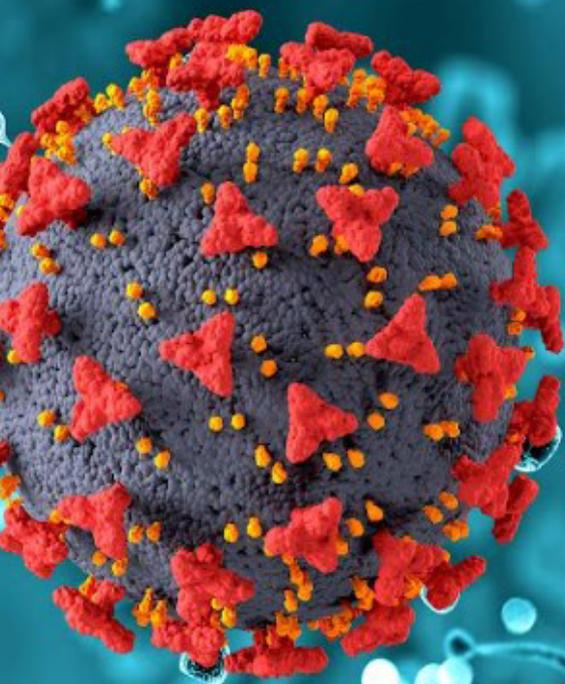


Alicia Ponte-Sucre



Lecciones de pandemia

COVID-19

UN CAPÍTULO EN LA HISTORIA DEL SIGLO XXI



ACADEMIA DE CIENCIAS
FÍSICAS, MATEMÁTICAS Y NATURALES

Alicia Ponte-Sucre

Lecciones de pandemia
COVID-19
un capítulo en la historia del siglo XXI



ACADEMIA DE CIENCIAS
FÍSICAS, MATEMÁTICAS Y NATURALES



© Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales, 2023

Publicado por la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales
Palacio de las Academias, av. Universidad, apartado postal 1421, Caracas 1010-A,
Venezuela

Colección Divulgación Científica y Tecnológica

Hecho el depósito de ley

Depósito legal: DC2023001563

ISBN: 978-980-6195-87-5

Comisión Editora:

Deanna Marcano (coordinadora)

Ismardo Bonalde

Gioconda San Blas

Coordinación de edición:

Pamela Navarro

Corrección de texto:

Pamela Navarro y Deanna Marcano

Diseño de carátula:

María Alejandra Ramírez

Imagen de carátula:

Imagen de kjpargeter en [Freepik](#)

Diagramación y diseño gráfico:

María Alejandra Ramírez

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en un sistema de recuperación, o transmitida, en cualquier forma o por cualquier medio, sin la previa autorización escrita del autor y de la Academia.

*Dedicado al personal de salud, los pacientes y las familias venezolanas.
Gracias por su entrega en estas terribles circunstancias.*

Índice general

Prólogo	VI
Presentación	XI
Prefacio	XIV
<hr/>	
1. Lecciones de pandemia, COVID-19, un capítulo en la historia del siglo XXI	1
2. COVID-19, tantas preguntas, tan pocas respuestas... ¿Capacidad de adaptación? Parte I	6
3. COVID-19, tantas preguntas, tan pocas respuestas... ¿Capacidad de adaptación? Parte II	14
4. ¿COVID-19, dónde estamos a finales de julio, en el enfoque terapéutico? Parte I	18
5. ¿COVID-19, dónde estamos a finales de julio, en el enfoque terapéutico? Parte II	26
6. COVID-19, mayo 2021: ¿dónde estamos en avances farmacológicos? Parte I	31
7. COVID-19, mayo 2021: ¿dónde estamos en avances farmacológicos? Parte II	41
8. Molnupiravir, el más avanzado de los antiviricos en desarrollo para COVID-19	47
9. El reto del tratamiento anti-COVID, cuánto hemos avanzado, ¿cómo estamos a enero 2022?	51
10. COVID-19: abordaje farmacológico a agosto 2022	67
11. COVID prolongado, el reto que nos pisa los talones	78
12. Salud Global y Una Salud, sinónimos de empatía, cooperación y compromiso Parte I	91
13. Salud Global y Una Salud, sinónimos de empatía, cooperación y compromiso Parte II	95
14. COVID-19, una oportunidad para aprender y crecer, una esperanza	103
15. COVID-19 y su reto intrínseco, perspectivas al 2023	109

MiradorSalud es una web que tiene once años publicando artículos en el campo de la salud, concretamente relacionados con nutrición, estilos de vida, vacunas, salud y mente y salud pública, con el objetivo de transmitir información al día sobre una vida saludable para que el lector experimente, aprenda, cambie y pueda lograr un bienestar físico y mental. No son artículos de opinión, tienen alta calidad científica y sus contenidos versan sobre tópicos relevantes. Durante estos años **MiradorSalud** ha registrado un alto número de visitas.

Los editores de **MiradorSalud** hemos tratado de dar a conocer temas novedosos y actuales, por lo que cuando apareció la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), nos dedicamos a investigar y publicar contenidos que fueran útiles para un público que lidiaba con la angustiante situación, primero, de una emergencia de salud pública de preocupación internacional (30 de enero de 2020), y luego, de una pandemia (11 de marzo de 2020) de una enfermedad desconocida con niveles alarmantes de propagación y gravedad, producida por un nuevo coronavirus (CoV), que no se había identificado previamente en el ser humano, hechos que condujeron a la confinación de casi toda la población del mundo. Es así como la Dra. Alicia Ponte-Sucre empezó a colaborar con **MiradorSalud** abordando el fenómeno de la pandemia provocada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2, SARS-CoV-2, que nos recuerda lo sufrido con la gripe española entre 1918 y 1920. Este coronavirus ha representado un gran reto para la comunidad científica, médicos, expertos en vacunas, trabajadores en salud pública y la sociedad en general y ha producido una pandemia que nos aterrorizó como la mejor película de ciencia ficción.

