

## Búsqueda de Fármacos en la Pandemia: Viejas recetas para una nueva noxa?

JORGE O. ERRECALDE, CARLOS EDDI

### Introducción

Los *Australopithecus afarensis*, hace más de tres millones de años, en su selección de diversos alimentos fueron identificando algunos por sus características especiales, quizás medicamentosas. Bien podría ser este el momento del inicio de la Farmacología.

Los fármacos, por lo tanto, surgen junto con los alimentos. Se consideraba a la enfermedad causada por dioses perversos, malos espíritus y hechicería. Las curaciones eran encantamientos, ceremonias, hierbas. La enfermedad creaba inquietud en los miembros del grupo-tribu, y eso los movilizaba para resolver el problema. Así surgieron miembros que se “especializaron” en este tipo de problemas, que terminaron siendo los hechiceros o médicos brujos. La medicina recién se tornó curativa con los antimicrobianos, hace 100 años. La humanidad entró, en ese momento, en la verdadera edad del medicamento. Hasta entonces los fármacos no pasaban de ser sintomáticos, aunque algunos, como los analgésicos, anestésicos, sedantes, digitálicos y derivados de la quina, habían mostrado su gran utilidad terapéutica.

Recién a partir de hace unos 5000 años tenemos datos de uso de fármacos en las culturas china, egipcia, babilónica, mesopotámica, en que efedra, opio, azufre y otros comienzan a ser utilizados. A través de las culturas griega y romana, la llegada del cristianismo y el renacimiento con sus avances y retrocesos científicos se siguió ampliando la farmacopea. Coca, quina e ipeca son ya productos del Nuevo Mundo. En el siglo XIX surge la farmacología experimental y, con la llegada del siglo XX se produce la revolución farmacológica que conocemos.

Pero, como evolucionó la búsqueda de nuevos medicamentos?

Lo primero que se usó, lógicamente, fueron productos animales, vegetales o minerales sin purificar. Posteriormente se comenzó a extraer sustancias activas por métodos diversos. La incorporación de medición en peso de los extractos fue un

enorme avance, complementado posteriormente con la valoración en potencia de esos extractos. La identificación de moléculas activas comienza en los siglos XVI-II y XIX. La semisíntesis, es decir la modificación de moléculas obtenidas de la naturaleza para mejorar alguno de sus aspectos, y finalmente la síntesis completa de fármacos, completan en cuadro de evolución de la búsqueda de medicamentos.

Pero, como evolucionó esa búsqueda en los últimos años?

Los primeros sistemas de screening de fármacos eran relativamente simples. Se hacían extractos de, por ejemplo, un vegetal, y se los testeaba en diferentes sistemas: cardiovascular en ratas, uterino en ratas, músculo liso aislado, antimicrobiano en placa de Petri, antineoplásico en cultivos celulares, etc. Eso podía identificar algún efecto concreto para avanzar en el desarrollo. Era un proceso muy lento y laborioso. La difusión de las primeras computadoras accesibles en la década de los 80 permite que se comiencen a modelar fármacos y sus receptores, y componerse las primeras bibliotecas farmacológicas informatizadas. En poco tiempo se comenzó a trabajar en diseño de fármacos por computadora. En base a estructuras definidas, se avanzaba en modificaciones espaciales adaptables a receptores conocidos, se las modificaba y se las seleccionaba, en etapas previas a su introducción al laboratorio.

A comienzos de la década de los 90, se comienza a utilizar una nueva metodología, el screening de alto rendimiento. Era capaz de testear varios miles de compuestos en pocos meses. Era revolucionario. Se trataba de testear a través de una reacción muy simple, rápida y de claro punto final, el efecto que fármacos diversos ejercían sobre determinado paso metabólico, unión a receptor, etc.

El screening de alto rendimiento evolucionó. Dado que existen bibliotecas de cientos de miles de compuestos químicos en las grandes compañías farmacéuticas, con el perfeccionamiento de esta metodología, se llegó a testear millones de compuestos en pocos días. Esta metodología que se desarrolla literalmente al azar, en algunos casos puede ser guiada por selección de compuestos computarizada, basada en el conocimiento de la estructura de los receptores blanco o dianas. De esta manera se identifican fármacos cabezas de serie para su transformación en candidatos para el desarrollo clínico, validación de dianas para su uso terapéutico, etc.

