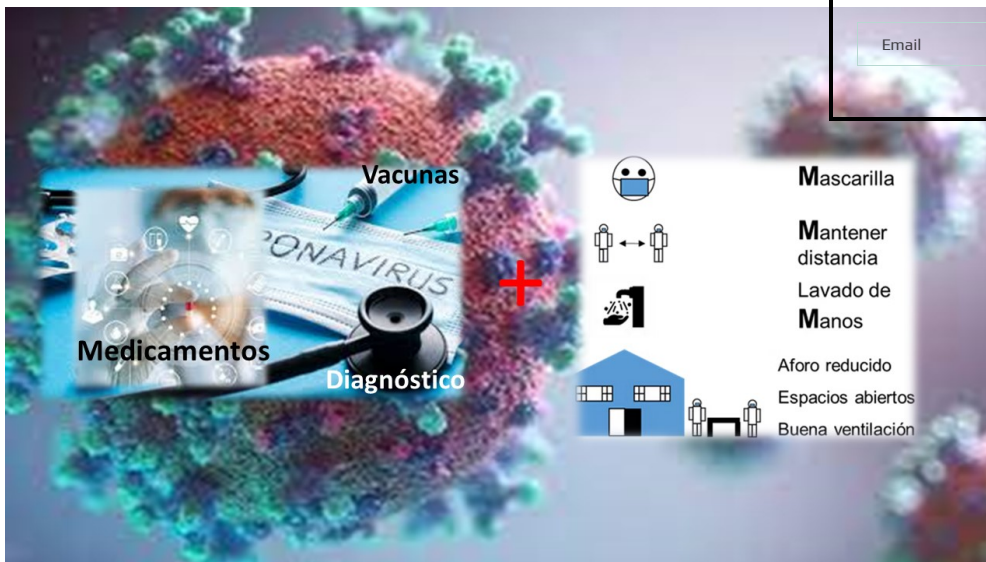


(x)

Suscríbete y recibe lo nuevo que tenemos para ti

Email

Suscríbete



COVID-19: Abordaje farmacológico a agosto 2022

Publicado por: Mirador Salud Fecha: 16 agosto, 2022 En: Con Lupa Sin Comentarios

En una publicación anterior señalaba que la historia de la pandemia ha demostrado que la humanidad está lejos de ser indefensa. Y refería que las epidemias ya no pueden considerarse como fuerzas incontrolables de la naturaleza y el mejor ejemplo de ello es cómo el trabajo de los científicos ha demostrado que son un desafío manejable. Más adelante añadía que Nunca la ciencia y los científicos habían estado mejor preparados para afrontar este tipo de situaciones. Esa era nuestra impresión incluso en julio de 2020. Con el correr de los meses y años, sin embargo, es necesario llamar la atención sobre elementos que vistos en retrospectiva quizás han podido abordarse de otra forma. Por ejemplo, no hay duda de que la comprensión desde la ciencia debe ser fundamental para intentar contener una pandemia, pero adoptar la ciencia como imperativo categórico exagera su rol en los matices morales y políticos de la toma de decisiones, y promueve que esos tomadores de decisiones evadan la responsabilidad de aquellas que son difíciles. Hablaremos brevemente de ello al final del artículo.

Pero es cierto que hoy, a agosto de 2022 confirmamos, que a pesar de que la pandemia de covid-19 continúa, la ciencia prosigue en su incansable labor en la búsqueda de tratamientos efectivos y específicos en contra de este virus.

Las vacunas llegaron velozmente y han permitido salvar muchas vidas y descongestionar los hospitales. El arribo de medicamentos eficaces (a finales de 2021) constituye a su vez una maravillosa esperanza; pero la carrera sigue siendo muy comprometida. Por ello los investigadores quieren preservar el testigo en sus manos, en la búsqueda de mejores soluciones. Anhelan transformar su esfuerzo en beneficio tangible para los pacientes.

Hagamos un poquito de historia. En 2002, durante la pandemia del SARS (SAR-CoV-1), Robert Webster, virólogo y profesor del St Jude Children's Research, fue muy claro y enfatizó la urgente necesidad de prepararnos "para la próxima vez". El Prof. Webster invitaba a la comunidad científica a desarrollar un arsenal de drogas para atacar a un amplio espectro de patógenos virales. Su visión era clara acerca del futuro que nos esperaba. Empero, al controlar la enfermedad del SARS en aquel momento, y debido a lo arduo y costoso de trabajar en esta área del conocimiento, en la búsqueda de nuevos antivirales, el interés general por el desarrollo de nuevos medicamentos y compuestos decayó abruptamente.