La pandemia del virus SARS-CoV-2 llegó a la Tierra sin avisar y encontró enteramente desprevenidos a la sociedad y a los científicos. No era imaginable que aconteciera un fenómeno planetario de tal magnitud. No se sabía cómo lidiar con un virus, cuyo origen aún no se conoce con certeza y que ha resultado ser cómplice en su comportamiento de virus tan difíciles de controlar como la influenza, el dengue y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) el cual, después de 40 años de descubierto, aún no cuenta con una vacuna.

Esta pandemia ha generado en el mundo demasiadas consecuencias nefastas. Basta con mencionar la magnitud de enfermos y muertes acontecidas en un tiempo muy corto, hecho que condujo a un colapso de los sistemas de salud en casi todos los países del planeta. La alta infectividad y capacidad de transmisión del virus obligó a un confinamiento total con cierre de escuelas, universidades, negocios de todo tipo, iglesias; se paralizó el trabajo presencial y la convivencia social, lo cual se suplantó con una convivencia digital que repercutió negativa y aceleradamente en la salud mental de la población, en la economía, en la socialización y en la libertad individual. La manera de vivir en el mundo había cambiado íntegramente y nos sobrepasaba la incertidumbre, el estrés, el aislamiento social, el miedo a enfermarnos, la cantidad de pérdidas familiares y de amigos por causa del SARS-CoV-2. En fin, un caos planetario... y no es una exageración. Muy pocos se dieron cuenta de lo que ocurría y mucho menos de sus consecuencias, fundamentalmente en los niños pequeños, cuyas secuelas se verán en los próximos veinte años.

La complejidad de este virus, al cual se le puede aplicar el fenómeno llamado «Pecado Antigénico Original» que afecta el sistema inmunitario y del cual hemos publicado artículos en la web, ha incidido notablemente en el desarrollo de vacunas para su control. Si bien las vacunas desarrolladas han logrado detener la pandemia como una emergencia global, aún no se ha alcanzado la vacuna eficaz que prevenga la reinfección; tal es la evolución del virus que ni la misma infección genera una respuesta inmune duradera, por lo que los fármacos desarrollados para aliviar la enfermedad han sido fundamentales en el control de esta pandemia. De aquí que sea un orgullo para **MiradorSalud** que la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales (ACFIMAN) reúna en un libro algunos de los artículos que sobre este tema escribió la Dra. Alicia Ponte-Sucre, brillante científica. Será un libro para la historia.

La Dra. Ponte-Sucre tiene una maestría en Biología, mención Fisiología y Biofísica, del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) y un doctorado en Farmacología de la Facultad de Farmacia en Universidad Central de Venezuela (UCV), Caracas - Venezuela. Es profesora titular e investigadora en la Escuela de Medicina de la UCV y es investigadora visitante en la Universidad de Wurzburg, Alemania. Es Individuo de Número (electo) de ACFIMAN, corporación que apadrina la edición de este excelente libro.

Resulta fascinante ver cómo evolucionan los artículos de la Dra. Ponte-Sucre, siguiéndole el paso a la evolución de la pandemia desde sus inicios, de la mano del desarrollo de las vacunas, pero, sobre todo, del proceso de revisión y estatus

de los avances farmacológicos basados en la científica y detectivesca exploración que describe Alicia —de ahora en adelante— de la alacena de medicamentos desarrollados o rescatados en la lucha contra de la enfermedad y de la creación de plataformas, coaliciones y alianzas de investigación contra la COVID-19 por parte de instituciones científicas, farmacéuticas, y gobiernos. Su discusión y enumeración de las estrategias desarrolladas para luchar contra el virus y contra la enfermedad son esclarecedoras: desde el diseño de antivirales para bloquear la propagación de los virus o prevenir que accedan a las células, el uso de antivirales «genéricos» orientados a familias de virus, de inmunomoduladores que limiten las reacciones inmunopatológicas exacerbadas de defensa del cuerpo y los daños concomitantes; las terapias para evitar los efectos deletreos de la enfermedad sobre los diversos sistemas del organismo, hasta las terapias con anticuerpos monoclonales o plasma de convalecientes para neutralizar a los virus.

Alicia comienza su relato/historia, a los cuatro meses de declarada la pandemia y en sus primeros escritos describe su origen, transmisión, apuntala la prevención individual y colectiva y facilita apuntes, entre otros aspectos, sobre cómo comportarse en un automercado, un ejemplo muy elocuente y cotidiano que nos causaba a todos muchas angustias. Reflexiona asimismo, sobre la evolución de las variantes y la adaptación del virus SARS-CoV-2 en el transcurso de la pandemia con el objeto de ponderar las medidas de control.