Estas metodologías no son revolucionarias, representan la evolución de tecnologías que ya llevan años de práctica y que se vuelven más poderosas con el aumento del conocimiento y del armamento científico y computacional disponible. Es indiscutible el impacto que la innovación y la evolución en la búsqueda de nuevos fármacos tiene y tendrá, cada vez más, en el tratamiento de enfermedades y en

la calidad de vida de los seres humanos. La humanidad dispone de herramientas extremadamente sofisticadas. Estas son capaces de enfrentar con éxito variedad de noxas que, lo que, hace pocos decenios, hubiera sido imposible de imaginar.

Sin embargo, no existen respuestas a todos los desafíos. Hasta hace unos pocos meses, la magnitud del fenómeno de la resistencia a los antimicrobianos acaparaba la atención de los organismos internacionales de salud. Y lo hacía con toda razón. La resistencia microbiana amenaza con retrotraer la terapia de las enfermedades bacterianas a la era pre-antibiótica. Y en esa lucha estábamos, concentrados pensando en la mejor manera de utilizar los antimicrobianos protegiendo a la humanidad del flagelo infeccioso, sin poner en riesgo las más preciadas herramientas para combatirlo. Pero nuestro planeta siempre tiene sorpresas, para bien o para mal. En la profundidad de las junglas, en la oscuridad de cavernas inaccesibles, en ecosistemas recónditos, la vida fluye lejos de nuestro control. Especies animales escasamente estudiadas, pobladas por microbiotas más desconocidas aún, formadas por miríadas de bacterias y virus de diferentes tipos. Esas bacterias y virus son, en su gran mayoría simbioses que colaboran con las funciones del organismo que habitan.

En algunos casos, misteriosos miembros de esas anónimas comunidades conviven en paz con su hospedador, pero por razones desconocidas son capaces de ejercer efectos nocivos sobre otros animales. Mientras las condiciones ecológicas lo permitan, esos microorganismos se mantendrán en su nicho, conviviendo pacíficamente con su simbiote. Pero cuando esas condiciones se alteran -y eso ocurre cada vez con mayor frecuencia-, ellos pueden “saltar” entre especies y, eventualmente, alcanzar alguna que sea especialmente susceptible a su actividad patogénica.

El cambio climático, la deforestación, las grandes migraciones, la globalización con sus viajes intercontinentales de millones de personas por día, importantes factores culturales y otras variables, se combinan para generar las condiciones de inestabilidad que favorecen el “salto” viral y la colonización de nuevos hospedadores. Y cuando en uno de esos “saltos” la caída es en un humano, el resultado es simple, una nueva enfermedad. Claro que esa nueva enfermedad puede ser un simple resfrío, al que no se dará importancia, o eventualmente, una enfermedad multiorgánica capaz de matar. Y si a esa capacidad patogénica sumamos una elevada capacidad infectiva, estamos frente a una verdadera máquina infecciosa, capaz de generar graves epidemias. Eso fue lo que ocurrió a fines de 2019. La pandemia originada por el coronavirus SARS-CoV-2, que provoca la enfermedad COVID-19, es la crisis global más importante que enfrenta la humanidad, desde la Segunda Guerra Mundial. Desde su aparición en Asia, el virus se ha extendido a todos los conti-

mentes, excepto a la Antártida. La pandemia es mucho más que una crisis de salud, también ha generado una crisis socioeconómica, y en muchos casos política, sin precedentes. La humanidad, padecerá sus efectos durante mucho tiempo.

Hasta el presente, SARS-CoV-2 ha contagiado a millones de personas superando el millón de muertes. Los sistemas de salud, en muchos países, aún en los considerados desarrollados, han sufrido un grave colapso de su capacidad operativa, para atender a los pacientes afectados.

