

Editorial

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

Alicia Ponte-Sucre

Noviembre de 2002, Foshan, provincia de Guangdong en China, primeros casos de El Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS); pasó a Hong Kong, Vietnam y otros países a finales de febrero de 2003; para julio-2003 la enfermedad estaba controlada. Un nuevo coronavirus, una misteriosa enfermedad, tasa promedio de mortalidad cercana a un 13 %. Pánico, ¿estaríamos a las puertas de una pandemia? Afortunadamente no, ¡pero estuvo muy cerca!

Robert Webster (*St. Jude Children's Research Hospital*), autoridad mundial en virología enfatizó entonces la urgencia de prepararnos “para la próxima vez”. ¿Cómo? Desarrollar un arsenal de drogas para atacar un amplio espectro de patógenos virales. Al controlar el SARS, y debido a lo arduo de trabajar en la búsqueda de antivirales, el interés decayó. Al 2021 la alacena está vacía, inmersos en la emergencia de la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, pariente cercano del virus responsable del SARS.

La calma duró hasta 2012, el *Middle East Respiratory Syndrome (MERS)*, causado por el MERS-CoV, otro pariente del SARS-CoV-2, se expandió por el mundo, especialmente en Arabia Saudita, causando estragos. Las alacenas de los laboratorios siguieron vacías a pesar de los esfuerzos en la búsqueda de antivirales.

Facultad de Medicina, UCV

Miembro Correspondiente, Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales

ORCID: 0000-0001-8135-0763

Simultáneamente y desde 2004, la fiebre de Chikungunya, causada por un *alfavirus*, identificado en humanos en Tanzania en 1952, se ha propagado a más de 60 países a nivel mundial. Y el flavivirus Zika, identificado en humanos inicialmente en Uganda y Tanzania en 1952, produjo un brote en la Isla de Yap (Micronesia, 2007), y luego en la Polinesia Francesa y territorios del Pacífico (2013), y en Brasil (2015), con un brote de enfermedad exantemática, consecuencia de la infección por este virus. Recordemos la importante asociación entre la infección por Chikungunya y artritis erosiva y por Zika con el síndrome de Guillain-Barré, y casos de microcefalia. No existen antivirales específicos patentados contra estas virosis; su manejo clínico se centra en aliviar síntomas y recomendar a embarazadas residentes en zonas de transmisión del virus del Zika, o con síntomas compatibles con la infección, consultar al médico, realizarse pruebas de laboratorio correspondientes y recibir atención clínica.

Es decir, al comienzo del siglo XXI, aparecen o reaparecen (cada vez más frecuentes) enfermedades causadas por virus; un reto científico en la búsqueda de medicamentos para su control y curación. El panorama se estabilizó hasta finales del 2019 cuando apareció el SARS-CoV-2 y con él, la COVID-19. En la alacena teníamos remdesivir, antiviral diseñado contra hepatitis C y virus del Ebola.

La pandemia de COVID-19 parece ser una enérgica alarma de la naturaleza; su explotación constante y sin límites afecta la salud global y lesiona el tejido social y económico mundial. Su mensaje, claro y contundente, reclama la urgencia de entender que esta quizás es no la última sino la más reciente -y quizás no la peor- pandemia del siglo XXI.

No estamos preparados ni tenemos medicamentos listos para ser probados en contra del SARS-CoV-2. Esta situación ha propiciado una coalición de industrias farmacéuticas y tecnologías, para desarrollar un arsenal de drogas contra el SARS-CoV-2 y sus variantes, y contra otros virus con potencial pandémico. La experiencia de 2020 será de gran apoyo en este trabajo arduo y urgente; no hay opción si queremos evitar repetir lo vivido.

La estrategia incluye 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 deletreos de la enfermedad sobre los diversos sistemas del organismo; (e) terapias con anticuerpos monoclonales o plasma de convalecientes para neutralizar a los virus.

El desarrollo del remdesivir comenzó hace varios años gracias al análisis de bibliotecas de potenciales inhibidores contra virus de influenza, coronavirus, alfavirus y flavivirus. En 2017, la actividad antiviral del remdesivir fue demostrada en modelos animales, y ensayos clínicos durante las epidemias de Ébola comprobaron su seguridad en pacientes. Al surgir la COVID-19, el remdesivir estaba listo. Rápidamente fue usado en humanos enfermos de COVID-19 y resultados en un ensayo controlado por placebo demostraron que aceleraba la recuperación de pacientes hospitalizados. No hay evidencias de efectos provechosos adicionales importantes para los pacientes; la droga es costosa, difícil de producir y exige administración intravenosa en ambiente hospitalario; todas estas condiciones no parecen idóneas en un contexto de pandemia.