El resurgimiento de la epidemia de Ebola en 2014 despertó de nuevo el interés por desarrollar medicamentos antivirales específicamente contra ese agente patógeno. De allí obtuvimos el remdesivir -lamentablemente llegó a los estantes de las empresas farmacéuticas cuando ya la crisis del ébola había pasado.

En 2019 surgió este pandemónium que se hizo público a comienzos de 2020, la pandemia por covid-19 causada por SARS-CoV-2. La alacena de candidatas a medicamentos estaba prácticamente vacía. Reitero, sólo el remdesivir estaba en las alacenas de las empresas farmacéuticas.

Este medicamento antiviral de acción directa había sido desarrollado en contra de hepatitis C y posteriormente había demostrado in vitro tener una buena actividad en contra del virus del Ebola. Estudios in vitro demostraron su actividad antiviral contra el SARS-CoV-2; un primer paciente fue tratado con éxito con el medicamento en los EE. UU. Luego se iniciaron ensayos para el tratamiento de covid-19 con remdesivir. algunos con más éxito que otros.



Finalmente, el 1 de mayo de 2020, la Administración de Alimentos y Medicamentos otorgó la autorización de uso de emergencia a remdesivir (GS-5734) como medicamento en investigación para el tratamiento de covid-19.

Hace muy pocos días la OMS planteó lo siguiente: Los brotes de enfermedades transmitidas de animales a humanos -en África- aumentó más del 60 % en la última década. Esta es una señal preocupante de que el planeta podría enfrentar un aumento de enfermedades transmitidas por animales como la viruela del mono, el Ebola y el coronavirus, en el futuro -y el presente-. Comparado con la década 2002-2012, el aumento de enfermedades animales que superaron la barrera de las especies entre 2012 y 2022 fue de un 63 %. Este incremento fue especialmente importante entre 2019 y 2020 cuando las enfermedades originadas en animales que saltaron a humanos representaron la mitad de todos los eventos importantes de salud pública en África durante ese lapso. Enfermedades como el Ébola y otras fiebres hemorrágicas fueron responsables del 70% de esos brotes, además de enfermedades como la viruela del simio, el dengue, el ántrax y la peste, sin dejar de mencionar al MERS y el virus de Marburgo. En otras áreas del mundo, incluyendo Asia y América Latina surgieron también enfermedades virales como Zika y Chicungunya entre otros, tal y como comentamos en publicaciones anteriores.

Mi interés hoy es comentarles el status actual de la alacena de medicamentos contra el covid-19, desarrollados o rescatados en la lucha en contra de esta enfermedad.

Comienzo por uno del cual nos olvidamos con gran frecuencia, el oxígeno. El oxígeno es un medicamento esencial para el tratamiento de pacientes con covid-19. ¿Y por qué? Al SARS-CoV-2 atacar los pulmones, puede causar neumonía e hipoxemia (falta de oxígeno en la sangre) y eventualmente complicaciones inesperadas y complejas. Es decir, para las personas hospitalizadas con covid-19, la oxigenoterapia es esencial. Y pensaríamos que ese es un medicamento fácil de conseguir. Pero la realidad es otra, por ejemplo, países de ingresos bajos y medios enfrentan obstáculos para llevar oxígeno a los pacientes porque es costoso, el equipo no está diseñado para su uso en entornos de bajos recursos y los países carecen de la infraestructura necesaria para disponer de ellos en cada rincón donde sea requerido, me refiero a redes eléctricas y de transporte.

En julio de 2020, mayo de 2021 y febrero de 2022 publicamos una serie de trabajos en Mirador Salud en los cuales fuimos acompañando a los investigadores y empresas farmacéuticas para resumir el status terapéutico mundial en contra de covid-19. Los invito a revisarlos y que detallen como la investigación científica en esta área del conocimiento ha sido intensa y extensa, no libre de contradicciones y situaciones engorrosas, pero siempre con un norte muy bien definido, la obtención de una terapia eficaz en contra de la covid-19. Son innumerables los artículos científicos y los ensayos clínicos que se han concretado y se continúan realizando para identificar medicamentos que puedan llegar hasta el paciente y constituyan terapias eficaces en contra de esta enfermedad. Mencionarlos todos sería muy engorroso.