Diariamente, las personas pierden empleos e ingresos, sin ninguna seguridad de saber cuándo volverá la normalidad. Las compañías aéreas, la industria, el turismo y el comercio en general, están en graves dificultades económicas.

La Organización Internacional del Trabajo estima que se podrían perder 195 millones de empleos.

El Banco Mundial estima que se producirá una disminución de US \$ 110 mil millones en remesas a los países menos desarrollados, lo que podría significar que 800 millones de personas no podrán satisfacer sus necesidades básicas. Los países en desarrollo podrían llegar a perder al menos US \$ 220 mil millones en ingresos.

Durante la pandemia de 1918, llamada Gripe Española, se calcula que alrededor de 500 millones de personas o un tercio de la población mundial se infectó con el virus de la influenza A subtipo H1N1. La cantidad de muertes estimada fue de más de 50 millones a nivel mundial. A diferencia de la actual pandemia de COVID-19, donde la mortalidad mayor se concentra en los adultos mayores y principalmente en pacientes con comorbilidades previas, durante la gripe española no solo morían personas de grupos vulnerables como los niños y ancianos o quienes tenían enfermedades crónicas como tuberculosis o diabetes, sino personas entre los 20 y 40 años previamente sanas.

Si bien el virus H1N1 de 1918 ha sido muy investigado, las propiedades que hicieron que fuera tan devastador aún no están claramente definidas. Sin vacunas para protegerse contra la infección por la influenza y sin antibióticos para tratar infecciones bacterianas secundarias que pudieran estar asociadas a las infecciones por influenza, los esfuerzos de control a nivel mundial se limitaron a intervenciones no farmacéuticas como aislamiento, cuarentena, buenos hábitos de higiene personal, uso de desinfectantes y limitaciones de reuniones públicas, que se implementaron de manera desigual.

Las medidas de contención de la pandemia de hace un siglo también suenan familiares en la actualidad: desinfección y cierre de espacios públicos, teatros, escuelas y fronteras. Como entonces no existían los teléfonos particulares, se fumigaban a los teléfonos e incluso a las telefonistas en los lugares donde los ciudadanos

acudían a llamar. Se sabe que, en la pandemia de 1918, como en la actualidad, en los países en que se obligaba a usar mascarillas, se arrestaba y/o multaba a los infractores que no las usaban. Se discute que el final global de la pandemia ocurrió en 1920, supuestamente, cuando la sociedad acabó por desarrollar una inmunidad colectiva a la gripe, aunque el virus nunca desapareció por completo. Por otra parte, se ha reportado que, dado que el virus estaba en constante mutación durante la pandemia, probablemente pudo no haber generado inmunidad colectiva.

Se han encontrado trazas del mismo virus en otras gripes. La gripe española siguió apareciendo, el H1N1 haciendo mutaciones y adquiriendo material genético de otros virus. Por ejemplo, el virus de la gripe pandémica de 2009 tenía elementos genéticos de virus anteriores.

Si bien hay diferencias concretas entre la pandemia de 1918 y la actual, provocada por el virus SARS-CoV-2, las dificultades que se presentan, aun más de un siglo después, son muy semejantes. Aun cuando se dispone en la actualidad de antivirales, antibióticos y fármacos para paliar la enfermedad, no existen vacunas que puedan terminar con la circulación viral, evitando contagios y las consecuentes muertes sobre todo en los ancianos.

El comienzo de la actual pandemia se puede considerar el 31 de diciembre de 2019, cuando el gobierno de la República Popular China, informa a la Organización Mundial de la Salud, que en la ciudad de Wuhan, se produjeron súbitamente, 27 casos de neumonías de etiología, hasta ese momento, desconocida.

