

# COVID-19: paradigmas sanitarios revisados

NOMBELA C

Catedrático Emérito de Microbiología

Fecha de recepción: 21/07/2020 - Fecha de aceptación: 21/07/2020

La escena comienza cuando se materializa algo muy parecido a lo que estaba en la literatura como un relato distópico<sup>1</sup>. Esto escribía I. Sherman en 2007, parecería que anticipaba algo que se podía hacer real.

*Si hubiera una película titulada "La próxima pandemia" sería un thriller espeluznante. El escenario se abriría en China, donde se genera un virus... barajando fragmentos de RNA vírico de origen aviar y humano... Cuando miles de personas mueren con sus pulmones anegados de pus comienza a reinar el pánico. Se preguntan ¿quién será el próximo? ¿es que no podemos someter a cuarentena a los infectados y los más susceptibles? ¿dónde están las vacunas...?*

Lo cierto es que a pesar de los intensos controles establecidos en China a comienzos de este año 2020 (¿demasiado tarde?) el coronavirus SARS-CoV-2 causaba de manera imparable una pandemia, que fue declarada como tal por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo. Es verdad que la OMS anticipaba semanas antes que esa declaración iba a producirse, pero la declaración de pandemia llegó tarde. La pandemia del SARS-CoV-2<sup>2</sup> se propaga aún de manera exponencial en el mundo, a mediados de julio de 2020. La tasa global de incremento de casos registrados sigue aumentando, a pesar de que en muchas zonas del globo ya se ha logrado un control eficaz<sup>3</sup> aunque siempre provisional. La mortalidad como consecuencia de la infección ya ha superado el medio millón de fallecimientos.

Se puede decir que la emergencia de un virus nuevo dejó a la humanidad a la intemperie. Es verdad que el ser humano hubo de enfrentarse en el pasado a numerosas pandemias que arrasaron poblaciones enteras. En ésta, a pesar de que la humanidad nunca estuvo tan preparada para hacer frente a una amenaza de este tipo, nuestras seguridades se tornan de repente en incertidumbres. Y es que son varios los paradigmas sanitarios cuya vigencia se ve cuestionada por los acontecimientos de la emergencia del SARS-CoV-2 y la correspondiente pandemia causada.

El primer paradigma afectado es el del diagnóstico etiológico. Los primeros casos obligaron a los clínicos a evaluar a los enfermos solamente en función de las imágenes radiológicas que mostraban la intensa afectación pulmonar. La rápida constatación de la existencia de un elevado número de casos leves, incluso muchos asintomáticos, determinó una búsqueda de posibilidades para establecer la causalidad de la infección, al tiempo que diferenciarla de otras muchas afecciones víricas respiratorias. Al cabo de un mes se pudo aislar y secuenciar el coronavirus SARS-CoV-2, publicándose la secuencia de su RNA integrado por cerca de 30.000 nucleótidos. El conocimiento previo de otros coronavirus humanos, desde los causantes de catarros banales hasta los dos antecedentes de patógenos respiratorios, el SARS-CoV y el MERS-CoV ha posibilitado la adecuada comparación<sup>4</sup> para perfilar mejor las características genéticas y estructurales del virus causante de la presente pandemia.

En estos momentos, más de 65.000 secuencias de estirpes del virus aisladas en todo el mundo están accesibles en la base de datos GISAID (<https://www.gisaid.org/>). Con ello se pueden establecer los distintos linajes surgidos de este virus, así como los poco relevantes cambios genéticos que ha podido experimentar. De los 14 marcos abiertos de lectura observables en el genoma de SARS-CoV-2 destaca sin duda el que determina la proteína S, la que forma esas espículas emergentes en la partícula vírica, que le dan el conocido aspecto de corona. El análisis de la secuencias permite concluir que ha sido la modificación evolutiva de esta proteína la que le confiere la capacidad de interactuar, con gran eficacia, con el receptor celular ACE2 (enzima convertidora de la angiotensina) que tanto abunda en las superficies de las células del alveolo pulmonar<sup>5</sup>.