Mi objetivo en esta oportunidad es compartir con ustedes el estado del arte a julio de 2022, con la esperanza de seguir en esta ruta por conseguir el(los) mejor(es) medicamento(s) en contra en esta enfermedad que nos aqueja.

Por ello quiero referirme brevemente a tres medicamentos que vieron la luz y fueron aceptados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) para su uso en emergencia contra esta enfermedad, hace escasamente unos 7 meses, Bebtelovimab de la empresa Lilly, Molnupiravir, de la empresa Merck y Paxlovid (nirmatrelvir) de la empresa Pfizer.

Bebtelovimab® es un anticuerpo monoclonal para el tratamiento de covid-19 que afortunadamente retiene actividad contra la variante más difundida en los actuales momentos, la ómicron. Fue autorizado como medicamento de emergencia por la FDA para el tratamiento de covid-19 de leve a moderado en adultos y pacientes pediátricos (de 12 años de edad o mayores que pesen al menos 40 kilogramos) con una prueba de covid-19 positiva, y que estén en alto riesgo de progresión a covid-19 grave, incluyendo hospitalización o muerte, y para quienes las opciones alternativas de tratamiento de covid-19 aprobadas o autorizadas por la FDA no sean accesibles o clínicamente apropiadas. Sin embargo, el Bebtelovimab no está autorizado para pacientes hospitalizados que requieran oxigenoterapia ya que su uso en estos pacientes no ha sido estudiado y experiencias previas indican que los anticuerpos monoclonales pueden asociarse a peores resultados clínicos cuando se administran a pacientes hospitalizados con covid-19 que requieren oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica.

El Bebtelovimab actúa uniéndose a la proteína pico del virus causante de la unión de covid-19 a la célula, de forma similar a otros anticuerpos monoclonales previamente autorizados para el tratamiento de pacientes de alto riesgo, con covid-19 de leve a moderado. La hoja de ruta de la FDA habla extensamente de los efectos secundarios que este medicamento puede causar. Los invito a revisarlos con detalle en el portal de la FDA. Es importante resaltar que su costo lo coloca fuera del alcance de la mayoría de las personas que viven en países en desarrollo, quienes también tienen un porcentaje de vacunación menor que los países desarrollados.

En segundo término, quiero referirme brevemente a los compuestos **Molnupiravir**® y **Paxlovid**®, también reseñados en entregas anteriores. Ambos medicamentos fueron aprobados en diciembre de 2021 por la FDA para su uso como emergencia.

Ambos antivirales son de amplio espectro y a pesar de tener mecanismos de acción que difieren, tienen un elemento común, atacar la molécula de ARN viral y evitar la replicación del virus, ya que cuando el SARS-CoV-2 ingresa a una célula, necesita duplicar su genoma de ARN para formar nuevas partículas virales.

Suscríbete y recibe lo nuevo que tenemos para ti

Suscríbete

El molnupiravir se administra sólo. Hemos mencionado en entregas anteriores su mecanismo de acción que causa mutaciones letales para el virus. Es un medicamento de administración oral, relativamente fácil de sintetizar, que disminuye la duración de la infección con covid-19 sintomático. Como las mutaciones ocurren al azar, la probabilidad de desarrollo de resistencia al molnupiravir parece ser mínima. La vigilancia farmacológica es importante ya que los problemas de seguridad estriban en la probabilidad de que este compuesto con potencial mutagénico pueda incorporarse al ADN humano y afectarlo.

Suscríbete y recibe lo nuevo que tenemos para ti

Por su parte el Paxlovid contiene nirmatrelvir, un inhibidor de la proteasa viral similar a medicamentos usados para tratar el VIH, hepatitis C y otras enfermedades virales. Los inhibidores de proteasa bloquean una enzima (Proteasa 3C) que el virus necesita para multiplicarse e infectar a su hospedero. El nirmatrelvir, a diferencia del molnupiravir, se administra junto con ritonavir, utilizado habitualmente para tratar el VIH. Este compuesto ayuda a que el nirmatrelvir se mantenga durante un mayor periodo de tiempo en el organismo al impedir que las enzimas hepáticas metabolizan el antiviral antes de que tenga la oportunidad de desactivar el coronavirus.