## Agente etiológico

La secuenciación del genoma completo y el análisis filogénico del virus SARS-CoV-2, agente etiológico de la enfermedad COVID-19, permitió definir que se trata de un  $\beta$  coronavirus formado por un genoma de ácido ribonucleico (ARN). El virus está encapsulado en forma esférica u ovoide con un diámetro de aproximadamente 60 a 140 nm. La estructura de la región del gen de unión al receptor celular, es muy similar a la del SARS. El SARS-CoV-2 está compuesto esencialmente por cuatro proteínas, la proteína N estructural, que está asociada al ARN del virus formando el nucleocápside, la proteína M que forma la membrana, la proteína E que forma la envoltura y la proteína S que corresponde a las espigas que forman la corona viral. La evidencia actual sugiere que el SARS-CoV-2 surgió de una fuente animal. Los datos de la secuencia genética revelan que el SARS-CoV-2 es un pariente cercano

de otros CoV que circulan en poblaciones de murciélagos *Rhinolophus* (murciélagos herradura). Sin embargo, hasta la fecha, no hay suficiente evidencia científica para identificar la fuente del SARS-CoV-2 que explique la ruta original de transmisión a los humanos. Se sospecha con alta probabilidad, como se mencionó en la etiología, que pueda haber involucrado a un huésped intermedio que, para algunos investigadores, podría ser el pangolín.

En medio de la emergencia global de salud pública de COVID-19, es razonable preguntarse por qué los orígenes de la pandemia son importantes. La respuesta es que la comprensión detallada de cómo un virus animal saltó los límites de las especies para infectar a los humanos de manera tan agresiva, ayudará a prevenir futuros eventos zoonóticos.

## Alternativas terapéuticas para el tratamiento de covid-19

En el momento de la edición de este capítulo no hay disponibles vacunas para detener el avance del SARS-COV-2. Existen en el mundo más de cien proyectos de vacunas en pleno desarrollo. Se usan desde las más sofisticadas biotecnologías que incluyen la incorporación de vectores virales que aporten información a células de los pacientes para que éstas elaboren su propia vacuna, hasta las antiguas y bien probadas técnicas de atenuar o inactivar virus para su uso inmunogénico. Ninguno de estos proyectos será de implementación rápida.

Tampoco se dispone de fármacos antivirales capaces de detener el desarrollo del del SARS-COV-2. Hay una serie de fármacos que se están utilizando sin demostración categórica de eficacia. Claro que se debe comprender que la fuerte esfera emocional que rodea a la pandemia, tiene influencia en las decisiones que rodean a la experimentación con fármacos potencialmente eficaces. No obstante, son los científicos quienes deberían identificar las herramientas óptimas para obtener los mejores resultados en el menor tiempo.

## Medicación potencialmente disponible para el tratamiento de covid-19

El tratamiento clínico actual incluye medidas de prevención y control de infecciones y atención de apoyo que incluye entre otras acciones, antiinflamatorios,

antibióticos para tratamiento de la neumonía bacteriana asociada, Interferones, oxígeno y soporte respiratorio mecánico, además de un sofisticado menú de agentes terapéuticos de dudosa eficacia.

La gravedad de la pandemia y la ausencia de un antiviral específico y eficiente, ha obligado al reposicionamiento de fármacos antivirales, antineoplásicos, anti-parasitarios, inmunoterapias y drogas antiinflamatorias, que podrían tener efectos beneficiosos en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

## Reposicionamiento de Fármacos Antivirales

### ■ Remdesivir

Se trata de un fármaco nuevo, con antecedentes de tratamiento de ébola publicados en 1999. El remdesivir es un profármaco de un análogo de adenina, inhibidor de la polimerasa con actividad antiviral contra virus de ARN que fue usado tanto para el tratamiento de SARS, MERS y durante los últimos brotes de Ébola en Africa. Remdesivir demostró tener eficacia *in vitro* e *in vivo* contra SARS-CoV-2, aunque es necesaria más investigación para sacar conclusiones válidas.

### ■ Favipiravir

Se describió la actividad del Favipiravir por primera vez en 2013. Favipiravir fue desarrollado en 2014 en Japón para el tratamiento de la gripe aviar resistente a los inhibidores de la neuraminidasa.

En la actualidad se están llevando a cabo ensayos controlados, tanto en China como en Japón, sin categórica demostración de eficacia.

### ■ Oseltamivir (Tamiflu)

El oseltamivir (conocido como Tamiflu) es un medicamento aprobado para el tratamiento de la gripe A y B. Fue desarrollado a partir de 1992.

