



VENCER AL CORONAVIRUS...

EN LA BÚSQUEDA DE TRATAMIENTOS.

*Y dijo Dios: Hagamos al hombre a nuestra imagen, conforme a nuestra semejanza; y ejerza dominio sobre los peces del mar, sobre las aves del cielo, sobre los ganados, sobre toda la tierra, y sobre todo reptil que se arrastra sobre la tierra. **Gen 1: 26***

“La mayor amenaza concreta al dominio permanente del hombre en el planeta es un virus”.
Joshua Lederberg (1925-2008). Premio Nobel de Medicina (1958).

La pandemia del coronavirus (SARS-CoV-2) que nos ha sorprendido a finales de diciembre del 2019, cuyos primeros casos surgen en una provincia de China (Wuhan), no llamaron la atención a una humanidad, a pesar de estar acostumbrada a ver películas de ficción sobre pandemias, contagios, terror colectivo. Sería por la fecha, cuando gran parte de la sociedad estaba concentrada en el consumismo de las fiestas navideñas. Sin embargo, íbamos a ser testigos de la mayor pandemia del siglo XXI, declarada dos meses después por la OMS, esta vez causado por un virus desconocido en todos sus aspectos.

El SARS-CoV-2 entraba en escena, un virus que va a crear grandes cambios en la dinámica mundial. Pero debemos iniciar con una pregunta pertinente ¿qué es un virus?. La frase del inmunólogo **Peter Medawar** (1915-1987) puede ilustrar muy bien el concepto: Un virus es *una muestra de malas noticias envuelta en proteína*. Constituyen la forma más simple de materia organizada capaz de *pensar* en el único objetivo de replicarse sin fin. Son, sin embargo, la mayor amenaza para la humanidad, con una rapidísima capacidad para mutar, adaptarse a los cambios y permanecer dormidos esperando tiempos mejores. Regresan cíclicamente con el único afán de reproducirse, incluso aniquilando a su hospedador. Esta vez, nos tocó el SARS-CoV-2 (**figura 1**).

Para descubrir el tratamiento contra COVID19, hay que conocer y comprender como mata el virus, algo que aún está en sus etapas iniciales de investigación. Esta incertidumbre es el principal obstáculo de la capacidad de los médicos e investigadores para elegir el o los tratamientos adecuados. Lo que es seguro es que no puede ser un nuevo medicamento porque eso llevaría mucho más tiempo ponerlo a punto.

Hay varias pistas: el virus que ha sido secuenciado en China, Francia, Inglaterra y los Estados