Luego, nos introduce en el área de los fármacos en búsqueda de un tratamiento contra la COVID-19, primero listando los posibles medicamentos y su modo de acción y los ensayos clínicos en marcha que comprenden a finales del 2020, una lista de opciones muy restringida. Para el año siguiente, 2021, las reinfecciones aparecieron, la alerta continuaba y Alicia nos muestra la ruta a seguir de un candidato a constituirse en un fármaco, partiendo de relatos de historia pasada, alguna reciente, de este mismo siglo XXI: el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS, por sus siglas en inglés) surgido en Guangdong-China en 2002, y el *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS, por sus siglas en inglés) en Arabia Saudita en 2012, y así continúa... para luego enfocarse en distintas opciones beneficiosas para el control del virus, como el remdesivir, el molnupiravir y esteroides, así como también describió las polémicas en torno a medicamentos de uso común como la cloroquina, entre otros.

Posteriormente, dedica un esclarecedor artículo al Molnupiravir, antiviral oral de uso frecuente hoy día, en el cual explica su modo de acción y los estudios clínicos realizados para su aprobación.

A principios del año 2022, a dos años de pandemia, se vislumbra un panorama manejable debido al desarrollo de vacunas y de medicamentos orales, producidos a gran velocidad que incidieron en la disminución de la mortalidad. Alicia describe todo el progreso de los medicamentos y terapias antivirales hasta esa fecha. Un trabajo bastante exhaustivo.

En agosto de 2022, actualiza el enfoque terapéutico contra la COVID-19 y enfatiza los problemas asociados a su desarrollo, a la distribución equitativa de los medicamentos, y a la vez, reflexiona sobre la importancia del papel de la ciencia, sus equivocaciones y desaciertos.

Aparece el *covid prolongado* que afecta múltiples órganos y los sistemas cardiovascular, renal, respiratorio y digestivo. Describe la vinculación posible entre el eje hipotálamo –hipófisis– glándula adrenal y el desbalance hormonal observado en paciente graves.

Al final, escribe tres potentes y profundos artículos en los que señala, con una visión esperanzadora, la oportunidad de aprender y crecer a partir de lo que ha representado esta pandemia. Comenta que es un evento que trasciende el paradigma actual y nos permitirá imaginar un futuro diferente, tras lo cual se debe reflexionar. En esta dirección, apunta los escenarios posibles a transitar en un rumbo hacia una salud global, donde la resolución de la crisis financiera, política y alimentaria es prioritaria. Para Alicia, en la travesía de este camino se requiere practicar la empatía —ponerse en el lugar del otro—, la cooperación y el compromiso, valores que todos debemos asumir para lograr un consenso global en torno al concepto de *Una Salud*. Esto es, sin duda, brillante.

Este libro finaliza con una perspectiva sobre la pandemia a la luz del año 2023 y pondera tres temas fundamentales: variabilidad del virus, procesos inmunológicos y el comportamiento humano. Sugiere, que quizás este momento llegó para aceptar que el mundo puede cambiar drásticamente de un momento a otro, por lo que es preciso enfocarnos en las próximas generaciones, asumiendo el rol que nos corresponde en esta, como ella menciona, «aldea global».

Es un libro inteligente que ubica histórica y secuencialmente lo acontecido en el ámbito de los enfoques terapéuticos abordados —sustentados en una sólida revisión bibliográfica— en el control de esta impresionante y cruel pandemia que a junio de 2023 ha causado casi 7 millones de muertes y casi 700 millones de casos en el mundo (Universidad de Johns Hopkins).

Desde el 5 de mayo de 2023, la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha declarado el fin de la COVID-19 como emergencia sanitaria internacional (ESPII), lo cual significa que la enfermedad es ahora un problema de salud establecido y persistente que no ha dejado de ser una amenaza para la salud mundial y continúa siendo un riesgo y una prioridad de salud pública global. Esto implica que los países pasen del modo de emergencia al manejo y control de la COVID-19 junto con otras enfermedades infecciosas, integrando las actividades de vigilancia y respuesta a la COVID-19 en los programas de salud regulares. La OMS insta a los países, y a sus sistemas de salud, al igual que a sus poblaciones, a no bajar la guardia.

Para terminar, nunca más vigentes las palabras de Alicia: «Es fundamental empoderar la responsabilidad individual que cada quien tiene en el contexto de la pandemia como aporte personal a la posibilidad real de pasar la página e intentar regresar a una vida cercana a lo que conocimos como normalidad. Esta tarea debe darse en la comunidad, no en las salas de hospitalización, cada uno de nosotros tiene el compromiso de consolidar la memoria compartida de preservar lo vivido para el futuro cercano y lejano. Asegurar la memoria de la COVID-19 es lo mínimo que les debemos a los fallecidos, al personal de salud, a nuestros vecinos, y en general a cada habitante de esta aldea global, pero en especial a los niños, herederos de nuestro futuro».

Reiteramos nuestro agradecimiento a Alicia, —querida colega y amiga— por este trabajo, cuya consolidación es una suerte de cartografía de lo transitado, experimentado, sufrido, invertido, errores cometidos, pero, sobre todo, nos hace conscientes de las capacidades construidas con enormes esfuerzos en estos terribles tres años. Nos facilita asimismo visualizar lo ganado, que debe ser conservado, mejorado con vigilancia e investigación continuada, evitando dismantelar los sistemas de respuesta contra la COVID-19, todo, para estar mejor preparados frente a eventos que puedan sobrevenir. Gracias, Alicia.

