardiograma, hipoglicemia y desordenes neuro-psiquiátricos. Su uso en mujeres embarazadas se considera relativamente seguro ^(1, 2).

Con relación al Lopinavir/Ritonavir los ensayos publicados son retrospectivos y modestos; es difícil sacar conclusiones acertadas relativas a su uso potencial. Ensayos adicionales con esta combinación sugieren su uso limitado para el tratamiento de la COVID-19 ⁽¹⁾.

El mecanismo de acción de la Ribavirina no es totalmente conocido. Se ha ensayado contra otros coronavirus; *in vitro* inhibe el crecimiento del SARS-CoV a altas concentraciones, por lo cual su uso es limitado. Los resultados de ensayos clínicos con Ribavirina no son concluyentes (en 26 de 30 ensayos) y, adicionalmente (4 de ellos), indican la aparición de importantes efectos secundarios asociados al uso de esta droga, desde el punto de vista hematológico y hepático, sin contar su potencial teratogénico ⁽¹⁾.

Ya mencionamos que el SARS-CoV-2 usa receptores de la ACE2 para entrar a la célula. Este hecho ha estimulado mucha discusión acerca del potencial uso de inhibidores o bloqueadores de este receptor para combatir la enfermedad o, contrariamente, empeorar la misma, puesto que el uso de estos compuestos estimula el aumento de la expresión de los receptores sobre la superficie celular. Los datos experimentales obtenidos *in vitro* no son concluyentes para determinar su efecto protector o dañino sobre los pacientes ⁽¹⁾.

Favipiravir es una pro-droga análoga a nucleótidos de purina que al inhibir la RNA polimerasa dependiente de RNA es activa contra los virus de Ebola e Influenza. Su actividad contra SARS-CoV-2 requiere de dosis mayores que las empleadas contra Influenza. Sus efectos secundarios son relativamente suaves y es bien tolerada a dosis bajas, pero posiblemente esto cambia si las dosis deben aumentar. Esta droga se encuentra disponible contra Influenza en Japón ⁽¹⁾.

Los datos relativos al uso de agentes inmunomoduladores como Tocilizumab y corticosteroides son muy confusos para comentarlos en este pequeño resumen. A pesar de ser terapias aprobadas, requieren de experimentación sólida desde el punto de vista clínico para el presente uso ⁽¹⁾.

Finalmente comento sobre **Remdesivir**. Este compuesto está en la palestra al día de ayer ⁽³⁾; es un análogo de guanosina que inhibe el crecimiento de coronavirus: el SARS-CoV-2 *in vitro*, el MERS-CoV y la replicación del SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 en modelos animales. La seguridad farmacológica y la farmacocinética han sido evaluadas, así como el uso de dosis simples y múltiples, en ensayos clínicos de fase 1 ⁽¹⁾.

Hay un primer ensayo clínico publicado, doble ciego, con control de placebo (237 pacientes en total 2:1 con placebo), en 10 hospitales de Hubei en China, con pacientes adultos, positivos para infección por SARS-CoV-2, con estudios confirmatorios de neumonía ⁽⁴⁾. Los pacientes recibieron o Remdesivir o placebo por 10 días. A los pacientes se les permitió otra medicación simultánea. Los resultados sugieren ausencia de correlación entre el uso de Remdesivir y el momento en el cual comienza la mejoría, pero asocian una más rápida mejoría con su uso, una vez que la mejoría comienza (tendencia no significativa).

Este es el primer ensayo doble ciego realizado con esta molécula en pacientes con enfermedad severa. Al menos 5 ensayos clínicos adicionales están en curso, incluyendo uno de Gilead, empresa que produce el Remdesivir ^(4, 5). Gilead menciona que hay datos positivos de Remdesivir y está en proceso de producir 1.000.000 de lotes del compuesto.

En el torbellino de la pandemia es comprensible querer acelerar el proceso, pero una palabra de cautela es importante. Las señales promisorias de los datos obtenidos deben ser confirmadas rigurosamente, especialmente en una enfermedad para la cual no hay tratamientos seguros y efectivos ⁽⁵⁾. Acelerar el proceso puede traducirse en bajar los umbrales de alarma frente a las condiciones óptimas de un compuesto o molécula. Esto sería muy peligroso ⁽⁶⁾. El riesgo de adoptar terapias inefectivas e incluso dañinas puede producir una catástrofe e incluso impedir el reclutamiento posterior de voluntarios para otros compuestos potencialmente beneficiosos ⁽⁶⁾.

En ese sentido vale comentar lo siguiente: debido a la temprana mención de la Cloroquina y derivados como potencial quimioterapia contra el Covid-19, los pacientes a ser reclutados para ensayos clínicos prefieren en este momento ser reclutados para aquellos que están usando los derivados de Cloroquina. Esto está creando un gran sesgo en los datos a obtener pues es inmensa la mayoría de pacientes que quiere entrar en estos ensayos vs. aquellos que están probando otras drogas que pudieran potencialmente ser más efectivas ⁽⁷⁾.

En palabras de Ole Søgaaard, un médico danés, “tenemos más de 100 ensayos clínicos a nivel mundial con el uso de la cloroquina y la hidroxicloroquina en contra de Covid-19. Es un enorme esfuerzo, sin embargo, no existe evidencia clara que fundamente realmente el uso de estas drogas. Deberíamos ser capaces de eliminar la hydroxychloroquina de la lista de compuestos y avanzar a otros que darían mejores resultados. Cerrar ensayos clínicos que no llevarán a nada y abrir otros con algo en lo cual creamos ⁽⁷⁾.”

Agradecimiento: a Flor Pujol por la lectura crítica de este resumen y sus acertados comentarios.

Referencias consultadas

1. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, et al. 2020. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.6019
2. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, et al. 2020. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020>
3. <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/5/gileads-investigational-antiviral-remdesivir-receives-us.food-and-drug-administration-emergency-use-authorization-for-the-treatment-of-covid19>.
4. Wang Y, Dingyu Zhang D, Du G, et al. 2020. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
5. Cembalest M. 2020. Eye on the market, J .P. MORGAN <https://www.jpmorgan.com>
6. Norrie JD. 2020. Remdesivir for COVID-19: challenges of underpowered studies [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31023-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31023-0)
7. Ledfor H. 2020. Chloroquine hype derails coronavirus drug trials *Nature* 580: 573