

La investigación farmacológica tras el COVID – 19

Aunque existen antecedentes de pandemia antes del descubrimiento de América en 1492, tal como fue la de la Peste Negra o peste bubónica que afectó a Eurasia en el siglo XIV y que alcanzó un punto máximo entre 1347 y 1353, nunca antes se había presentado una pandemia de tal magnitud como la pandemia del COVID -19, cuya evolución y esparcimiento a nivel mundial ha sido rápida y de crecimiento exponencial debido al alto nivel de contagio presentado por vía respiratoria.

En los años 1800 existían teorías sobre los mecanismos de inmunidad y se tomara como punto de partida la inmunidad humoral, la cual establecía que la sangre tenía propiedades especiales de defensa y que el organismo tenía otro tipo de respuesta humoral. Entre ellas, se encuentra la teoría bactericida de los humores, la cual fue sustentada por Fordor, quien observó en 1886 que gérmenes saprofitos, como *el B. subtilis*, y *el B megaterium*, inyectado en la circulación, desaparecían rápidamente de la sangre, por entender que esta tenía propiedades bactericidas elevadas.

Por otro lado, en el marco de la teoría de la inmunidad, existen dos grandes teorías que permanecen hasta el día de hoy que son la teoría de la inmunidad natural y la teoría de la inmunidad adquirida. La primera, establece que el cuerpo humano dispone de un sistema inmunitario preventivo que brinda defensa o una resistencia ante microorganismos externos extraños de forma natural, y la segunda, la inmunidad adquirida constituye un mecanismo de defensa reactiva que se desarrolla con posterioridad a la exposición a determinados agentes infecciosos o viral, creando una memoria inmunitaria.

En el caso de la pandemia del COVID 19, el primer tratamiento para el SARS-CoV-2, fue la inmunidad de rebaño, no dando resultado comprobado porque las personas que padecía el virus una primera vez estaban expuestas a padecimientos subsecuentes, tal es el caso de suiza que implemento la inmunidad de rebaño sin conseguir resultados alentadores. Ahora bien, esta técnica, no fue implementada por todos los países, ya que, cada Estado asumió la responsabilidad de tratar con esta pandemia de forma diferente ante el desconocimiento de su tratamiento.

Ante este escenario, los cambios en la farmacodinámica eran inevitable, ya que la desesperación del ser humano por el síndrome de distrés respiratorio agudo causado por el coronavirus hicieron que la misma población iniciara estos cambios, utilizando fármacos automedicados por ellos mismo tales como la cloroquina antipalúdica y la hidroxiclороquina un fármaco utilizado para el Lupus Eritematoso sistémico que se hizo de uso popular por médicos y el pueblo, ya que se entendía que este fármaco, del cual se tenía evidencia científica que había dado resultado para el tratamiento del síndrome respiratorio de oriente medio (MERS, por sus siglas en inglés), también podría dar resultado positivos para el tratamiento del SARS-CoV-2. Sin embargo, aunque muchos pacientes respondieron al tratamiento, existieron resultados desfavorables que conllevaron a que no toda la comunidad científica estuviera de acuerdo con su utilización.

En el caso de la República Dominicana y otros países de latinoamerica, la ciudadanía paso de usar los fármacos antes mencionados a utilizar la ivermectina, el cual era medicamento no utilizado para tratar este tipo de afección, ya que este es era un medicamento que hasta el momento se utilizaba para desparasitar animales y que inclusive se encontraba prohibido para el uso humano,

y excepcionalmente estaba permitido para el tratamiento de infecciones causadas por parásitos y piojos. El consumo de ivermectina constituyó simultáneamente un gran riesgo para la salud de aquellas personas que consumían elevadas dosis, ya que este es un medicamento peligroso que tiene grandes efectos secundarios como la parálisis cerebral. Expuesto lo anterior, es preciso indicar que este tratamiento fue sometido a ensayos clínicos a fines de probar sus beneficios, sin embargo, al no demostrar ningún resultado positivo fue descartado como un tratamiento para el COVID-19.

Lo anterior dio inicio a que a nivel mundial, se iniciaran tratamientos científicos costosos con anticuerpos monoclonales y se realizaran estudios de investigación poco éticos, apresurados y en poblaciones pequeñas de personas, que tampoco reportaron significancia estadística.