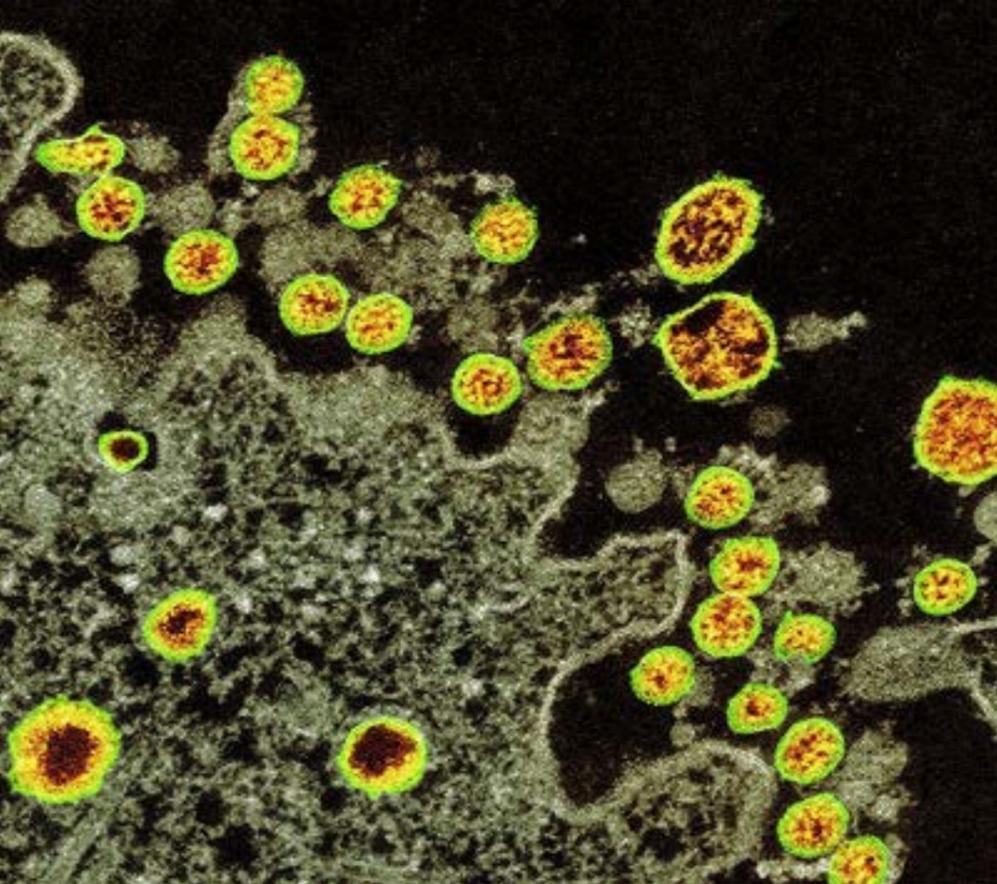


Figura 1. Células humanas rodeadas de virus. Esta imagen microscópica coloreada muestra el virus SARS-CoV-2 (en amarillo) invadiendo tejido celular humano. El virus fue aislado de una muestra de un paciente estadounidense infectado a finales de febrero. Uno de los debates más interesantes sobre los virus es si se trata o no de seres vivos. Podría decirse que no están vivos, porque no pueden reproducirse por sí mismos, pero tampoco están muertos, pues son capaces de entrar en nuestras células y replicarse. Su evolución viene de lejos, pues se remonta a hace unos 3.500 millones de años, cuando empezaron a prosperar las primeras formas de vida, el debate sobre su naturaleza está todavía vivo entre la comunidad científica. Foto: Niaid/Planet Pix via Zuma Press/ Cordon Press.

Unidos, y las pistas para el tratamiento es utilizar tratamientos antivirales como el Interferón, que actúa de manera no específica contra los virus. Otra pista son los medicamentos utilizados contra el VIH, los anti retrovirales. Y un tercer tratamiento, aumentando la capacidad del sistema inmunitario para destruir al virus, entre otros (figura 2).

Esteroides. ¿Peor el remedio que la enfermedad?

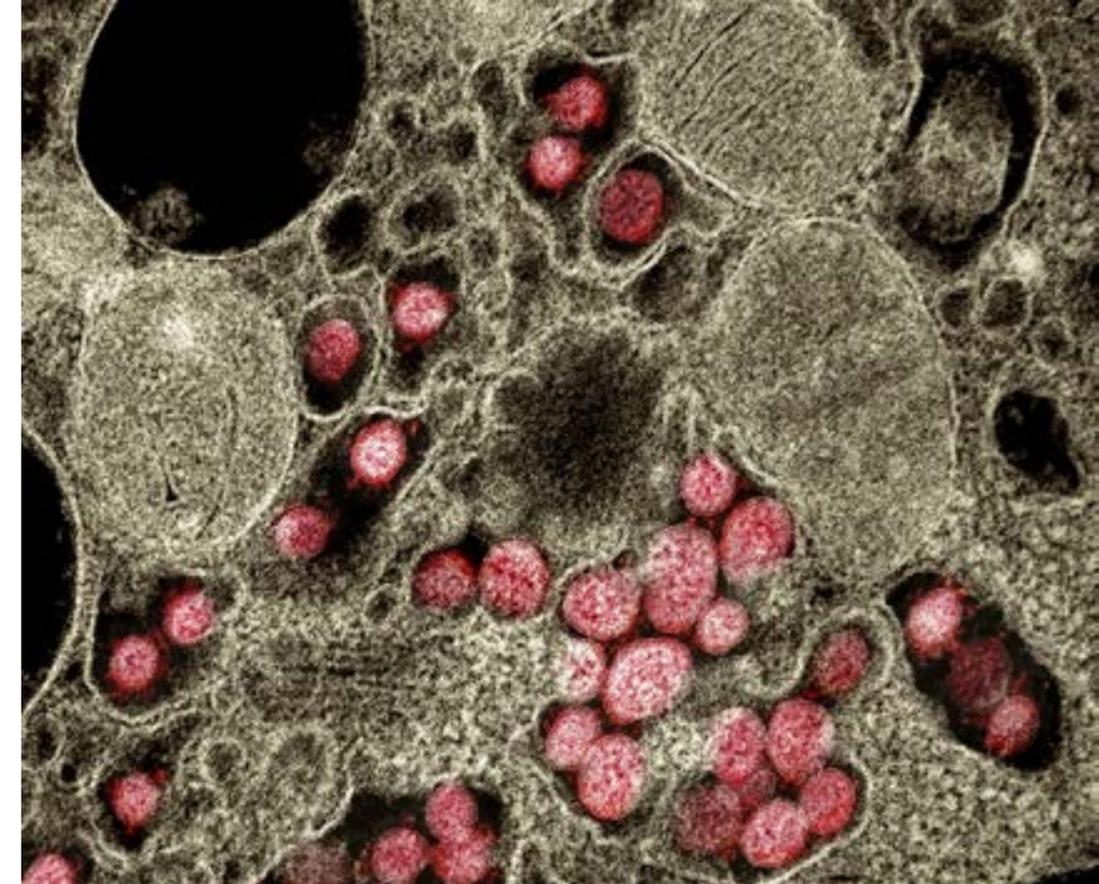
El centro de la incertidumbre es sobre si es el virus en sí, o la respuesta del sistema inmunológico de una persona, lo que finalmente abruma los órganos de un paciente, lo cual dificulta que los médicos determinen la mejor manera de tratar a los pacientes que están gravemente enfermos con el coronavirus.

