



COVID-19, mayo 2021: ¿dónde estamos en avances farmacológicos?

Publicado por: Mirador Salud Fecha: 25 mayo, 2021 En: Salud Pública Sin Comentarios

Me remonto hasta finales del año 2002. En noviembre de ese año en Foshan la provincia de Guangdong en China, se registraron los primeros casos de un síndrome respiratorio agudo grave. Se propagó a las vecinas Hong Kong y Vietnam a finales de febrero de 2003 y luego a otros países a través de tránsito aéreo o terrestre de personas contagiadas; sin embargo, para julio de 2003 la enfermedad había sido controlada. Un nuevo coronavirus esparciéndose por el mundo, causando esta misteriosa enfermedad, con una alta tasa promedio de mortalidad global cercana a un 13 %: El Síndrome Respiratorio Agudo Severo (*SARS*, por sus siglas en inglés). Pánico, ¿estaríamos a las puertas de una pandemia? Afortunadamente no, ¡pero estuvo muy cerca!

Robert Webster, autoridad mundial en virología, profesor emérito del *St Jude Children's Research*, enfatizó entonces la urgente necesidad de prepararnos "para la próxima vez." ¿Cómo? Desarrollar un arsenal de drogas para atacar a un amplio espectro de patógenos virales. Sin embargo, al controlar la enfermedad del SARS, y debido a lo arduo y costoso de trabajar en esta área del conocimiento en la búsqueda de nuevos antivirales, el interés decayó. Lamentablemente hoy al 2021 la alacena está prácticamente vacía en el combate por la emergencia de la Covid-19 causada por el SARS-CoV-2, un pariente cercano del virus responsable del SARS.

Todo siguió en aparente calma hasta el año 2012. Ese año el *Middle East Respiratory Syndrome (MERS)* por sus siglas en inglés, causado por otro pariente del SARS-CoV-2, comenzó a expandirse por el mundo, especialmente en Arabia Saudita -aunque su expansión fue limitada en comparación con el SARS-, y a causar estragos. Lamentablemente las alacenas de los laboratorios permanecieron vacías a pesar de los múltiples esfuerzos realizados en la búsqueda de antivirales en contra de este virus, el MERS-CoV.

En otro orden de ideas, y desde 2004 la fiebre de Chikungunya, enfermedad causada por un *alfavirus*, *identificado en humanos en Tanzania* inicialmente en 1952, se ha propagado y detectado en más de 60 países de Asia, África, Europa y las Américas. Y el flavivirus Zika, *identificado en humanos por vez primera en Uganda y en la República Unida de Tanzania en 1952*, se presentó como un gran brote en 2007 en la Isla de Yap (Estados Federados de Micronesia), luego en 2013 en la Polinesia Francesa y otros países y territorios del Pacífico, y en 2015 en Brasil; en este caso hubo un gran brote de enfermedad exantemática, consecuencia de la infección por el virus de Zika. Recordemos además la importante asociación que se ha descrito entre la infección por Chikungunya y casos de artritis erosiva y la infección por Zika con el síndrome de Guillain-Barré, y con casos de microcefalia.

A pesar de los esfuerzos realizados por los científicos no existen antivirales específicos patentados para tratar ambas virosis y su manejo clínico se centra en aliviar los síntomas y recomendar a las embarazadas residentes en zonas donde haya transmisión del virus del Zika, o presenten síntomas compatibles con la infección, consultar a su médico, realizarse las pruebas de laboratorio correspondientes y recibir atención clínica.

Es decir, desde el comienzo del siglo XXI, cada vez con más frecuencia aparecen o reaparecen enfermedades causadas por virus que constituyen un reto científico en la búsqueda de medicamentos apropiados para su control y curación.

Pero retornemos al tema que nos ocupa, los coronavirus. El panorama volvió a estabilizarse hasta el año 2019. Hace

18 meses llegó el SARS-CoV-2 y con él, la Covid-19. Para ese momento en la alacena teníamos remdesivir, un antiviral diseñado contra la hepatitis C y el virus del Ebola.