Un estudio en Wuhan informó que no se observaron resultados positivos después de administrarse tratamiento antiviral con oseltamivir.

■ Lopinavir / Ritonavir

La asociación de los inhibidores de la proteasa, lopinavir y ritonavir es un tratamiento aprobado para el tratamiento del VIH. Mostró beneficios en pacientes adultos con enfermedad grave. Hubo alguna otra prueba de esta combinación, pero no solo no se observaron beneficios consecuencia del tratamiento, sino que los pacientes presentaron efectos adversos como diarrea, náuseas y astenia.

■ Cloroquina, hidroxiclороquina y azitromicina

La cloroquina es un fármaco importante en el tratamiento de la malaria y enfermedades autoinmunes (como la artritis reumatoide, AR y lupus eritematoso). Como hallazgo interesante, el derivado hidroxiclороquina ha demostrado ser significativamente más potente que la cloroquina *in vitro*. Es de destacar que un ensayo aleatorio controlado en Wuhan, China validó la eficacia de la hidroxiclороquina sobre el grupo control no tratado, en acortar significativamente el tiempo de recuperación. También se usó hidroxiclороquina combinada con azitromicina en el tratamiento de 20 pacientes con COVID-19 grave, lo que permitió la eliminación del virus. Aunque esas evidencias avalarían el uso de hidroxiclороquina en combinación con azitromicina, la aparición de alteraciones electrocardiográficas causadas por este régimen combinado obliga a la cautela.

■ Umifenovir

Se trata de un derivado de los ácidos indol carboxílicos, que se desarrolló por primera vez en 1988 en Rusia y desde entonces ha sido aprobado tanto en Rusia como en China para tratar las infecciones asociadas con la gripe A y B y otros arbovirus. El umifenovir no acorta el tiempo de negatividad del SARS-CoV-2, o la duración de la estancia hospitalaria en pacientes sin UCI con COVID-19.

■ Ribavirina

La ribavirina se utiliza conjuntamente con interferones para tratar la hepatitis C en personas que no han sido previamente tratadas con interferón. No hay pruebas de su eficacia frente al SARS-COV-2.



#### ■ Teicoplanina

La teicoplanina, es un glucopéptido utilizado habitualmente para tratar infecciones bacterianas por estafilococos, pero también ha demostrado tener eficacia in vitro contra varias virosis, incluyendo MERS y el SARS. Un estudio reciente demostró que esta actividad se conservó contra el SARS-Cov-2. Estos resultados requieren confirmación clínica en ensayos aleatorizados.

### Reposicionamiento de fármacos inmunomoduladores para el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

#### ■ Anakinra, inhibidor de la interleucina (IL)-1

Anakinra es un antagonista del receptor de la interleucina IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  aprobado en 2001 en EEUU y en 2002 en Europa, para su empleo en pacientes con Artritis Reumatoidea (AR). Si bien su mecanismo sugeriría su utilidad, hasta la actualidad este medicamento no se encuentra recomendado en ningún protocolo.

#### ■ Anticuerpo monoclonal Tocilizumab inhibidor de la interleucina (IL)-6

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal empleado en la exacerbación de la Artritis Reumatoidea. Originalmente, se diseñó, para inhibir la unión de IL-6 a sus receptores de modo tal de aliviar el síndrome de liberación de citoquinas (SLC). No existen aún datos que avalen su uso clínico.

#### ■ Corticoides

El empleo de corticoides en el tratamiento de COVID 19, es hasta el presente un verdadero enigma. Durante las epidemias de SARS y MERS, la terapia con corticosteroides no necesariamente mejoró clínicamente a los enfermos. La OMS en un primer momento de la actual pandemia de SARS-CoV-2 no recomendó su empleo. No obstante, las sociedades médicas en China recomiendan un empleo prudente de los mismos.