A pesar de todos estos detalles, el diagnóstico de las infecciones ha de afrontar aún notables incertidumbres. La detección del RNA vírico en las vías respiratorias superiores de los infectados, mediante RT-PCR resulta fundamental. Sin embargo, la cantidad de portadores del virus en su tracto respiratorio que resultan asintomáticos plantea dilemas importantes, como hasta qué punto la carga vírica recibida en el contagio influye en el grado de padecimiento y en la intensidad de los síntomas. En cuanto a la respuesta serológica, tanto en niveles de IgM como de IgG, así como el grado de protección que confieren esos anticuerpos sigue pendiente de un esclarecimiento suficiente. Aún mayor perplejidad produce el hecho de que más de la mitad de los infectados asintomáticos, no obstante, muestran alteraciones en las imágenes de TC en forma de alteraciones intersticiales focales o difusas<sup>6</sup>.

Pero es en el manejo de las terapias aplicables al tratamiento de la COVID-19 en lo que más se han tenido que retorcer los paradigmas imperantes. El profesor Juan Tarmago ha calificado los tratamientos de la COVID-19 como "disparar en la oscuridad"<sup>7</sup> lo que resume muy bien el esfuerzo que se ha tenido que hacer para ofrecer a los enfermos el tratamiento farmacológico que más se aproxime a lo que se necesita.

Nunca ha quedado tan de manifiesto la necesidad de manejar con flexibilidad las exigencias regulatorias para aprobar diagnósticos y tratamientos. Sin arrinconar el requerimiento de que se aprueben tratamientos con garantías de eficacia y seguridad, pero con la convicción de que hay que adoptar procedimientos ágiles y flexibles para canalizar mejor el esfuerzo y hacerlo a tiempo. Los clínicos que atienden a los enfermos de este virus no tuvieron más remedio que emplear fármacos aprobados para otras indicaciones. La fundamentación científica es indudable; las dianas posibles en el virus SARS-Co para reposicionar medicamentos<sup>8</sup> así como dianas potenciales<sup>9</sup> pueden servir de base teórica. Pero se ha impuesto el uso compasivo en el tratamiento de la COVID-19 a falta de tratamientos de eficacia y seguridad demostrada mediante ensayos aleatorizados.

Entre las dianas farmacológicas consideradas está la fusión de la membrana de la célula con la envoltura de la que está dotada la partícula vírica, proceso que supone el inicio de la penetración del virus en la célula humana. Es aquí donde se ha justificado el empleo de antipalúdicos como la cloroquina y la hidroxiclороquina, con una larga experiencia de utilización en Medicina humana, pero no exento de efectos secundarios relevantes. La utilización de estos antipalúdicos, asociada o no a antibacterianos como la azitromicina, ha estado acompañada de polémicas que ilustran los problemas de las terapias no demostradas.

Igualmente se han utilizado inhibidores de proteasas víricas, como la combinación lopinavir/ritonavir, ampliamente usada frente al VIH SIDA. Para bloquear la replicación del RNA vírico catalizada por su RNA-polimerasa RNA-dependiente, el uso compasivo se ha centrado en fármacos ya establecidos como ribavirina o favipiravir, o incluso algunos como remdesivir, previamente ensayados frente a la fiebre hemorrágica del ébola, que finalmente se ha revelado como el primer fármaco eficaz contra SARS-CoV-2 que puede ser aprobado tras ensayos aleatorizados. Finalmente, el tratamiento de la COVID-19 se ha tenido que enfrentar a los efectos graves que la infección vírica produce en algunos pacientes, desde la afectación respiratoria severa hasta los problemas trombóticos o la intensa afectación inflamatoria llamada "tormenta de citoquinas" y el fallo multiorgánico. La utilización de recursos farmacológicos como la anticoagulación o los antiinflamatorios, como la dexametasona, en especial su uso temprano ha sido en muchos casos la actitud terapéutica adoptada, siempre en función de la experiencia de los equipos clínicos. No ha faltado el recurso a las células madre mesenquimales derivadas de la grasa corporal, cuyo potencial antiinflamatorio demostrado ayuda a resolver los casos de extrema gravedad<sup>10</sup>.