Como mencionamos en una entrega anterior, la pandemia de Covid-19 parece ser una enérgica alarma que la naturaleza nos hace a los humanos en cuanto a que su explotación constante y sin límites afecta la salud global, pero además lesiona todo el tejido social y económico mundial. Su mensaje, claro y contundente, reclama la urgente necesidad de entender que esta quizás es no la última sino la más reciente -y quizás no la peor- pandemia del siglo XXI.

Lamentablemente, y a pesar de las experiencias previas y los grandes esfuerzos realizados por la ciencia, no estamos preparados y no tenemos medicamentos en stock listos para ser probados en contra del SARS-CoV-2. Para afrontar esta situación se ha creado una coalición de industrias farmacéuticas y de tecnología, para desarrollar un arsenal de drogas contra el SARS-CoV-2 y sus variantes, así como contra otros virus con potencial pandémico. La experiencia acumulada en 2020, año de pandemia, será de gran apoyo. Es un trabajo arduo y urgente; mas no hay opción si queremos evitar repetir lo vivido el 2020.

La estrategia incluye diversas opciones. Diseñar (a) antivirales para bloquear la propagación de los virus o prevenir que accedan a las células (remdesivir, molnupiravir); (b) antivirales “genéricos” orientados a familias de virus; (c) inmunomoduladores que limiten las reacciones inmunopatológicas exacerbadas de defensa del cuerpo y los daños concomitantes (tocilizumab); (d) terapias para evitar los efectos deletéreos de la enfermedad sobre los diversos sistemas del organismo; (e) terapias con anticuerpos monoclonales o plasma de convalecientes para neutralizar a los virus.

Hablemos un poco de remdesivir y el molnupiravir. El desarrollo del remdesivir comenzó hace unos siete años gracias al análisis de bibliotecas de potenciales inhibidores contra virus de influenza, coronavirus, alfavirus (responsables de la Chikungunya) y flavivirus (responsables del dengue y el Zika). En 2017, la actividad contra los coronavirus del remdesivir fue demostrada en modelos animales y algunos ensayos clínicos durante las epidemias de Ébola comprobaron su seguridad en pacientes. Gracias a estos ensayos, al surgir la Covid-19, el remdesivir estaba listo para ser probado. Tal y como mencionamos anteriormente, rápidamente fue usado en humanos enfermos de Covid-19 y los primeros resultados en un ensayo controlado por placebo demostraron que el remdesivir aceleraba la recuperación de pacientes hospitalizados [8, 9]. Más sus efectos beneficiosos terminan allí; de hecho, no hay evidencias de otros efectos provechosos importantes para los pacientes; además, la droga es muy costosa, difícil de producir y exige administración intravenosa en ambientes hospitalarios. Estas condiciones no son idóneas en el contexto de una pandemia.

El molnupiravir, es un antiviral que comenzó a ser estudiado antes de la pandemia en contra de infecciones por alfavirus y flavivirus y está cercano a su aprobación para su uso; en comparación con remdesivir es un medicamento de administración oral, más fácil de sintetizar, que disminuye la duración de la infección con Covid-19 sintomático.

El remdesivir inhibe directamente la ARN polimerasa viral mientras que el molnupiravir funciona como “falso ladrillo” de construcción genética. Impide que el virus intracelular copie correctamente su genoma. En vez de insertar las bases correspondientes del ARN, la enzima polimerasa viral -engañada- incorpora derivados de esta pro-droga. Sólo la polimerasa viral, mas no la humana es “engañada”, condición que le da selectividad al compuesto en afectar a los virus, pero no a los humanos. Al no percatarse el virus del error genético incorporado, este tipo de análogos de nucleósidos resultan ventajosos en comparación con antivirales como el remdesivir que inhibe directamente a la enzima, y suelen no tener gran efectividad ni amplia actividad viral.