Irene Pérez Schael y María Soledad Tapia

Octubre 2023

La COVID-19 no ha desaparecido, ni será la última pandemia

Las epidemias han constituido un constante flagelo de la humanidad desde que hace más de 7500 años se comenzaron a establecer las primeras ciudades, en las cuales se introducían patógenos de animales para los cuales los humanos no habían desarrollado inmunidad. Cuando las primeras ciudades crecieron en tamaño y en número y se establecieron interacciones sociales y comerciales entre ellas, esos brotes aislados evolucionaron a grandes epidemias y pandemias [1]. La presencia de esos grandes flagelos fue interpretada con base en los conocimientos aceptados para la época [2] y a lo largo de los años permitió la generación de una copiosa literatura [3]. La Peste Negra, una mortífera epidemia de peste bubónica que asoló a Europa entre 1346 y 1353, causó la muerte de la mitad de su población, e impuso cambios importantes en la sociedad medieval, incluyendo el debilitamiento del sistema feudal, el estímulo a la innovación tecnológica y la diseminación de la cultura vernácula, entre otros. [4]. A principios del siglo XX ocurrió la pandemia de influenza de 1918–1919, conocida como Gripe Española, la cual ocasionó la muerte de un estimado de 50 a 100 millones de personas, considerando que la población total de la Tierra era algo menos de dos mil millones (ahora son alrededor de ocho mil millones) [5].

Sin embargo, a partir de la segunda mitad del siglo XIX hubo importantes avances científicos, tal como la formulación de la teoría microbiana de las enfermedades, que durante la primera mitad del siglo XX dio como resultado el desarrollo de antibióticos y vacunas que prometían controlar las enfermedades infecciosas. Ese optimismo, ciertamente prematuro, fue expresado por la máxima autoridad en materia de salud pública en el Gobierno de los Estados Unidos, el Cirujano General o General Surgeon, cuando en 1969 dijo que «ha llegado la hora de cerrar el libro sobre enfermedades infecciosas y declarar victoria sobre las pestilencias» [6]. Para ese momento y de manera silente, comenzaba a diseminarse en África un virus que causaría la gran pandemia iniciada en el siglo XX, como es el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) producida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esta pandemia se identificó por primera vez en los Estados Unidos en 1981, y se

estima que ha causado cerca de 36 millones de muertes en todo el mundo, y en la actualidad se estima ocasiona de 1 a 3 millones de infecciones por año. No obstante, para muchos la pandemia del SIDA ya no se considera una emergencia sanitaria, y el mundo se ha acostumbrado a vivir con ella, como lo ha hecho con la malaria y con muchas otras enfermedades.

En este contexto, y de manera brusca, a finales del 2019, aparece en China una nueva enfermedad con potencial pandémico y el mundo se moviliza para controlarla. Esa enfermedad, la COVID-19, es producida por el coronavirus SARS-CoV-2. La misma fue diagnosticada por primera vez en Venezuela en marzo de 2020 [7]. Para ese momento no era posible saber cómo evolucionaría la COVID-19; pero muy pronto, desde julio de ese año, la Dra. Alicia Ponte-Sucre, excelente investigadora venezolana y buena amiga, comenzó a estudiar la información científica que poco a poco se iba produciendo en el mundo y, muy importante, también a analizar el significado de esa información y a divulgarla en una serie de artículos que en conjunto constituye este valioso libro.

En su momento, los artículos, quince en total, que se publicaron hasta abril del 2023, estimularon una discusión en tiempo real de una pandemia en pleno desarrollo eso lo diferencia de los análisis que se realizan a posteriori. Todavía quedan muchas incógnitas, entre otras la posibilidad de que una enfermedad aguda, como la COVID-19, también tenga consecuencias a largo plazo, lo que se ha dado en llamar COVID prolongado. Lo que sí queda claro es que la pandemia está evolucionando hacia una endemo-epidemia que permanecerá entre la población humana por muchos años. Las vacunas han sido y serán un elemento importante para proteger a las personas, contribuyendo al establecimiento de la inmunidad poblacional o de rebaño. Sin embargo, vamos a necesitar mejores vacunas que no solo protejan contra la enfermedad, sino contra la infección. Así mismo, necesitamos vacunas que sean capaces de proteger contra las variantes y subvariantes del SARS-CoV-2, y que confieran protección por varios meses o años. La alternativa es considerar programas de vacunación periódica en los cuales se disponga de vacunas adaptadas a las variantes emergentes.

Alicia en sus artículos ha analizado muchos de estos tópicos científicos, pero también identifica la necesidad de una respuesta coordinada de la comunidad global para combatir esta y futuras epidemias y pandemias que con toda seguridad emergerán en el futuro.

José Esparza

Referencias

- [1] Esparza, J., Vizcaino, G. ¿Cómo terminan las epidemias? El futuro de la COVID-19. *Gac. Med. Caracas* **129**(4), 968-974 (2021).
- [2] Ranger, T., Slack, P. (Eds.) *Epidemics and Ideas. Essays on the historical perception of pestilence.* (Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1992).
- [3] De Arriba Iglesias, S., Hidalgo Balsera, A. Similarities and differences between a Journal of the plague year and COVID-19. *Rev. Med. Cine* 5-Epub (2021)
- [4] Herlihy, D. *The Black Death and the transformation of the West.* (Harvard University Press, Cambridge, EE. UU., 1977).
- [5] Soyano, A., Esparza, L. La epidemia de Gripe Española en Venezuela. *Gac. Med. Caracas* **128**(3), 324-337 (2020).
- [6] Spellberg, B., Taylor-Blake, B. On the exoneration of Dr. William H Stewart: debunking an urban legend. *Infect. Dis. Poverty*, 2, 3 (2013).
- [7] Esparza, J. COVID-19: Una pandemia en pleno desarrollo. *Gac. Med. Caracas* **128**(1), 5-11 (2020).