#### ■ Interferones

Los interferones, son producidos por las células del sistema inmunitario y se consideran críticos en la respuesta inespecífica, frente a las infecciones virales. Los IFN tipo III actúan como la primera línea de defensa contra la infección, reservando la respuesta IFN tipo I más potente para cuando las respuestas locales son insuficientes. Recientemente se ha descubierto que una estrategia que usa el SARS-CoV-2 para propagar su infección es bloquear la producción de IFN I y III en los pacientes infectados. En base a la seguridad y buenos resultados en modelos experimentales, se han propuesto estrategias para la administración temprana de IFN a pacientes con COVID-19.

### Anticuerpos monoclonales, Sarilumab y Emapalumab

- Sarilumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe al receptor de la IL-6. Está aprobado para la Artritis Reumatoidea moderada a severa.
- Emapalumab es un anticuerpo anti-interferón-gamma (IFN $\gamma$ ) se utiliza en la terapia de linfocitosis hemofagocítica.  
Son productos prometedores, pero se requiere investigación clínica.

### Tratamiento con Plasma Convaleciente

Este tratamiento consiste en la inmunoterapia pasiva utilizando sangre rica en anticuerpos de pacientes que han superado la enfermedad. Este método se ha usado en el caso del virus del ébola, el MERS y en la fiebre hemorrágica Argentina. Sus beneficios radican en los anticuerpos del plasma que podrían suprimir la viremia si se lo administra precozmente. Si bien no hay datos en el caso de la infección por COVID-19, se trata de una alternativa, en la que se está trabajando en la actualidad.

### Tratamiento con Suero Hiperinmune Equino

La sucesiva administración de dosis crecientes de antígeno a caballos, puede dar lugar a excelentes rendimientos de anticuerpos anti SARS-COV-2. En nues-

tro país se trabaja intensamente en este tema y están muy avanzadas las pruebas de eficacia e inocuidad.

## Bacillus Calmette-Guérin

El Bacillus Calmette-Guérin (BCG), ha sido y es una herramienta excelente para la inmunización contra la tuberculosis. También se ha utilizado ampliamente como terapéutica concomitante para el cáncer de pulmón y prevención del mismo. BCG podría reducir la progresión grave de la enfermedad y reduciendo mortalidad y discapacidad en los sobrevivientes.

## Reposicionamiento de Fármacos Antiinflamatorios y Antiparasitarios

### ■ Indometacina

La indometacina, es un antiinflamatorio no esteroide y un posible inhibidor de la ciclooxigenasa (COX), que exhibe actividad antiviral *in vitro* contra el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS). Además, también presenta una actividad antiviral contra el coronavirus canino.

### ■ Niclosamida

La niclosamida (NIC) es un medicamento antihelmíntico aprobado para el tratamiento de helmintos parásitos desde ya hace mas de 40 años. Pareciera que la NIC también posee propiedades antivirales, que incluyen al SARS-CoV y SARS-CoV-2.

### ■ Nitazoxanida

La Nitazoxanida es un fármaco derivado de la sialicilamida usado como agente protozodocida y vermícida en animales. También está aprobada para infecciones por giardias y ascáridos en humanos.

Dado que se ha demostrado su eficacia antiviral, podría ser un candidato farmacológico potencial para SARS-CoV-2.

## ■ Ivermectina

La Ivermectina es un antiparasitario considerado por la OMS como medicamento esencial, aprobada por la FDA de los E.E.U.U., y ampliamente usada en animales y humanos a nivel mundial desde hace casi 40 años. Hasta el año 2008 se habían administrado cerca de 2,000 millones de tabletas en más de 68 millones de personas en África, Latinoamérica y Yemen, con lo cual se logró erradicar la Oncocercosis y considerada por la OMS como un fármaco esencial.

En abril de 2020 Caly y col. comunicaron la eficacia de ivermectina en la inhibición del desarrollo de SARS-COV-2 en cultivos celulares a concentraciones muy elevadas.

El bien conocido mecanismo antiparasitario de la IVM se ejerce a nivel de los ionóforos de cloro de los receptores glutamatérgicos del sistema nervioso de los parásitos, inhibiendo su motilidad y actividad digestiva, lo que los lleva a la muerte. Pero cuando se habla de actividad antiviral, la concentración del fármaco para ejercer su efecto y su efecto mismo cambian. Si bien aún se trabaja en el tema, el mecanismo de acción de la IVM pareciera ejercerse a nivel celular, compitiendo con un transportador que permite la entrada de componentes virales al núcleo de la célula, donde bloquean la respuesta defensiva de la misma a la invasión viral.