Algunos de los primeros análisis de pacientes con coronavirus en China sugirieron que podría no ser solo el virus que devasta los pulmones y mata; más bien, una respuesta inmune hiperactiva tam-



Figura 2: Un investigador del Instituto Pasteur (París) trabajando en muestras en su laboratorio para detectar drogas que puedan ser utilizadas en tratamientos contra el covid-19. REUTERS/Thomas Peter.

Figura 3: El pulmón, un órgano vulnerable al coronavirus. Un grupo de coronavirus (coloreados en esta imagen en color rosado) ataca el tejido celular circundante de una muestra de un paciente aquejado de neumonía a principios de marzo. La mayoría de las infecciones por SARS-CoV-2 causan fiebre a medida que el sistema inmunitario lucha para eliminar el virus. En casos severos, este puede reaccionar exageradamente y comenzar a atacar las células pulmonares. Los pulmones se obstruyen con líquido y células moribundas, lo que dificulta la respiración. Un pequeño porcentaje de infecciones puede conducir al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y, en ciertos casos puede incluso provocar la muerte. Foto: Niaid/Planet Pix via Zuma Press/ Cordon Press.



bién podría enfermar gravemente a las personas o causar la muerte. Algunas personas que estaban gravemente enfermas con COVID-19 tenían niveles altos de proteínas en la sangre llamadas citocinas, algunas de las cuales pueden aumentar las respuestas inmunológicas. Estas incluyen una proteína de señalización pequeña pero potente llamada interleucina-6 (IL-6). La IL-6 es un llamado a las armas para algunos componentes del sistema inmunológico, incluidas las células llamadas macrófagos. Los macrófagos alimentan la inflamación y también pueden dañar las células pulmonares normales. La liberación de esas citocinas, conocida como tormenta de citocinas, también puede ocurrir con otros virus, como el VIH.

Estos hechos han estimulado un impulso para tratamientos como los esteroides que controlan esa respuesta inmune. Pero algunos de estos tratamientos actúan ampliamente para suprimir el sistema inmunológico, avivando los temores de que en realidad podrían obstaculizar la capacidad del cuerpo para mantener

la infección viral bajo control. Sin embargo, a nivel mundial no hay suficiente medicamento para todos, ni mucho menos específicos para el coronavirus, por lo que muchos médicos están recurriendo a los esteroides, lo que en general amortigua el sistema inmunológico.

Los esteroides y algunas otras terapias que actúan de manera más general podrían reducir significativamente la capacidad del cuerpo para combatir las infecciones en general. Estos medicamentos no solo suprimirán los macrófagos, sino también las células inmunológicas llamadas células T CD4, que son cruciales para iniciar las respuestas inmunes, y también las células T CD8, que son los asesinos antivirales del cuerpo, capaces de destruir las células infectadas con más precisión que los macrófagos. Una contradicción que puede ser mortal.