En definitiva, más de 2.500 nuevos ensayos<sup>11</sup> clínicos en marcha, en busca de demostraciones adecuadas que permitan aprobar terapias contra COVID-19 marcan notables cambios de tendencias, tanto en agencias regulatorias como en el ámbito de las propias empresas innovadoras, sus programas de cooperación y la colaboración público-privada para el desarrollo de medicamentos.

Finalmente, el logro de la vacuna también se revela desde el principio como un objetivo fundamental, los esfuerzos en pro de su desarrollo se inician desde el principio, al tiempo que el logro de algún hito impacta de lleno en la economía, como también afectan a sus expectativas –en tiempo real– los aparentes fracasos que se puedan dar, aunque sean provisionales. En cualquier caso, de nuevo los paradigmas al uso se han de revisar para plantear el que la inmunización pronto sea la terapia preventiva de la COVID-19 por excelencia.

En el tiempo transcurrido desde el descubrimiento del virus aún falta mucho por conocer de la respuesta inmunitaria, su naturaleza humoral o celular y su duración. Sin embargo, para el desarrollo de vacunas<sup>12</sup> se manejan ya un

número notable de plataformas que cubren toda la variedad de posibles planteamientos de antígenos para inmunización. Entre ellos, están la vacunas a base de genes, ya sea en forma de RNA vírico o su DNA complementario, serían vacunas a base de ácidos nucleicos para inducir la expresión de proteínas antigénicas en el sujeto vacunado. De alguna forma se puede plantear que de tener éxito serían más fáciles de escalar en su producción, dada la enorme demanda previsible. En cuanto a las vacunas integradas por proteínas antigénicas, pueden ir desde preparaciones del virus completo inactivado hasta sus proteínas individuales o fragmentos de las mismas.

Las plataformas para vacunas frente a SARS-CoV-2 se amplían notablemente con formas de este mismo virus atenuado, hasta otros virus (como los derivados de adenovirus) que puedan servir para vectorizar sus antígenos y lograr una respuesta inmunitaria protectora. Todo ello en un contexto en que con frecuencia se plantean ensayos en humanos, fases I y II, sin haber agotado aún la etapa de experimentación animal.

En conclusión, la emergencia sanitaria global, aún en fase aguda en el conjunto del mundo está suponiendo la revisión de la forma de aplicar paradigmas sanitarios que estaban bien establecidos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Irwin W. Sherman. En "Twelve Diseases that changed our World". American Society for Microbiology Press. Washington DC 2007.
2. Así fue denominado por el Comité Internacional de la Taxonomía de Virus, por ser un coronavirus parecido al SARS-CoV, que también emergió en China en noviembre de 2002 causando el llamado Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS, siglas en inglés). Este virus se propagó intensamente pero se extinguió en Agosto de 2003.
3. Esta página web de la Universidad John Hopkins ofrece información actualizada de la evolución de la pandemia en el mundo <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.
4. Chen B, et al. Overview of human lethal coronaviruses. *Signal Transduction and Targeted Therapy* (2020) 5:89.
5. Wrapp D, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* (2020) 367:1260.
6. Long Q,X, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine* (2020) <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>.
7. Tamargo J. Tratamiento del COVID-19: disparando en la oscuridad. <https://www.ranf.com/noticia/tratamiento-covid-19/>.
8. Pandey A. Potential therapeutic targets for combating SARS-CoV-2: Drug repurposing, clinical trials and recent advancements. *Life Sciences* (2020) <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117883>.
9. Harrison Ch. Drug researchers pursue new lines of attack against COVID-19. *Nature Biotechnology* (2020) 38:655.
10. Sánchez-Guijo F. Adipose-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia requiring mechanical ventilation. A proof of concept study. *EClinical Medicine* (2020) <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100454>.
11. Ledford H. It may become quicker and easier to trial drugs. *Nature* (2020) 582:172.
12. Graham BS. Rapid COVID-19 vaccine development. *Science* 10.1126/science.abb8923 (2020).