A pesar de la ineficacia de todo el tratamiento no expuesto, a finales de marzo y principio de abril del 2020 se abre una luz y es el reporte de la necropsia realizada a 38 pacientes en Lombardía Italia que demuestra que los pacientes con COVID no morían de neumonía sino de coágulos en la sangre en diferentes partes del cuerpo. Lo anterior, generó que se emprendieran el uso con mayor confianza de los anticoagulantes, principalmente inyectado como es la heparina de bajo peso molecular, a fines de tratar dichos coágulos, y posteriormente se añadieron anticoagulantes orales hasta utilizar antiagregantes plaquetarios.

Hay medicamentos clínicamente aprobados que inhiben la enzima convertidora de angiotensina 2 para tratar la hipertensión llamados inhibidores de la ECA (IECA) y bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARB). Por lo tanto, se creía que ACEI y ARB podían competir con la proteína

del pico del virus para inhibir la entrada viral y la subsiguiente infección de las células pulmonares humanas. El tiempo demostró que estos medicamentos le eran indiferente al virus, y que por tanto su utilización no implicaba ningún cambio en la manifestación clínica pero que era importante para el control de la presión arterial. Asimismo, otros medicamentos de usos regular y que tienen efectos antiinflamatorios como la metformina y las estatinas también se usaron a manera de prueba.

En ese sentido, se planteó que el reposicionamiento de medicamentos destinados al tratamiento de otras enfermedades (medicamentos ya aprobados para su uso o terminados durante las pruebas preclínicas y clínicas) podían tener dos ventajas principales. En primer lugar, se refirió que ya los medicamento estaban ya elaborado, y, en segundo lugar, que sus compuestos podían tener datos preclínicos y clínicos significativos sobre seguridad y eficacia, así como dosis y frecuencia verificadas. Estos datos fueron invaluable para extrapolar regímenes seguros para tratar COVID-19 que era una afección desconocida. En su defecto, el reposicionamiento de fármacos pudo conllevar a elaborar una nueva dosis o régimen de tratamiento que fuera efectivo para COVID-19, como sucedió con la combinación del lopinavir y ritonavir medicamentos que se utiliza para tratar a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y se reposicionó para tratar } el COVID-19.

Por otro lado, la proteasa principal del SARS-CoV-2 se consideró un objetivo farmacológico prometedor, ya que sus propiedades eran únicas y distintas de las proteasas humanas. Los científicos creyeron que la inhibición de las proteasas del SARS-CoV-2 era clave para reducir la replicación y la carga virales. Se informó que la secuencia y la estructura de esta proteasa eran similares a las de otros CoV y, por lo tanto, facilitaba la búsqueda de inhibidores y compuestos

para este fármaco objetivo mediante el reposicionamiento compuestos existentes. Se descubrió que el inhibidor de la proteasa del VIH, lopinavir, inhibía la proteasa del SARS-CoV-2 y la replicación viral en un rango terapéuticamente significativo. La afinidad de lopinavir fue confirmada computacionalmente en varias evaluaciones de acoplamiento, y conllevó a que la combinación lopinavir con ritonavir se implementara inmediatamente en todo el mundo para prevenir la infección por SARS-CoV-2 y la progresión de la enfermedad.

Sin embargo, en un estudio más reciente realizado de forma aleatoria que inscribió a pacientes con inicio temprano de los síntomas los efectos del tratamiento temprano con lopinavir-ritonavir demostraron beneficios de supervivencia. En ese sentido, los investigadores procedieron a comparar el tratamiento de lopinavir-ritonavir en contra del lopinavir-ritonavir más ribavirina (un antiviral de amplio espectro) e IFN-beta.

Ante este contexto, cuando se administró lopinavir-ritonavir solo o en combinación con ribavirina e IFN-beta, ningún paciente murió en ninguno de los grupos de tratamiento, mientras que no se observaron diferencias en los resultados de efectos adversos entre los grupos. La adición de ribavirina e IFN-beta a lopinavir-ritonavir no generó un impacto significativo, pero proporcionó un alivio de los síntomas generales y un tiempo de recuperación más rápido.

También se examinaron otros inhibidores de la proteasa del VIH, incluidos darunavir y nelfinavir. En un Ensayo controlado aleatorizado pequeño de 30 sujetos, se informó que darunavir no prometía resolver la enfermedad en pacientes ingresados con síntomas moderados después de 5 días de tratamiento en comparación con el estándar de

atención. Nelfinavir exhibió una potencia muy alta in vitro contra el SARS-CoV-2, y por tanto se planteó la hipótesis de que el nelfinavir actúa no solo para inhibir la proteasa sino también para inhibir la fusión celular por la espiga.