Atacar las zonas más conservadas de las proteínas virales es otra estrategia que se ha utilizado para diseñar medicamentos que puedan afectar a varias familias de virus. Esta filosofía contradice aquella que reza **un patógeno una droga**, pero hay quienes piensan que pudiera ser útil en condiciones de pandemia. Sin embargo, esto constituye un gran reto ya que los virus con un genoma compacto, una anatomía celular inexistente y escasas proteínas, contienen pocas dianas sobre las cuales incidir. Adicionalmente presentan una alta tasa de replicación viral acoplada a la mutabilidad inherente de los viriones. Todas estas evidencias sugieren que es muy difícil conseguir un buen inhibidor que pueda atacar a todos los tipos de coronavirus y pareciera más razonable pensar que para que esta iniciativa tenga éxito es necesario concentrarse en miembros de una misma familia o subfamilia, por ejemplo, una droga para alfa-coronavirus (causan infecciones no letales en humanos) y otra para los beta-coronavirus (grupo responsable de SARS, MERS, y COVID-19). El éxito de esta estrategia está por verse.

Hay investigadores que piensan que se deben diseñar antivirales de acción indirecta que actúen en contra de los sistemas celulares (humanos) involucrados en las vías de entrada (segunda estrategia listada arriba), transporte y replicación del virus, incluyendo los envoltorios lipídicos de los virus -también provenientes de las células humanas-. El envoltorio lipídico viral constituye un denominador común en la estructura viral (flavivirus, alfavirus, coronavirus, filovirus, retrovirus, etc.), y, por lo tanto, al menos potencialmente, podría usarse como diana para el diseño de medicamentos. En este momento no se cuenta con ningún candidato que caiga dentro de este grupo que pueda ser mencionado como potencialmente exitoso.

Una tercera estrategia que se está explorando es aquella que tiene como diana los procesos involucrados en la activación del sistema inmune. De hecho, se puede listar un ejemplo concreto de droga anti-inflamatoria como lo es el tocilizumab (anticuerpo monoclonal antagonista del receptor de IL-6). Alrededor del tocilizumab se han planteado

grandes controversias. El ensayo clínico más grande llevado a cabo hasta los momentos por la plataforma RECOVERY (*Randomized Evaluation of COVID-19 thERapy*) en el Reino Unido, sugiere que la mortalidad -por todas las causas- a los 28 días ocurrió en el 35% de los pacientes asignados a la atención habitual y en 31% de los pacientes asignados a tocilizumab. Adicionalmente, en pacientes del grupo de tocilizumab hubo una mayor probabilidad de ser dados de alta del hospital que en los pacientes del grupo de atención habitual. Una tasa de mortalidad de 31% sigue siendo inaceptablemente alta, lo cual indica la urgente necesidad de seguir buscando terapias adicionales adecuadas. Sin embargo, las evidencias recolectadas recientemente indican que el tocilizumab debería definitivamente añadirse al arsenal de drogas contra la Covid-19.

Otra estrategia que se está explorando es aquella que incluye el diseño de esteroides sistémicos, o esteroides inhalados tipo budesonida. Evidencias recientes sugieren que estos esteroides inhalados tipo budesonida podrían ser beneficiosos en pacientes con Covid-19 si su administración es temprana, reduciendo la probabilidad de necesitar atención médica urgente y disminuyendo el tiempo de recuperación después de Covid-19. Debido al grupo reducido de pacientes incluidos en este estudio son necesarios más ensayos para confirmar este resultado.

Por otra parte, la efectividad de anticuerpos sintéticos o plasma convaleciente como formas de terapia también se encuentran en la palestra en cuanto a su eficacia y seguridad para tratar la Covid-19. Los anticuerpos monoclonales sintéticos contra el virus han demostrado ser efectivos y seguros si se administran tempranamente. Entre ellos se encuentran el bamlanivimab, el coctel bamlanivimab/etesivimab, y REGN-COV2 (coctel de casirivimab/imdevimab). Desafortunadamente pueden producir un efecto paradójico al ser administrados después que el paciente produce sus propios anticuerpos (aproximadamente al día 10 del inicio de los síntomas).