Por otra parte, se ha planteado que es realmente una combinación de daños causados por el virus y la respuesta inmune. Los efectos de los virus de "golpear y correr", como el

norovirus, que enferman a las personas casi inmediatamente después de la infección, se deben probablemente al virus en sí. Por el contrario, las personas infectadas con virus como el coronavirus no muestran síntomas hasta varios días después de la infección. Para entonces, el daño colateral de la respuesta inmune a menudo contribuye a la enfermedad (**figura 3**).

Esto ha conllevado a la búsqueda de alternativas salomónicas, como por ejemplo, se están usando inhibidores de IL-6 que pueden suprimir solo las respuestas inmunes que se rigen por IL-6, permitiendo que continúen otras respuestas inmunes que podrían ayudar al cuerpo a combatir COVID-19. Dichos medicamentos, conocidos como inhibidores de IL-6, ya existen para el tratamiento de la artritis reumatoide y otros trastornos. Uno llamado Actemra (tocilizumab), fabricado por la firma farmacéutica suiza Roche, ha sido aprobado en China para tratar pacientes con coronavirus, y los investigadores de todo el mundo están trabajando intensamente para probarlo y otros medicamentos de este tipo.

También se están probando otros medicamentos que se dirigen al sistema inmunológico, incluido uno llamado anakinra, que se dirige a una proteína de señalización llamada IL-1, y puede proporcionar una forma de reducir las respuestas inmunológicas específicas sin obstaculizar las células T CD4 y CD8.

Sin embargo, se espera que los investigadores lleguen a una terapia combinada, como un inhibidor de IL-6 que no suprime por completo el sistema inmunitario, combinado con un medicamento antiviral que se dirige directamente al virus (**figura 4**).



Figura 4. La investigación ha sido intensa para la búsqueda de tratamientos contra SARS-CoV2.

2.- Los Antivirales contra VIH.

Aunque por el momento no hay antivirales aprobados frente al nuevo coronavirus, algunos fármacos son bastante prometedores. Dada la dificultad en identificar y desarrollar desde cero moléculas que inhiban de forma específica la replicación del SARS-CoV-2, se están examinando antivirales ya aprobados para otras infecciones. Esta modalidad de desarrollo clínico de fármacos se conoce como *drug repurposing* y su objetivo es acortar el tiempo de aprobación de los medicamentos para otra indicación.

La joya de la corona de momento es el remdesivir, un antiviral de amplio espectro frente a virus ARN, que está en fase de ensayo clínico frente al Ébola. Se trata de un análogo de un nucleótido (la adenina) que se incorpora a

la cadena de ARN viral e interrumpe su síntesis. El talón de Aquiles de este fármaco es que los coronavirus como SARS-CoV-2 tienen una enzima denominada exonucleasa que corrige los errores de copia en la replicación del ácido nucleico y, de este modo, limitan el efecto inhibitorio del remdesivir.

Gilead, la compañía farmacéutica que ha descubierto el remdesivir, ha renunciado a los beneficios de su comercialización frente a la COVID-19. Esta empresa estadounidense ha sido (y es) líder mundial en la comercialización de otros antivirales frente al VIH-SIDA, la hepatitis B y la hepatitis C.

También ofrece cierta esperanza el favipiravir, un análogo de guanina que inhibe la polimerasa de diversos virus ARN. Fue desarrollado

en Japón y está aprobado para tratar la gripe. En el laboratorio, tiene actividad antiviral frente al SARS-CoV-2. En dos estudios realizados en China que han incluido un total de 340 pacientes con COVID-19, favipiravir ha acelerado la curación, con remisión virológica y mejoría radiológica más rápida.

Por otra parte, se están utilizando en diferentes ensayos clínicos, medicamentos anti-retrovirales que son tratamientos habituales contra la infección por VIH, esto por diversas ventajas que presenta:

- i. Son fármacos aprobados y utilizados en otras indicaciones, por lo que no hay dudas sobre su seguridad
- ii. Son medicamentos en disposición en grandes cantidades.
- iii. El coronavirus presentan componentes similares a los del VIH.

En España se está probando en pacientes infectados por coronavirus con la combinación de lopinavir y ritonavir que inhiben a la proteasa del VIH y bloquea al VIH, la cual es una enzima fundamental para que el virus pueda replicarse. Esto se basa en que la proteasa del SARS-CoV-2 se parece mucho a la del VIH. Los resultados hasta ahora obtenidos de este estudio son alentadores. Aunque hay que señalar que el tratamiento está siendo usado en combinación con interferón beta, otro fármaco que tiene un mecanismo de actuación distinto. Es una de las llamadas proteínas señalizadoras que de forma natural producen las células del ser humano cuando son infectadas por un virus. El objetivo es alertar a las demás células, que desarrollan así una mayor resistencia a la infección, aunque de nuevo la evidencia sobre su efectividad es escasa.