La meta lectura que esto nos otorga es que la vigilancia farmacológica es fundamental para determinar la relación riesgo/beneficio ya que el ritonavir puede afectar el metabolismo de otros medicamentos (algunos usados comúnmente para tratar afecciones cardíacas, suprimir el sistema inmunológico y reducir el dolor) y conducir a situaciones adversas relativas a las comorbilidades que los pacientes pueden presentar. Lo que está claro es que datos clínicos recientes, confirman que esta combinación disminuye en un 89 % la probabilidad de progresión de la enfermedad a covid-19 grave, aunque se reitera que no está recomendado para pacientes con covid-19 NO SEVERO, con bajo riesgo de hospitalización.

Pero, y siempre hay un pero. A julio y agosto de 2022 ya se han identificado problemas importantes asociados a la administración del Paxlovid y que brevemente se pueden resumir de la siguiente forma:

La fabricación de nirmatrelvir presenta un cuello de botella en la producción de los insumos para la fabricación del medicamento. Esto ha significado que -relativamente- pocos pacientes han sido tratados a pesar de que los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) han informado recientemente que ha habido un aumento del número de dosis aplicadas. Este hecho incrementa la presión selectiva ejercida sobre el virus y favorece mutaciones que garanticen la supervivencia del mismo en presencia de la droga, especialmente porque cada persona infectada produce billones de copias del virus, es decir, infinitas oportunidades para probar mutaciones.

Las mutaciones detectadas hasta ahora no parecen interferir con la efectividad de nirmatrelvir, que eficazmente detiene la actividad de la proteasa en múltiples variantes de SARS-CoV-2, i.e., la Alpha, Beta, Delta, Gamma, Lambda y Omicron y la cepa original. Sin embargo, el SARS-CoV-2 cultivado en laboratorio aumenta rápidamente su capacidad de sobrevivir en presencia de nirmatrelvir, situación que, aunque no ha sido evidenciado hasta hora, podría ocurrir si una persona infectada no toma todo el régimen del fármaco o un paciente inmunocomprometido tiene problemas para eliminar el virus. De las 66 mutaciones que se han registrado en el laboratorio las más usuales ocurren en las posiciones 50, 166 y 167, en la cadena de aminoácidos que forman la proteasa M; estas mutaciones reducen entre 20 y 80 veces la susceptibilidad del virus al nirmatrelvir. Algunas de estas mutaciones se han descrito en personas infectadas con coronavirus, según datos de bioinformática de la Universidad de California, Riverside con un catálogo denominado Iniciativa Internacional para Compartir Datos Genómicos del Virus de la Gripe y del SARS -CoV-2 (GISAID por sus siglas en inglés) de más de 10 millones de genomas de SARS-CoV-2, secuenciados a partir de virus aislados de individuos infectados. Reiteradamente aparecen las posiciones 166 y 167 en esos genomas indicando que la enzima tiene cierta flexibilidad en estas posiciones que podrían ayudar al virus a evitar el fármaco.

Adicionalmente, y a raíz de la noticia de que el presidente de Estados Unidos lo está tomando para combatir el covid-19, han salido a relucir evidencias de que algunos pacientes presentan recaídas de la sintomatología a pocos días de dejar de tomar el medicamento, incluso se le denomina en inglés "Paxlovid rebound".

En conclusión, pareciera que es solo cuestión de tiempo antes de que veamos surgir resistencia en contra de este medicamento. Frente a esa realidad, tenemos que intuir que la terapia combinada es la herramienta que definitivamente podría ayudar a prevenir la selección de virus con características que promoverían el surgimiento de la quimio-resistencia. La terapia combinada ha sido ciertamente eficaz en el tratamiento de virus como VIH y hepatitis C.