Por último, hay estudios observacionales retrospectivos realizados en 2020 que sugieren que en pacientes hospitalizados con Covid-19 grave, la transfusión de plasma con niveles más altos de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 ha estado asociada a un menor riesgo de muerte que la transfusión de plasma con niveles más bajos de anticuerpos. Diversos ensayos aleatorizados no han confirmado estos hallazgos y la ausencia de eficacia del plasma de convalecientes parece aún más contundente a raíz de un ensayo iniciado por el grupo de la plataforma de RECOVERY. Lamentablemente este ensayo debió ser detenido prematuramente, a raíz de las recomendaciones de un comité de seguimiento de datos, independiente, que no detectó diferencias significativas en mortalidad entre los grupos de pacientes asignados a cada tratamiento luego de 28 días.

Explotar los procesos moleculares de células y sistemas de los humanos puede acarrear mayor frecuencia de efectos secundarios indeseables, incluso cuando hablamos de enfermedades infecciosas, con tratamientos generalmente cortos, aunque algunas enfermedades de este tipo -como la tuberculosis- requieren tratamientos de varios meses según el tipo de tuberculosis que tenga el paciente. Por otra parte, no debemos olvidar que los antimicrobianos tienden a ser tóxicos. Lo que parece indiscutible es que para enfrentar la Covid-19 la terapia un compuesto único no es la mejor opción. Lo ideal pareciera ser utilizar una combinación de drogas orientadas a atacar los virus y otras al hospedador; estas últimas en la búsqueda de la restauración del balance fisiológico del paciente a nivel cardiovascular, respiratorio y especialmente inmunológico.

Es además fundamental que cualquier candidato a ser utilizado frente a una eventual epidemia o pandemia debe estar listo, probado en animales, y haber pasado por pruebas con voluntarios humanos; así, estará a nuestra disposición para la próxima emergencia, y listo para ser aprobado y distribuido en las etapas iniciales de la emergencia, mientras otro tipo de medicamento más complejo, como las vacunas o los tratamientos con anticuerpos, aún no estén disponibles.

Como ejemplo, la empresa farmacéutica Pfizer en California, tiene en stock una molécula (PF-07304814), perteneciente al primer grupo mencionado anteriormente, que inhibe una proteína integral para la replicación del coronavirus, la proteasa principal (M), que corta largas cadenas de proteínas virales en sus partes funcionales. Este candidato está listo desde el punto de vista farmacológico desde la epidemia del SARS. Al desaparecer los últimos casos de SARS en 2004, Pfizer, y otras empresas, archivaron sus datos y los compuestos en los cuales trabajaban. En ese momento no había un mercado futuro -seguro- para la terapia.

Por supuesto que es difícil convencer a una empresa de que fabrique un medicamento contra algo que no existe. Por ello no fue posible optimizar completamente este candidato para uso clínico, y menos realizar pruebas en animales o personas. Cuando apareció el SARS-CoV-2, los análisis genómicos revelaron la similitud de ambas proteínas M del SARS-CoV y del SARS-CoV-2. Para ese momento aún faltaban detalles por ajustar en el medicamento de Pfizer ya mencionado; los mismos han sido resueltos en estos meses de pandemia. Sin embargo, cuando la droga estuvo lista para realizar pruebas en humanos enfermos con Covid-19, la primera ola de la pandemia había pasado y teníamos casi un millón de personas fallecidas.

Este medicamento, de administración por vía intravenosa ingresó a ensayos clínicos en septiembre 2020. Como resultado, hoy en día Pfizer tiene un Inhibidor M que está a nivel de ensayos clínicos. Por otra parte, Pfizer inició ensayos con un candidato oral diferente, PF-07321332, hace pocas semanas.