La inhibición de la enzima ARN-polimerasa (RDRP) dependiente de ARN del SARS-CoV-2 también es una estrategia potencial para detener la replicación viral. Se demostró que los medicamentos que inhiben el paso de la transcriptasa inversa del VIH reducen las cargas virales y permiten que los pacientes con VIH vivan una vida de calidad; De esta manera, el VIH ha pasado de ser una enfermedad crónica mortal a una enfermedad crónica manejable. Entre los inhibidores de RDRP probados, remdesivir exhibe una alta potencia contra MERS-CoV y SARS-CoV-2 in vitro y en animales.

Mientras se esperaba el informe final de un estudio más amplio, otros informes provisionales indicaron que el uso de remdesivir proporcionaba una reducción significativa en el tiempo de recuperación para los pacientes con ventiladores en comparación con los que recibieron el control de solución salina en 2 a 3 días.

¿Cuál fue el mayor reto de esta pandemia? que no existía un tratamiento directo. Esto se hizo acompañar de una escase de medicamentos, productos de protección para el personal médico , enfermería, laboratorio y los demás ayudantes de hospitales, con una mortalidad que aumentaba de manera exponencial al igual que el contagio, se recurre al uso de las vacunas, pero no cualquier vacuna , una vacuna sin apoyo científico y violando declaración de helsinki de la amm – principios

éticos para las investigaciones médicas en seres humanos más los pasos de una investigación científica.

La FDA programo una reunión pública de comité asesor de vacunas y productos biológicos relacionados, que está compuesto por expertos científicos y de salud pública externos de todo el país. durante la reunión, estos expertos, que son cuidadosamente evaluados para detectar posibles conflictos de interés, analizaron los datos de seguridad y eficacia para que el público y la comunidad científica comprendieran claramente los datos y la información que la FDA estaba evaluando para tomar una decisión., si autorizar una vacuna covid-19 para uso de emergencia.

Después de la reunión del comité asesor, el personal profesional de carrera de la FDA, consideraron los aportes de los miembros del comité asesor y continuaron la evaluación de la presentación para determinar si los datos disponibles de seguridad y eficacia y de fabricación respaldan una autorización de uso de emergencia de la vacuna COVID-19 específica en los Estados Unidos. Además, el gobierno federal realizo inversiones en la capacidad de fabricación necesaria bajo su propio riesgo, dando a las empresas la confianza de que pueden invertir agresivamente en el desarrollo y permitiendo una distribución más rápida de una eventual vacuna

La devastación que COVID-19 ha infligido a nivel mundial es verdaderamente histórica y destaca la falta general de preparación de salud pública del mundo para un brote de esta magnitud. Sin embargo, un elemento muy exitoso de la respuesta a la COVID-19 fue el rápido desarrollo — posibilitado por años de inversión en investigación básica y aplicada— de plataformas de vacunas altamente adaptables como el ARNm (entre otras) y el uso de herramientas de biología estructural

para diseñar vacunas inmunógenos. La velocidad sin precedentes con la que se desarrollaron demostró su eficacia y distribuyeron vacunas seguras y altamente efectivas contra el covid-19 resultó en la salvación de millones de vidas.

La tecnología de vacunas de ARNm es un campo lleno de promesas, así como de preguntas sin respuesta. A pesar de las apariencias, la tecnología de ARNm no es nueva. que según lo investigado ha estado en desarrollo desde la década de 1960 Pero desde que las vacunas de ARNm irrumpieron en la escena mundial para enfrentarse a la COVID-19, se ha abierto una gran cantidad de posibilidades a medida que los equipos de investigación exploran formas de aprovechar la tecnología de ARNm para abordar otros problemas de salud mundial.

Antes de la pandemia de COVID-19, había comenzado la exploración de vacunas de ARNm para una variedad de enfermedades, como el ébola, el zika y la rabia, así como el cáncer y la influenza. En una revisión de 2018, científicos con sede en EE. UU. dijeron que las vacunas de ARNm representaban una alternativa prometedora a los enfoques de vacunas convencionales debido a su alta potencia, capacidad de desarrollo rápido y potencial de fabricación a bajo costo y administración segura.

En los primeros meses de 2022 hubo una gran actividad en torno a la transferencia y el desarrollo de tecnología de ARNm, con la OMS anunciando ubicaciones adicionales para sus centros de transferencia de tecnología de vacunas de ARNm, y la empresa de biotecnología alemana BioNTech designando sitios para nuevas instalaciones de producción en África. En medio de estos anuncios, los líderes mundiales de la salud y los científicos señalaron, una y otra vez, el potencial

del ARNm para enfrentarse a las Tres Grandes enfermedades, así como a las cargas de salud no transmisibles como el cáncer.