Y cuáles son las opciones que en los momentos actuales podrían servir para lograr esta terapia combinada. Hasta el momento parece haber dos que además cuentan con la aprobación para su uso de emergencia por la FDA. Uno es el **remdesivir**, que ya referimos y que interfiere con la capacidad del virus para copiar su genoma, está autorizado para pacientes hospitalizados y debe administrarse por vía intravenosa. El otro incluye la combinación de **molnupiravir** y **nirmatrelvir**, la cual parece ser más eficaz para combatir infecciones por SARS-CoV-2 que cualquier antiviral administrado solo. Lamentablemente esta opción hasta los momentos solo ha sido probada en ratones.

Mientras tanto, las compañías farmacéuticas están compitiendo para completar ensayos clínicos sobre antivirales adicionales contra el SARS-CoV-2, algunos dirigidos a Mpro, no disponibles todavía. Y numerosos investigadores, incluidos representantes de la iniciativa sin fines de lucro para el diseño de drogas en contra de enfermedades desatendidas (DNDI por sus siglas en inglés) han referido por ejemplo que Pfizer no ha facilitado la disponibilidad de Paxlovid para ensayos de terapias combinadas. La compañía refiere que planifica hacer esos estudios ella

misma, aunque algunos investigadores se muestran escépticos. Esto sugiere que hasta que haya más medicamentos antivirales disponibles, Paxlovid será el único, algo que genera temores de que tarde o temprano perderá fuerza.

La pregunta que nos hacemos entonces es hacia dónde dirigir la mirada terapéutica en el caso de covid-19, la enfermedad viral de mayor impacto del siglo XXI y que aflige millones de personas a nivel mundial. Esta, más que una enfermedad es un síndrome; ataca múltiples órganos, sistemas funcionales y mecanismos de defensa, y los doblega. Esto implica que el abordaje para ser exitoso requiere un enfoque integral en cuanto a la fisiología del paciente y su perturbación a niveles de integración (célula, órgano, sistema), traducida en una patología confusa y desconcertante. Parece ineludible que para enfrentar este reto es fundamental el desarrollo de terapias combinadas, con medicamentos disímiles, no sólo del grupo de los antivirales, sino que busquen restaurar el balance fisiológico del paciente a nivel cardiovascular, respiratorio y especialmente inmunológico.

Una realidad que nos arropa es la urgente necesidad de abordar a los pacientes con terapias preferiblemente orales y antes de llegar a la necesidad de hospitalización. Y en este punto enfatizamos algo contundente, que los pacientes que tienen pocas probabilidades de desarrollar covid-19 grave no tienen medicamentos aprobados para aliviar su enfermedad. Dichos medicamentos son fundamentales de desarrollar para llenar un vacío importante como afirma Oriol Mitjà del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Barcelona, España. De hecho, los pacientes con riesgo moderado, que no califican para los tratamientos existentes temen por su futuro. Y la ciencia debe mirar hacia ese lugar. El desarrollo de medicamentos y tratamientos para ese tipo de pacientes minimizaría el tiempo en el cual la persona está enferma y las consecuencias posteriores en cuanto al trabajo y la vida familiar. Atender las necesidades de este tipo de paciente podría además limitar la propagación de la enfermedad al minimizar las oportunidades para que el virus mute al sanar más rápidamente a los enfermos "leves". Finalmente, atender a pacientes con enfermedad leve, especialmente en zonas de bajos recursos y con porcentajes de vacunación bajos, representaría una ventaja puesto que usualmente los medicamentos no requieren de cadenas de frío tan estrictas como las de las vacunas.

Y todo este reto ocurre en un entorno lleno de desafíos para desarrollar terapias contra covid-19 como son: (1) Escasez de primates no humanos para la investigación, con costos asociados al cuidado de los animales que son muy altos. (2) A los planificadores de ensayos clínicos no les faltan participantes, pero realizar un ensayo en pandemia debe tomar en cuenta cosas como variantes virales emergentes que pueden cambiar el espectro de síntomas, la gravedad de la enfermedad y la población más afectada. (3) Las variantes pueden hacer que las terapias covid-19, particularmente algunas de anticuerpos monoclonales — obsoletas. En el centro de este caos, es difícil saber cuál de las muchas terapias en los ensayos actuales será exitoso.

Una reflexión adicional que nos hacemos es ¿Cómo lograr que los tratamientos covid-19 sean accesibles a todos?, pacientes delicados, pacientes con enfermedad leve, e independientemente de donde vivan. covid-19 está presente en todos los rincones del mundo y seguirá su marcha de no ser controlado en todas partes. Detener la pandemia, volver a la "normalidad" y retomar una economía en marcha, requiere tratamientos y vacunas al alcance de todos en todo el mundo. Parece que para que esto suceda una conjunción de elementos debe ocurrir en diversos ámbitos.