Atravesamos una época que solo puede ser calificada como retadora, estamos al final –aparentemente– de la pandemia de la COVID-19, y sus secuelas y consecuencias son difíciles de cuantificar. Al comienzo de este capítulo de la historia, hace ya más de tres años, afirmábamos que «cada vida es una historia de supervivencia, de experiencias extremas resueltas con gran sabiduría, a cada instante; a pesar de la incertidumbre, sobrevivimos, y triunfamos» [1].

Incertidumbre, esa era la palabra más escuchada a comienzos de ese 2020. *Además, de la cuarentena y el aislamiento social, eran tiempos raros de adversidad compartida, donde el espacio del silencio ensordecedor nos obligaba a reflexionar y buscar dentro de cada quien el bálsamo para la angustia que vivíamos* [1]. Esa fue quizás una de mis mayores motivaciones para comenzar este recorrido de artículos que me permitían aprender sobre lo que estaba sucediendo y buscar las mejores respuestas en el bagaje de conocimiento que se producía y además me daba la oportunidad de, hacer llegar al público en general, la información más novedosa de los avances que había en cuanto a los diversos tópicos que rodeaban y rodean a la pandemia.

Porque es así: nunca antes, la ciencia, la educación y la información habían estado tan de la mano como en esta época de emergencia por la pandemia de la COVID-19 [2]. Tenía claro que, para contrarrestar la infodemia, consecuencia de la ola de (des)información concerniente a la COVID-19, era y es necesario que nosotros los académicos dedicáramos tiempo para aprender a transmitir la información científica y además, hacerlo. De hecho, muy recientemente, el 25 de mayo de 2023 asistí a un *Prize Nobel Summit*, vía internet, donde el tópico discutido más relevante fue la necesidad de que quienes producimos ciencia aprendamos a transmitirla. Estos tres años (2020-2023) han constituido para mí un rico aprendizaje de esa temática y su resultado ha sido de ganancia plena.

Todo se inició con mi rol como relatora del foro organizado por la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales de Venezuela el 11 de febrero de 2020, un mes antes de ser declarada la pandemia, el cual se llevó a cabo en la Sala Cabrujas, gentilmente facilitada por la Alcaldía de Chacao en Caracas [3].

Este evento puso en marcha el camino para muchas otras reuniones públicas en torno a lo que ya se perfilaba como la grave pandemia de COVID-19. El foro contó con la participación de los Dres. Flor Pujol, Julio Castro y Huníades Urbina y la coordinación de la Dra. María Eugenia Grillet. Un mes después (11-03-2020) la Organización Mundial de la Salud (OMS), declaró la pandemia y a los pocos días, decido comenzar a escribir, inicialmente, acerca de la incertidumbre causada por el episodio y nuestra ignorancia frente a la situación mundial de la COVID-19.

Ese primer artículo y uno posterior escrito en septiembre de ese mismo año estaban dedicados especialmente a los niños [1,4]. ¿Y por qué a los niños? *Debido, según mi concepto, a la imperiosa necesidad de colocar a los niños en el centro de nuestra atención en esa situación de pandemia por la COVID-19.* De hecho, para aquel momento, el Comité de Derechos de los Niños de la ONU (2020) declaró en grave riesgo los derechos de los infantes en esta situación de pandemia. Su argumento «lo que es bueno para los niños es bueno para los países y las inversiones realizadas en la salud de los niños provee beneficio para las sociedades y los países en el medio y largo término y entre generaciones». Estoy convencida de que un mundo centrado en los niños sería un mundo más sano, más limpio y más proclive hacia los individuos y las sociedades y no hacia lo económico y las ganancias como principal motivador.

Por ello, todos quienes somos ciudadanos de esta aldea global, en un acto de humildad, debemos trabajar para lograr que los pobladores tengamos en todos los países una vida mejor, ahora, y de cara al futuro. *Moldear la realidad de hoy para lograr un mundo sustentable para los niños. Asegurar a las familias, las comunidades, los países, la dignidad, los recursos y el tiempo para crecer con sus hijos, en un planeta sano.*

A tres años de aquel día hemos avanzado mucho y tenemos amplios conocimientos de diversos temas vinculados al COVID-19. Con responsabilidad afirmo que el camino sigue estando plagado de incertidumbre, especialmente en la escogencia de la estrategia(s) adecuada(s) a seguir para combatir y prevenir próximos episodios de esta u otra enfermedad zoonótica.

A lo largo de estos tres años he paseado por temas diversos que abarcan desde aquellos asociados a la biología del virus, la transmisión de la enfermedad, la variabilidad y diversidad genética, la supervivencia del más apto, hasta materias de salud pública como la necesidad de protección con mascarillas y la urgencia de sistemas de aireación adecuados en los edificios, sin olvidar la importancia de las vacunas de su veloz desarrollo, y el concepto de *Una Salud*. Desde un punto de vista más holístico también conversé sobre las características del

síndrome de esta enfermedad y el riesgo del poscovid o *long covid*, el siglo XXI como el siglo de las zoonosis, o la ética en el desarrollo y la accesibilidad de terapias para todos.