La medicina al igual que la industria farmacéutica han dado un giro de 360 grado luego del COVID-19 y el desarrollo de las vacunas, es que ya no solo vamos a ver las enfermedades de forma clínica sino también de forma biomolecular así tratan de demostrarlo los nuevos fármacos para el Alzheimer, Parkinson disminución del colesterol y para el cáncer. Se plantean muchas cosas positivas y optimista en cuanto a este tipo de técnica para la elaboración de medicamento, por lo regular todo lo nuevo es novedoso, pero no deja de ser una preocupación que pasara en el tiempo con las personas a los que se les aplico la vacuna. Nos convertimos en ratón de laboratorio.

Hoy en día, no hay razón para creer que la amenaza de infecciones emergentes disminuirá, ya que sus causas subyacentes están presentes y probablemente van en aumento, sin embargo, la inteligencia artificial se puede utilizar en el descubrimiento de fármacos para detectar posibles candidatos con alta afinidad con los objetivos del SARS-CoV-2. Por ejemplo, el diseño molecular de una molécula de novo para unirse potentemente con la proteasa del SARS-CoV-2 se puede resolver mediante el acoplamiento molecular y el aprendizaje automático. Sin embargo, el compuesto asistido por inteligencia artificial seguirá necesitando un largo tiempo de traducción in vivo.

Bibliografía

- American Medical Association. statement on ending use of ivermectin to treat COVID-19. Disponible en: <https://www.ama-assn.org/press-center/press-releases/ama-apha-ashp-statement-ending-use-ivermectin-treat-covid-19>
- Beyrer, Chris. The Long History of mRNA Vaccines. Disponible en: <https://publichealth.jhu.edu/2021/the-long-history-of-mrna-vaccines>
- Curley. Christopher Long COVID Treatment: Will Paxlovid and Other Drugs Be Able to Help? Healthline. April 26, 2022. Disponible en: <https://www.healthline.com/health-news/long-covid-treatment-will-paxlovid-and-other-drugs-be-able-to-help>
- Dolgin, Elie. The tangled history of mRNA vaccines. Hundreds of scientists had worked on mRNA vaccines for decades before the coronavirus pandemic brought a breakthrough. Nature, Vol 597, 16 September 2021. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-02483-w>
- DOPTER, ch y SACQUEPEE, E Manual de bacteriología. Barcelona, Salvat Editores, S.A, 1932
- Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization for Vaccines Explained. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/emergency-use-authorization-vaccines-explained>
- Food and Drug Administration. Preguntas más comunes: El COVID-19 y la Ivermectina prevista para animales. Disponible en: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/preguntas-mas-comunes-el-covid-19-y-la-ivermectina-prevista-para-animales>

- Iglesias, M., Benavent, E., Murillo, Ó., & Luis Ferreiro, J. (2020). Tratamientos farmacológicos de los pacientes con COVID19: interacciones e indicaciones [Pharmacological treatments for COVID-19 patients: interactions and indications]. Revista Española de Cardiología Suplementos, 20, 33–39. [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(20\)30033-9](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(20)30033-9)
- Jain, Samagra et al. “Messenger RNA-based vaccines: Past, present, and future directions in the context of the COVID-19 pandemic.” Advanced drug delivery reviews vol. 179 (2021): Disponible en: doi:10.1016/j.addr.2021.114000
- MedlinePlus. Lopinavir and Ritonavir. Disponible en: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a602015.html>
- MORALES FERNANDEZ, José Antonio et al. Terapias farmacológicas para la COVID-19. Acta méd. Grupo Ángeles [online]. 2021, vol.19, n.3 pp.408-420. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032021000300408&lng=es&nrm=iso>. Epub 04-Abr-2022. ISSN 1870-7203.
- Perazzolo, Simone et al. “Systems and Clinical Pharmacology of COVID-19 Therapeutic Candidates: A Clinical and Translational Medicine Perspective.” Journal of pharmaceutical sciences vol. 110,3 (2021): 1002-1017. doi:10.1016/j.xphs.2020.11.019
- Universidad Complutense de Madrid. ¿Qué es la inmunidad de rebaño y por qué Reino Unido creía que podía funcionar? Disponible en: <https://www.ucm.es/otri/noticias-que-es-la-inmunidad-de-rebano-y-por-que-reino-unido-cree-que-puede-funcionar>
- Venkatakrisshnan K, Yalkinoglu O, Dong JQ, Benincosa LJ. Challenges in Drug Development Posed by the COVID-19 Pandemic: An Opportunity for Clinical

Pharmacology. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(4):699-702. doi:10.1002/cpt.1879

Disponibile en: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cpt.1879>