Por ejemplo, los gobiernos, los científicos, la industria y los sistemas de filantropía deben aunar recursos y asumir el riesgo relativo a la investigación, fabricación y distribución de los medicamentos para garantizar el acceso del tratamiento a todos (Africa-Pfizer-Paxlovid). En este sentido, existen barreras para trabajar en la búsqueda de medicamentos para la enfermedad (covid-19) leve. Un ejemplo de ello son las directrices, publicadas por organizaciones como la OMS, que se centran en la enfermedad grave. Si las pautas no alientan a los médicos a recetar medicamentos para la dolencia leve, es improbable que la investigación de fármacos orientados en esta dirección se realice.

Por otra parte, los ensayos clínicos deben llevarse a cabo en todo el mundo, para asegurar que los tratamientos funcionen para todos. Los gobiernos deben trabajar juntos para garantizar que los tratamientos se fabriquen en el mayor número posible de países y distribuirse a todos quienes los necesiten (Molnupiravir-Merck-Gobiernos Asiáticos). Para que esto ocurra la colaboración es fundamental para garantizar acceso mundial a vacunas y tratamientos (ONU).

Lecciones claras que flotan en el ambiente son: (1) Los fondos para investigación en salud y en salud pública (usualmente muy escasos) son fundamentales, incluso en épocas de no pandemia. (2) Confundir la denominada adquisición de conocimiento con cómo comportarse de forma institucional frente a una crisis como esta es riesgoso y excluye valores que no necesariamente son únicamente los de la ciencia.

A lo largo de la pandemia hemos visto de forma reiterada un comportamiento que no ha tomado en cuenta lo mencionado y que se ha traducido en una visión muy sesgada del reto a enfrentar, especialmente al comienzo de la pandemia, acerca del abordaje de la misma sin tener en cuenta la opinión de investigadores de otras áreas que no fueran las áreas duras de la ciencia.

Por ejemplo, fue difícil incluir la incertidumbre como parte de las piezas de juego. Un ejemplo de ello es lo que ocurrió en algunas latitudes en relación a la necesidad desde temprano del uso de las mascarillas y las medidas de prevención para atajar la pandemia. O lo difícil que resultó la admisión por parte de la OMS de la transmisión vía aerosol del virus.

Suscríbete y recibe lo nuevo que tenemos para ti

Suscríbete

Por ello enfatizo algo ya antes mencionado, que los avances farmacológicos no pueden sustituir a las medidas de control epidemiológico imprescindibles para lograr el control de la pandemia. En entregas anteriores mencionamos países que han mantenido a raya el impacto de la epidemia y han sido exitosos en cuanto al control de casos y fallecidos, incluso antes de que aparecieran las vacunas, los antivirales, y los anti-inflamatorios probados en ensayos clínicos. Su secreto, tal y como menciona claramente el segundo informe de la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales (ACFIMN): "Los países que lograron reducir el impacto de la epidemia con mayor éxito, lo alcanzaron maximizando la cobertura de las pruebas RT-PCR. Nueva Zelandia e Islandia son ejemplos claros de ello. Estas pruebas diagnósticas permiten estimar a tiempo real, el curso de la epidemia y, por tanto, tomar decisiones informadas sobre cómo reducir su impacto en la población."

Suscríbete y recibe lo nuevo que tenemos para ti

Suscríbete

Agrego además que es fundamental empoderar la responsabilidad individual que cada quien tiene en el contexto de la pandemia como aporte personal a la posibilidad real de pasar la página e intentar regresar a una vida cercana a lo que conocimos como normalidad. Esta tarea debe darse en la comunidad, no en las salas de hospitalización, cada uno de nosotros tiene el compromiso de consolidar la memoria compartida de preservar lo vivido para el futuro cercano y lejano. Asegurar la memoria de la covid-19 es lo mínimo que le debemos a los fallecidos, al personal de salud, a nuestros vecinos, y en general a cada habitante de esta aldea global, pero en especial a los niños, herederos de nuestro futuro.

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 Ex-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