Sin embargo, principalmente abordé mi área de experiencia la farmacología y su desempeño en el desarrollo de terapias farmacológicas y terapias combinadas en contra de la COVID-19. Lo interesante es que otra de mis motivaciones, al enfrascarme en el estudio de la farmacología asociada al COVID-19, era entender el torbellino donde estábamos metidos y a la vez, poco a poco, concebir la mejor forma de dar a conocer de manera organizada, lo aprendido sobre el tema, orientando a todo público, con fuentes fidedignas, especialmente por lo delicado, en cuestiones como automedicación y uso de fármacos como mínimo desaconsejados-, por lo complejo que resultan la serie de procesos que respaldan la elaboración de vacunas o de fármacos útiles en estas circunstancias.

De hecho, a esta fecha hay discusiones trascendentes acerca de los actuales procesos de vacunación y de los criterios bajo los cuales se llevan a cabo los mismos e igualmente, acerca de los medicamentos que se utilizan, sus bondades y riesgos.

Una ventaja de la farmacología es que integra en sí misma la necesidad de la comprensión del funcionamiento normal del organismo y de la patología asociada a una enfermedad, como es la COVID-19, y por ello, incorpora intrínsecamente la urgencia de la inserción de la farmacoterapia y del concepto de enfermedad en la sociedad, por lo que permite, de forma transversal, conversar de casi cualquier tema científico, humanístico o de salud pública, y de esta manera traduce la interdisciplinariedad de la vida y de lo que nos ocurre.

El producto de estos tres años se traduce entonces en más de 20 infografías relativas al tema (publicadas por SaberUCV), diseñadas y organizadas en estrecha colaboración con las Dras. María Soledad Tapia y Ana Carvajal, y siempre revisadas por los Dres. José Félix Oletta (†) y Carlos Walter, y más de 30 artículos divulgativos publicados en los portales de la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales de Venezuela, la Academia Nacional de Medicina, [MiradorSalud](#) y Prodavinci, así como la Revista Digital de Postgrado de la Facultad de Medicina de la UCV y la Revista Espacios.

Entre los publicados en el portal [MiradorSalud](#), se escogieron para el presente volumen aquellos relativos a Farmacología y Salud Pública que tenían ilación entre sí y están recogidos en este volumen.

En octubre 2023, a la fecha en la cual estamos culminando este volumen, y según una muy reciente publicación [\[5\]](#), se ha comercializado más de diez

agentes antivirales para el tratamiento de la COVID-19. Estos medicamentos, a excepción de nirmatrelvir-ritonavir oral y molnupiravir, se administran por vía intravenosa y a menudo en ambientes hospitalarios y en entornos con recursos limitados. Esa publicación menciona entre sus conclusiones que los esfuerzos de descubrimiento de fármacos para la COVID-19 se han centrado en tres clases de medicamentos antivirales, tal y como destacamos y describimos en algunos de los artículos que conforman este volumen y en ellos se enfatiza que aún es necesario diseñar estrategias de tratamiento efectivas, económicas y que puedan ser aplicadas de forma oral o vía inhalatoria [6]. Finalmente, se menciona el riesgo real de la potencial emergencia de resistencia a los medicamentos, que pudieran dispensar las variantes emergentes y la necesidad perentoria de explorar la terapia combinada.

Termino este prefacio agradeciendo a todos aquellos que directa o indirectamente participaron en esta iniciativa. Las editoras de **MiradorSalud** Irene Pérez Schaell y María Soledad Tapia, y los innumerables amigos y colegas que mes tras mes pacientemente leyeron mis escritos con rigurosidad, para adecuarlos científicamente y estar seguros de que su contenido era útil. Ellos son: Acianela Montes de Oca, Alexis Mendoza-León, Ana Carvajal, Arturo Alvarado, Aura Marina Boadas, Carlos Walter, César Cuadra, Enrique López-Loyo, Félix J. Tapia, Flor Pujol, Gioconda Cunto de San Blas, Huniades Urbina José Esparza, José Félix Oletta (†), José Luis Orejas, Leopoldo Briceño (†), Luis Germán Rodríguez, María Cristina Di Prisco, María Eugenia Grillet, María Margarita Salazar-Bookaman, María Soledad Tapia, Marianella Herrera, Marino González, Maritza Padrón-Nieves, Mercedes Schnell y Rodolfo Izaguirre. Quiero agradecer a la Dra. Gioconda Cunto de San Blas, fuente de inspiración en este aprendizaje de divulgar la ciencia de forma sencilla pero siempre rigurosa. Finalmente y de manera especial quiero agradecer a mi querido esposo, el Dr. Horacio Vanegas Fischbach que, con su impecable pluma, sirvió de corrector de pruebas y editor final de los textos. Gracias a todos.

Alicia Ponte-Sucre

Referencias

- [1] Ponte-Sucre, A. Covid-19, perplejidad, incertidumbre, acción... Objetivos de Sustentabilidad. *Rev. Postg. Fac. Medicina* **10**(1), e278 (2021). doi: 10.37910/RDP.2021.10.1.e280.
- [2] Ponte-Sucre, A., La huella de la covid-19 en la ciencia, la educación y la información. ¿Cómo evitar la otra epidemia, de la desinformación? *Bol. Acad. Ciencias Físicas Matemáticas y Naturales* LXXXI (2), 49-59 (2021).
- [3] <https://acifiman.org/wp-content/uploads/2022/07/boletin.81.2-COVID-19.2021.pdf>.
- [4] Ponte-Sucre, A. Foro: Coronavirus, Origen, Impacto y Prevención Relatoria. *Bol. Acad. Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales* LXXX (1), 48-50, (2020).