El antiviral molnupiravir, comenzó a ser estudiado antes de la pandemia en contra de infecciones por alfavirus y flavivirus; su aprobación para su uso está cercana; 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, el molnupiravir funciona como “falso ladrillo” de construcción genética. Impide que el virus copie correctamente su genoma. En vez de insertar las bases correspondientes del ARN, la polimerasa viral -engañada- incorpora derivados de la pro-droga. Sólo la polimerasa viral, mas no la humana es “engañada”, condición que otorga selectividad al compuesto contra los virus vs. los humanos. Al no percatarse el virus del error genético incorporado, el molnupiravir y sucedáneos resultan ventajosos comparados con antivirales tipo remdesivir, usualmente sin gran efectividad ni amplia actividad viral.

Atacar zonas conservadas de las proteínas virales es otra estrategia utilizada para diseñar medicamentos que puedan afectar varias familias de virus. Esto constituye un reto. Los virus con un genoma compacto, una anatomía celular inexistente y escasas proteínas, contienen pocas dianas sobre las cuales incidir; además, presentan alta tasa de replicación viral acoplada a

mutabilidad inherente de los viriones. Estas evidencias sugieren la dificultad de conseguir un buen inhibidor en contra de todos los tipos de coronavirus. El éxito de esta iniciativa estribará en concentrarse en miembros de una misma familia o subfamilia; i.e., una droga para alfa-coronavirus y otra para los beta-coronavirus (responsables de SARS, MERS, y COVID-19).

Diseñar antivirales de acción indirecta contra los sistemas celulares (humanos) involucrados en las vías de entrada, transporte y replicación del virus, incluyendo los envoltorios lipídicos virales, podría ser al menos potencialmente una buena estrategia. No se cuenta aún con candidatos potencialmente exitosos dentro de este grupo.

Los procesos involucrados en la activación del sistema inmune constituyen otra estrategia explorada. Un ejemplo concreto, el anticuerpo monoclonal, antagonista del receptor de IL-6, tocilizumab, antiinflamatorio alrededor del cual hay grandes controversias. Un ensayo clínico llevado a cabo por la plataforma RECOVERY (*Randomized Evaluation of COVID-19 thERapY, UK*) sugiere una mortalidad —por todas las causas— a los 28 días, en 35 % de los pacientes asignados a la atención habitual y en 31 % de los pacientes asignados a tocilizumab. En pacientes del grupo de tocilizumab hubo mayor probabilidad de ser dados de alta que en los pacientes del grupo control. Evidencias recientes reiteran que el tocilizumab debería añadirse al arsenal de drogas contra la COVID-19 a pesar del 31 % de tasa de mortalidad, inaceptablemente alto.

Nuevos ensayos (todavía escasos) sugieren que los esteroides inhalados tipo budesonida, podrían ser beneficiosos en pacientes con COVID-19 si su administración es temprana, reduciendo la probabilidad de atención médica urgente y el tiempo de recuperación después de COVID-19.

La efectividad de anticuerpos sintéticos o plasma convaleciente son terapias que también están en la palestra contra la COVID-19. Los primeros parecen ser efectivos y seguros si se administran tempranamente. Mencionamos bamlanivimab, bamlanivimab/etesivimab, y REGN-COV2 (casirivimab/imdevimab). De cuidado es el efecto paradójico que pueden producir al administrarse después que el paciente produce sus propios anticuerpos.

Finalmente, estudios retrospectivos (2020) sugirieron el beneficio de transfusiones de plasma con niveles altos de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave. Ensayos aleatorizados *a*

posteriori no han confirmado estos hallazgos y un ensayo de la plataforma RECOVERY debió ser detenido prematuramente al no detectarse diferencias significativas en mortalidad entre los grupos de pacientes asignados a cada tratamiento luego de 28 días.

Cualquier candidato a utilizarse frente a una eventual epidemia o pandemia debe estar listo, probado en animales y haber pasado por pruebas con voluntarios humanos para estar a disposición para la próxima emergencia; listo para ser aprobado y distribuido en etapas iniciales de la emergencia, mientras medicamentos más complejos, como las vacunas o los tratamientos con anticuerpos, aún no estén disponibles.