La pandemia ha constituido «una llamada de atención» y las empresas han reaccionado adecuadamente. Por ejemplo, instituciones como Roche se han comprometido a no dejarse sorprender la próxima vez; es sólo cuestión de tiempo antes de que surja un próximo episodio con un nuevo virus. De hecho, líderes de la Alianza de Investigación y Desarrollo contra la COVID-19 (*COVID R&D Alliance* por sus siglas en inglés), una coalición de más de 20 empresas creadas para abordar la situación con el SARS-CoV-2, está adelantando un proyecto orientado al

diseño de antivirales de amplio espectro contra coronavirus y virus de la influenza. El objetivo, diseñar unos 25 candidatos a antivirales y llevarlos hasta fases iniciales de estudios en humanos; adicionalmente tener lista la infraestructura necesaria para llevar a cabo los ensayos clínicos, a fin de realizar las pruebas requeridas cuando ocurran los próximos brotes de epidemias mortales causadas por virus. Una iniciativa similar ha surgido en Estados Unidos (EEUU); un consorcio en conjunción con el Instituto Nacional de Salud (*NIH* por sus siglas en inglés), inicialmente contra el coronavirus, potencialmente extensible a otras familias virales. Los recursos para estas iniciativas provienen de los proyectos *Corona Accelerated* en Europa, y *Development Initiative* en EEUU; en conjunto esperan recaudar unos \$ 500 a \$ 600 millones con aportes de gobiernos, patrocinadores de la industria y fundaciones para desarrollar antivirales de amplio espectro.

Por otra parte, grandes empresas farmacéuticas, Novartis entre ellas, está optimizando un inhibidor en contra de la enzima M. Novartis espera entrar a pruebas clínicas en humanos en menos de un año y se compromete a avanzar este programa incluso si la Covid-19 se controla. En conclusión, en los actuales momentos hay gran cantidad de energía e inversión volcada a estos proyectos dada la urgencia del SARS-CoV-2; es de esperar que la energía se mantenga luego de que pueda controlarse la pandemia.

Hay otra forma de avanzar en la búsqueda de medicamentos contra el SARS-CoV-2, la reutilización de compuestos. En teoría este enfoque debería permitir una traducción rápida de compuestos hacia ensayos clínicos pertinentes. Este camino, con múltiples aportes de drogas, permitiría enfocarse en una lista de entidades cuya farmacodinamia, farmacocinética y toxicidad se conocen y que, debido a ello, si la eficacia de los mismos se comprueba, podrían ampliar rápidamente el arsenal de agentes anti-SARS-CoV-2. Los avances en este sentido han sido escasos, pero debemos seguir intentando; como ejemplo existen medicamentos contra otras enfermedades cuya efectividad ha sido descartada en ensayos clínicos e incluyen lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina, ivermectina, y azitromicina. De ellas conversamos en publicaciones anteriores.

Debido a lo retador del panorama y a lo delicado de la enfermedad que nos ocupa la investigación también ha incluido tecnologías muy actuales con un inmenso potencial intrínseco para acelerar el desarrollo de fármacos (novedosos y reutilizados) potencialmente útiles en el caso de la Covid-19. Tres de ellas muy en boga son el uso de los organoides, los chips de órganos (organ-in-chip), y la inteligencia artificial. Continuaremos en una próxima entrega.

Alicia Ponte-Sucre

Sobre la autora:

Alicia Ponte-Sucre es profesora titular e investigadora, coordinadora del Laboratorio de Fisiología Molecular de la Cátedra de Fisiología del Instituto de Medicina Experimental (IME), perteneciente a la Escuela de Medicina Luis Razetti de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (UCV), e investigadora visitante en la Universidad de Würzburg, Alemania (en alemán, Julius-Maximilians-Universität Würzburg). Es Miembro Correspondiente de la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales (ACFIMAN). Ex-presidenta y Coordinadora del Consejo Consultivo de la Asociación Cultural Humboldt. Miembro fundador y vicepresidenta de la Junta Directiva de la Fundación Universitaria Fundadiagnóstica y está incluida en: The World Who's Who of Women, 1996, 1999; International Directory of Distinguished Leadership, 1997; Woman of the Year 1997, 2000, 2008; Outstanding People of the 20th Century, 1998; International Who's Who of Professional and Business Women, 2001, 2003; Top 100 Educators, 2008, Who's Who in Science and Engineering, 2011.

Facebook

Twitter