- [5] Ponte-Sucre, A. Covid-19, septiembre y nuestros niños, ¿qué hacer?, ¿cómo actuar? *Revista Espacios*, **41**(42), 132-142 (2020).
- [6] Li, G., Hilgenfeld, R., Whitley, R., De Clercq, E. Therapeutic strategies for COVID-19: progress and lessons learned. *Nat. Rev. Drug Discovery* **22**(6), 449-475. doi: 10.1038/s41573-023-00672-y. PMID: 37076602; PMCID: PMC10113999 (2023).

Lecciones de pandemia, COVID-19, un capítulo en la historia del siglo XXI

01

Tomemos conciencia, protégete y protege a tus vecinos

@aiponte 2020



*¿Me protejo?, ¿o protejo a los demás? Un dilema fácil de resolver,
a protegernos todos de la COVID-19*

Artículo N° 1: [MiradorSalud](#), 7 de julio de 2020

COVID-19, ¡soñamos con ella! Cada paso que damos está signado por su presencia. Nos ha invadido, y para bastante tiempo. Esta cosa diminuta, no sabemos si vive o no, pero ciertamente ha trastocado nuestro mundo global; aquel en el cual estábamos arrellanados cómodamente.

COVID-19 es la abreviación que se le ha dado a la enfermedad causada por el virus llamado SARS-CoV-2, que significa en inglés *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2*, fue reportado por primera vez en Wuhan, China y produce un cuadro respiratorio agudo considerable que impide respirar adecuadamente [1].

El virus puede transmitirse fácilmente entre las personas, por lo que es fundamental aprender a prevenir su transmisión y aplicar las prácticas adecuadas para evitar su expansión en nuestras comunidades, familias y amigos.

La forma más efectiva de hacerlo es una buena higiene personal, alimentándonos sanamente y, por los momentos, permaneciendo en casa. Hoy quiero abordar dos cosas, la higiene personal como herramienta personal de salud y la adquisición de alimentos, inevitable para mantener una dieta sana. Por ello debemos aprender a movilizarnos en el ambiente del mercado de forma

tal de evitar la propagación del virus y la infección de y a las personas que nos rodean.

Comencemos por el principio... porque estas medidas mencionadas, como veremos más adelante, se complementan. El SARS-CoV-2 es un virus que ataca al sistema respiratorio. Se distribuye entre las personas cuando el individuo infectado, estornuda, tose, habla. ¿Por qué? Porque pequeñas gotas de saliva, llamadas gotículas pueden ser expelidas por la persona infectada durante estas acciones reflejas, o simplemente al exhalar o suspirar, y las minúsculas gotas pueden entonces transportar el virus y, si entran en contacto directo con la nariz, los ojos y la boca del individuo sano, se disuelven en las mucosas de la nariz, los ojos y la boca de la persona receptora, ¡y, *saz!*, el virus presente contagia a quien hasta hace un instante estaba ileso.

Más interesante aún, el virus puede permanecer inmutable durante varios días en enseres contaminados de acero inoxidable o plástico, [2]. Entonces, al colocar la mano sobre el material infectado y luego tocarnos la cara, la nariz, los ojos o la boca, podríamos potencialmente infectarnos.

Para protegernos podemos tomar acciones sencillas, recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y resumidas en la figura 1. Por ejemplo, cuando conversas con alguna persona, mantén una distancia prudencial (de 1–2 m). Si puedes, quédate en casa y evita lo más posible, espacios donde estén muchas personas, es decir, aglomeraciones. Tápate la boca y la nariz al estornudar y toser, en lo que se llama hoy día Saludo Ninja, y evita tocarte la cara. Todas estas acciones son importantes, pero quiero mencionar especialmente el lavado de las manos metódica y frecuentemente con agua y jabón o el uso de alcohol u otro desinfectante de manos con contenido del 70 % de alcohol [3].

Figura 1. ¿Cómo prevenir la infección por SARS-CoV-2? (A) Mantén la distancia adecuada (1–2 m) al hablar con otras personas. (B) Quédate en casa y evita espacios de aglomeración. (C) Lávate las manos con agua y jabón o utiliza desinfectantes basados en alcohol. (D) Cubre tu boca y nariz al estornudar y toser. (E) Evita tocarte la cara. (F) Utiliza mascarilla. Tomado y modificado de Gama Freire Alberca *et al.* 2020 [3]

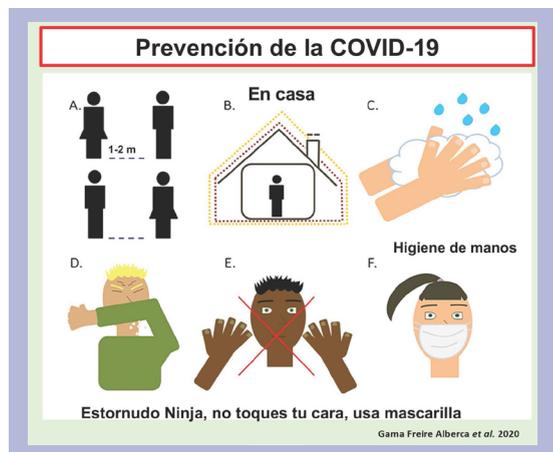




Figura 2. Tomemos conciencia

Finalmente, y dada lo agresiva de la situación que vivimos, es imprescindible, al menos por ahora, usar mascarillas en lugares públicos. Este simple hecho disminuye el riesgo de contagio desde 90 % si ninguna de las dos personas usa la mascarilla, hasta 1,5 % si ambas usan la mascarilla [4]. Reitero, usar la mascarilla es una de las formas más eficientes de evitar el contagio, la OMS señala que no es necesario hacerlo si no estás enfermo... pero, ¿cómo lo sabes?