La empresa farmacéutica Pfizer (California), tiene una molécula (PF-07304814) que inhibe la proteasa principal (M), clave en la replicación viral. Este candidato está listo desde el punto de vista farmacológico desde la epidemia del SARS. Al controlarse esta enfermedad en 2004, Pfizer archivó datos y compuestos. No había mercado futuro -seguro- para la terapia. Es difícil convencer a una empresa que fabrique un medicamento contra algo que no existe.

Cuando apareció el SARS-CoV-2, los análisis genómicos revelaron la similitud de ambas proteínas M (SARS-CoV vs. SARS-CoV-2). Para ese momento faltaban detalles por ajustar en el medicamento de Pfizer; los mismos han sido resueltos en estos meses de pandemia. Lamentablemente cuando la droga estuvo lista para realizar pruebas en humanos enfermos con COVID-19, la primera ola de la pandemia había pasado con casi un millón de personas fallecidas. PF-07304814, de administración por vía intravenosa, ingresó a ensayos clínicos en 2020. Pfizer además inició ensayos con PF-07321332, un candidato oral, hace pocas semanas.

La pandemia es “una llamada de atención”; las empresas han reaccionado adecuadamente. Instituciones como Roche se han comprometido a “no dejarse sorprender la próxima vez”; es sólo cuestión de tiempo antes del próximo episodio con un nuevo virus. Líderes de la Alianza de Investigación y Desarrollo contra la COVID-19 (*COVID R&D Alliance*), coalición de más de 20 empresas creadas para abordar la situación con el SARS-CoV-2, adelanta un proyecto orientado al diseño de antivirales de amplio espectro contra coronavirus y virus de la influenza. Objetivos: diseñar candidatos a antivirales y llevarlos hasta fases iniciales de estudios en humanos y tener lista la infraestructura

necesaria para realizar los ensayos clínicos y las pruebas requeridas al ocurrir los próximos brotes de epidemias mortales virales. Una iniciativa similar ha surgido en EE.UU; un consorcio en conjunción con el Instituto Nacional de Salud (*NIH*), inicialmente contra el coronavirus, extensible a otras familias virales. Los recursos para estas iniciativas provienen de los proyectos *Corona Accelerated* en Europa, y *Development Initiative* en EE.UU; esperan recaudar \$ 500 a \$ 600 millones para desarrollar antivirales de amplio espectro.

La empresa farmacéutica Novartis está optimizando otro inhibidor contra la enzima M. Novartis espera entrar a pruebas clínicas en humanos en menos de un año; se compromete a avanzar este proyecto incluso si la COVID-19 se controla. En conclusión, hay gran cantidad de energía e inversión volcada a estos proyectos contra el SARS-CoV-2; esperemos que la energía se mantenga luego de que se controle la pandemia.

Otra forma de avanzar en la búsqueda de medicamentos contra el SARS-CoV-2 es la reutilización de compuestos, enfoque que debería permitir una traducción rápida de compuestos hacia ensayos clínicos pertinentes: múltiples aportes de drogas cuya farmacodinamia, farmacocinética y toxicidad se conocen y que, si la eficacia de los mismos se comprueba, podrían ampliar rápidamente el arsenal de agentes anti-SARS-CoV-2. Los avances han sido escasos y existen medicamentos contra otras enfermedades cuya efectividad ha sido descartada en ensayos clínicos contra la COVID-19 como lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina, ivermectina, y azitromicina.

Lo retador del panorama y delicado de la enfermedad obliga a incluir en la investigación y el desarrollo de fármacos tecnologías *Estado del arte*; entre ellos, organoides, chips de órganos (organ-in-chip), e inteligencia artificial, con inmenso potencial intrínseco para acelerar el desarrollo de compuestos potencialmente útiles.

Todo este panorama enfatiza que parece indiscutible que enfrentar esta enfermedad requiere una combinación de drogas, unas orientadas a atacar los virus y otras dirigidas al hospedador; estas últimas en la imprescindible búsqueda de la restauración del balance fisiológico del paciente a nivel cardiovascular, respiratorio y especialmente inmunológico, alterados por la COVID-19.

Versión original: <https://miradorsalud.com/covid-19-mayo-2021-donde-estamos-en-avances-farmacologicos/>