El hallazgo de la actividad antiviral de IVM disparó decenas de pruebas en todo el mundo, y especialmente en el hemisferio sur, en que existe muchísima experiencia sobre su utilización. Pero al mismo tiempo motorizó su uso indebido e incorrecto por parte de la población, pero en muchos casos por parte de profesionales, veterinarios, médicos e incluso autoridades. La utilización de IVM en dosis antiparasitarias, durante períodos prolongados, no solamente no tendrá ningún efecto antiviral, sino que seleccionará parásitos resistentes, atentando contra una indicación fundamental, la más importante de este fármaco.

Si bien, como decíamos hay muchas pruebas de eficacia de ivermectina frente a SARS-COV-2 en el mundo, no existen pruebas terminadas reportando

resultados concretos. Sin embargo, en nuestro país ha finalizado una prueba de concepto en que se administraron dosis de 0,6 mg/kg/día, durante cinco días consecutivos, midiéndose la carga viral y concentraciones de ivermectina a diferentes tiempos post-administración. Como hallazgo interesante los pacientes que evidenciaron las biodisponibilidades más elevadas fueron los que tuvieron los mejores resultados. La conclusión, por lo tanto, fue que alcanzando las concentraciones necesarias, la ivermectina fue eficaz bajando las cargas virales en pacientes de COVID-19. Se trata de una prueba de concepto con solamente 30 pacientes tratados, por lo que se necesita pasar a estudios con una mayor cantidad de participantes.

## REFLEXIONES FINALES

La pandemia de COVID-19 representa la mayor crisis mundial de salud pública en los últimos 100 años. Las vacunas y/o medicamentos terapéuticos específicos dirigidos al SARS-CoV-2 estarían disponibles en meses o años. Diariamente se genera conocimiento científico médico e investigación básica y clínica para el tratamiento de COVID-19 / SARS-CoV-2 de modo tal de que se disponga tanto de nuevos fármacos como del reposicionamiento de los fármacos que se emplean para el tratamiento de otras patologías. Sin duda alguna se trata de una batalla indefinida contra un peligroso virus altamente patógeno, con un potencial de propagación significativamente mayor al de otros coronavirus, como el SARS y el MERS.

Hasta la fecha, a excepción de la terapéutica de apoyo, COVID-19 es “esencialmente intratable”. En el presente trabajo, se menciona la potencial actividad terapéutica de numerosos medicamentos que están en proceso de reposicionamiento, evaluándose la eficacia terapéutica antiviral contra SARS-CoV-2, así como para el tratamiento del Síndrome de liberación de citoquinas (tormenta de citoquinas), un factor crítico de gravedad.

El reposicionamiento, involucra no solamente la reasignación de indicaciones, implica el ajuste de la dosis a emplear para evitar efectos adversos, y la determinación de actividad terapéutica evaluando la eficacia contra el virus.

Hasta el presente la única arma de que se dispone para cortar la circulación viral, ha sido el aislamiento social así como las medidas de higiene y el empleo de mascarillas protectoras, increíblemente las mismas que sirvieron para combatir la

gripe española en 1918. Los autores del presente trabajo, esperan sinceramente que en el futuro inmediato, se disponga de inmunoterapia segura y específica, así como de herramientas terapéuticas eficaces en los casos en los que las vacunas no estén indicadas.

## BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>
- Barry JM. The Great Influenza. New York, NY: Penguin Group; 2004:154-397.
- Blaising J, Polyak SJ, Pécheur E-I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. *Antivir Res.* 2014;107:84-94.
- Borio, L.L., Toner, E., and Bartlett, J. Overview of Oseltamivir Phosphate (Tamiflu®) and Key Points. *Clinicians' Biosecurity News*, 2005.
- Brian B. Gowen, Terry L. et. al., (2013) Favipiravir (T-705) Inhibits Junin Virus Infection and Reduces Mortality in a Guinea Pig Model of Argentine Hemorrhagic Fever. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, December 26, 2013.
- Burmeister, W.P.; Ruigrok, R.W.; Cusack, S. The 2.2 Å resolution crystal structure of influenza B neuraminidase and its complex with sialic acid. *EMBO J.* 1992, 11, 49-56.
- Caly, L., Druce, J., Catton, M., et. al. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-1 CoV-2 *in vitro*. *Antiviral Research*, <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>.
- Cao B, Wang Y, Wen D, et. al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020.
- Chen et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620302117>
- Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial (preprint). *MedRxIV*; 2020 Mar 31.
- Chu C., Cheng V., Hung I., et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004;59(3):252
- Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, et. al. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* 2013 Nov;100(2):446-54.
- Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017;93(7):449-63.
- Gautret P, Lagier J, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 20:105949.
- Haviernik, J., Štefánik, M., Fojtíková, M. et. al. Arbidol (Umifenovir): A Broad-Spectrum Antiviral Drug That Inhibits Medically Important Arthropod-Borne Flaviviruses. *Viruses.* 2018 Apr; 10(4): 184.
- Karolwiecky A y cols. Ivermectin\_Effect on SARS-CoV-2 Replication in Patients With COVID-19. Trabajo terminado en septiembre 2020. En redacción. *ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04381884*

- Lam, T.T., Shum, M.H., Zhu, H. et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* (2020).
- Laura Lara Martínez, María Lara Martínez. La gripe de 1918. Consecuencias políticas, sociales y culturales. UDIMA, Univ. a Distancia de Madrid, Julio 2, 2018.
- Lian N., Xie H., Lin, S. et. al. Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective study. *Clinical Microbiology and Infection* 26, 917-921 (2020)
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395:565
- Malone, D., Tram, T., Poordad, F. Cost-efficacy Analysis of Peginterferon alfa-2b Plus Ribavirin Compared With Peginterferon alfa-2a Plus Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C. *J Manag Care Pharm.* 2005 Oct; 11 (8):687-94.
- McClellan K, Perry CM. Oseltamivir. *Drugs.* 2001;61(2):263–83.
- OIT, Observatorio de la OIT:El COVID-19 y el mundo del trabajo. Cuarta edición. Estimaciones actualizadas y análisis. 27 de mayo de 2020
- Organización Mundial de la Salud. Lista Modelo de Medicamentos esenciales de la OMS 15ª lista, marzo de 2007. [https://www.who.int/medicines/publications/08\\_SPANISH\\_FINAL\\_EML15.pdf](https://www.who.int/medicines/publications/08_SPANISH_FINAL_EML15.pdf)
- Palmieri, G., Ambrosi, G, Ferraro, A., et. al. Clinical and Immunological Evaluation of Oral Ribavirin Administration in Recurrent Herpes Simplex Infections. *J Int Med Res* . Sep-Oct 1987;15(5):264-75.
- Pécheur E-I, Borisevich V, Halfmann P, et. al. The synthetic antiviral drug arbidol inhibits globally prevalent pathogenic viruses. *J Virol.* 2016;90(6):3086–92.
- Spinney, Laura, *Pale Rider: The Spanish Flu of 1918 and How It Changed the World.* Hardcover, HPB Inc. storefront – September 12, 2017.
- Srinivasan, Suhas; Cui, Hongzhu, Gao, Ziyang, et.al. Structural Genomics of SARS-CoV-2 Indicates Evolutionary Conserved Functional Regions of Viral Proteins». *Viruses* 12 (4): 360.
- Tchesnokov, Egor P.; Feng, Joy Y.; Porter, Danielle P.; Götte, Matthias (04 04, 2019). «Mechanism of Inhibition of Ebola Virus RNA-Dependent RNA Polymerase by Remdesivir». *Viruses* 11 (4). ISSN 1999-4915. PMC 6520719. PMID 30987343. doi:10.3390/v11040326..
- The World Bank, *World Bank Predicts Sharpest Decline of Remittances in Recent History.* Pres Release. April, 22, 2020
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579:270.