Lamentablemente, este estudio español se ha limitado a un solo caso, por lo que no significa que pueda ser utilizado en otros enfermos ni que el desenlace vaya a ser el mismo. Además, las expectativas para tratar la COVID-19 con inhibidores de la proteasa del VIH se han desvanecido tras la publicación de un ensayo clínico con lopinavir que demuestra su efecto nulo contra el virus.

3. La cloroquina, el antimalarico ahora el antiviral

La cloroquina, un fármaco utilizado frente a la malaria y algunas enfermedades autoinmunes, como el lupus o la artritis reumatoide ha levantado ciertas esperanzas en diferentes rincones del planeta. Se ha observado que la cloroquina tiene un efecto antiviral frente al coronavirus, modificando el pH de los lisosomas –los orgánulos de la célula– donde se refugia y se multiplica.

Además, se ha observado que ejerce una acción anti-inflamatoria que reduce la tormenta de citocinas que puede producir problemas respiratorios en COVID-19. Generalmente es bien tolerada y tiene pocos efectos secundarios. Sin embargo, se ha visto que en dosis elevadas puede producir problemas cardíacos.

3. Inmunoterapias.

Desde los inicios de la inmunología, con el descubrimiento de los anticuerpos (denominados en esos momentos como antitoxinas), fueron usados para neutralizar ciertas toxinas (de allí su nombre inicial) producidas por algunas bacterias (como aquellas que producen la difteria). Hoy en día, este tipo de inmunoterapia son frecuentemente usadas para ciertas infecciones, por lo que para la pandemia de coronavirus, era lógico pensar que iba pronto a ser usada para combatir esta infección.

Efectivamente, ya existen estudios sobre el tóxico, como por el ejemplo, el trabajo de Xiaoming Yang, del Centro Nacional de Investigación de Tecnología de Ingeniería para Vacunas Combinadas en Wuhan, China, y sus colegas, quienes suministraron el plasma a diez personas gravemente enfermas. Al sexto día después del tratamiento, el virus que causa COVID-19 era indetectable en siete de los diez. Los receptores no experimentaron efectos secundarios significativos (K. Duan et al. Preprint en medRxiv <http://doi.org/dqrs> ; 2020).

En otro trabajo, esta vez de un grupo dirigido por Lei Liu en el Shenzhen Third People's Hospital en China suministró plasma de sobrevivientes a cinco personas gravemente enfermas (C. Shen et al. J. Am. Med. Assoc. [Http://doi.org/dqn7](http://doi.org/dqn7) ; 2020). Los resultados obtenidos indican que los síntomas disminuyeron en los cinco; dentro de los diez días de haber recibido el plasma, de los cuales, tres receptores ya no necesitaban ventiladores.

Sin embargo, aún es muy temprano los estudios sobre estas inmunoterapias para llegar a conclusiones esperanzadoras con certeza. Son numerosos los grupos que están estudiando este tipo de inmunoterapia, mientras se logra la o las vacunas contra este terrible flagelo viral.

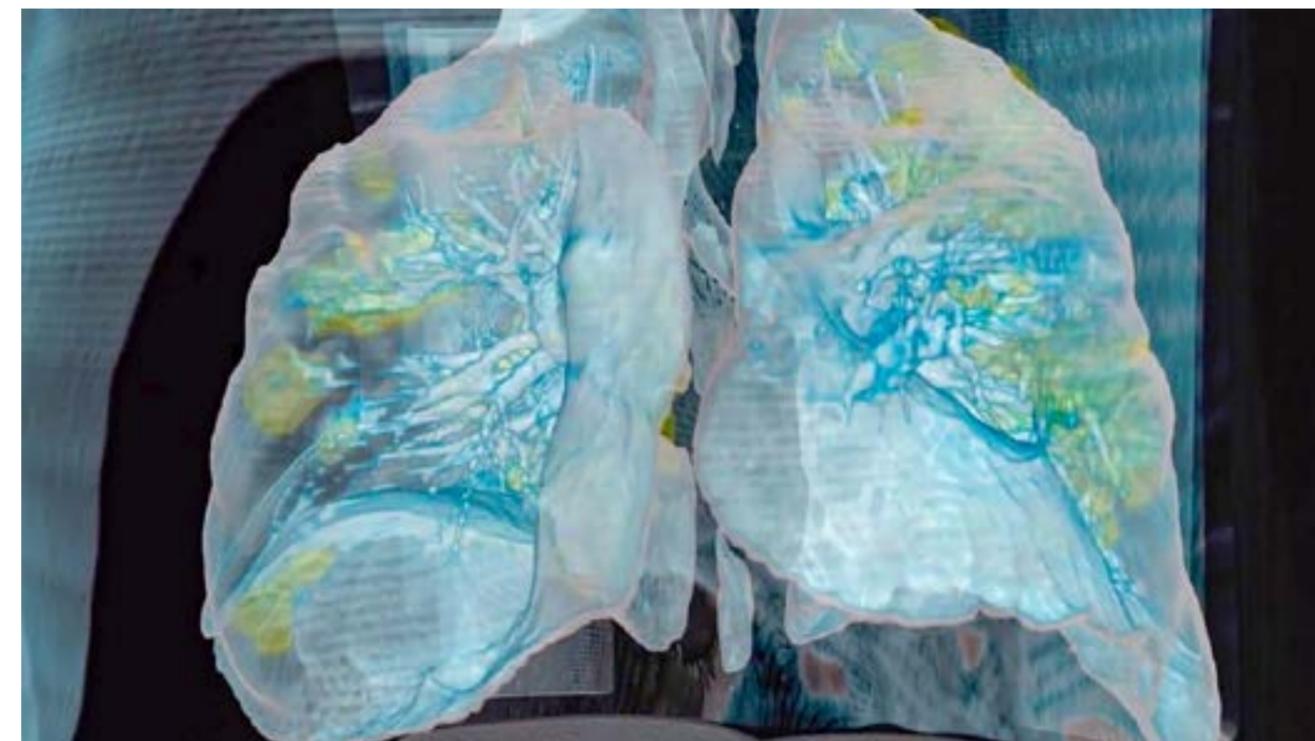
4. Los anticoagulantes.

Como describimos previamente, la patogenia aún no se comprende bien. Sin embargo, la caracterización clínica de los casos por COVID19 se conoce que para un 25% de los pacientes graves, existe una situación francamente complicada y para el 5%, hipoxia severa, inflamación y sepsis con trastornos de coagulación asociados e incluso, datos de daño vascular trombotico en grandes y pequeños vasos (figura 5). Y aún menos se comprende como un

paciente de varios días de evolución empeora repentinamente en horas, precisando UCI y soporte respiratorio. Ello da pie a multitud de hipótesis patogénicas, desde coagulación intravascular diseminada (CID), daño endotelial tipo microangiopatía trombotica (MAT) con activación de complemento, ataque del virus a la cadena B1 de la hemoglobina y su consecuente inhibición de la molécula hem con disminución severa de la capacidad de carga de la hemoglobina y liberación de hierro a la circulación.

En este sentido, los expertos señalan que las alteraciones de la coagulación y las complicaciones tromboticas en pacientes con Covid-19 juegan un papel importante en términos de incidencia y relevancia clínica, representando una de las variables más importantes asociadas con la mortalidad. Esto ha conllevado a recomendar el uso de anticoagulantes como tratamiento.

Figura 5. El coronavirus causó un daño extenso (amarillo) en los pulmones de un hombre de 59 años que murió en el Hospital de la Universidad George Washington, como se ve en un modelo 3D basado en tomografías computarizadas. HOSPITAL GEORGE WASHINGTON.



En el mes de enero, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó prevenir el tromboembolismo venoso en sujetos infectados con SARS-CoV-2 recurriendo a la administración subcutánea de heparina, preferiblemente con bajo peso molecular. Aún esta en estudios clínicos para llegar a conclusiones precisas sobre este tratamiento.

REFERENCIAS

Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. Jianzhong Shi et al., Science, 2020

SARS Researchers Report New Animal Models. Martin Enserink, Science, 2003

Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. Barry Rockx et al., Science, 2020

How SARS-CoV-2 binds to human cells Valda Vinson et al., Science, 2020.

Vaccine designers take first shots at COVID-19. Jon Cohen, Science, 2020.

M.A.