Es importante darnos cuenta de que estas sencillas medidas no son garantía, pero ayudarán a evitar el contagio (no te contagies y protege a los demás). Ese será tu granito de arena en la colaboración para reducir la expansión del virus y ayudar a los hospitales para que no colapsen y así estar accesibles, a todos los enfermos que lo necesiten.

Vamos ahora a comprar la dieta balanceada que necesitamos para mantenernos sanos. Ese es un acto cotidiano, a veces hasta aburrido. Al hacer la compra del mercado actuamos de forma inconsciente, intentando realizarlo rápido para llegar de nuevo a casa a retomar las actividades que interrumpimos. En las actuales circunstancias, proceder de forma inconsciente puede constituir un riesgo para ti y quienes te rodean. Te invito a que juntos revisemos lo que hacemos para que te percares de ello. Recuerda, queremos seguir sanos y que nuestros vecinos también permanezcan sanos [5]. Así tendremos una sociedad alegre, serena y tranquila.

Empecemos por reflexionar... ¿estás sano?, ¿tienes algún síntoma como tos, fiebre, malestar, dificultad para respirar?, si no es así, vamos de compras. Durante el tiempo que estés en el mercado evita tocarte la cara, y al llegar a casa, lávatela, junto con las manos, adecuadamente. Y recuerda, ten la mascarilla puesta, durante el tiempo que estés en el mercado.

¿Quieres hacer una llamada por celular? Espera a salir del supermercado o hazla antes de entrar al mismo. El teléfono es un foco importante de transmisión. Cuando llames, si no te queda más remedio que hacerlo, no te bajas la mascarilla al cuello para hablar por teléfono. Error garrafal!, la zona central interna de la mascarilla es fundamental para protegernos, especialmente en estas circunstancias. Si la tocamos, por ejemplo, con la piel del cuello cuando te la bajas, o la tocas por el lado de afuera y luego tocas el teléfono, te estás contaminando o contaminas el teléfono. Además, recuerda que al hablar soltamos pequeñas gotas y podemos esparcir el virus a todas las frutas, hortalizas y productos que se encuentren cerca.

¿Se te olvidó algo?, ¿y quedó más atrás en el pasillo? Es preferible dar la vuelta completa a retroceder y devolverte. Esto último compromete tu capacidad de mantener la distancia requerida de más de un metro de distancia de la otra persona. Es un ejercicio de enfocarnos en el presente, ¿qué debemos hacer al comprar, y si alguien quiere el mismo producto que has seleccionado?, recuerda tu buena educación, deja a la otra persona escoger primero, manteniendo la distancia, claro!.

¿Quieres estar el menor tiempo posible en el mercado? Una manera de lograrlo es planificar tu compra. Si llevas la lista, podrás transitar más rápido por los pasillos, estarás menos tiempo en el local y disminuirás la exposición al virus para ti y para otros.

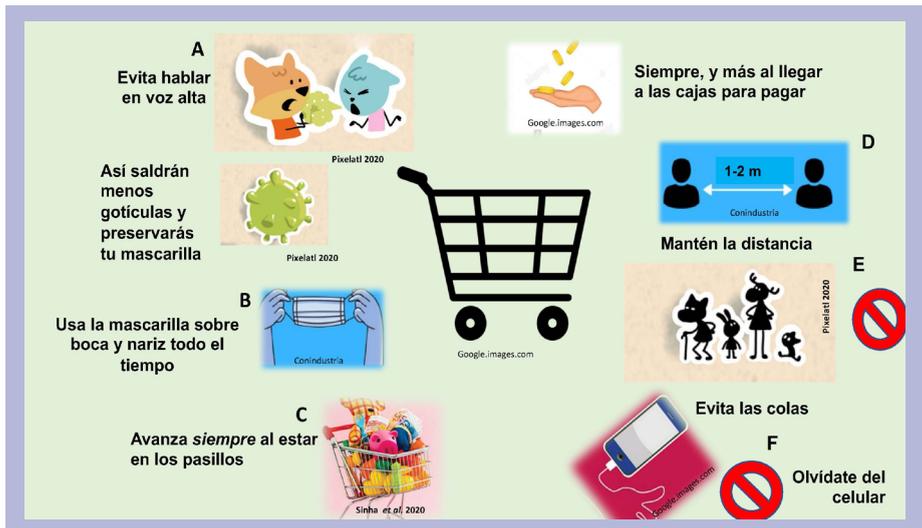


Figura 3. ¿Vas de compra en cuarentena? (A) Evita hablar en voz alta. (B) Utiliza mascarilla. (C) Avanza por los pasillos. (D) Mantén la distancia adecuada (1–2 m) al hablar con otras personas. (E) Evita las colas. (F) Olvídate del celular. Tomado y modificado de Rodríguez 2020 [5], Pixelatl 2020 [6], Conindustria 2020 [7].

Llegó la hora de pagar. Las cajas son un espacio reducido donde hay que colocar los productos en la cinta, todo el mundo alza la voz, hay que sacar la tarjeta, no sirve, dame otra, hay que volver a pasarla. Todo un caos. Paciencia amigo pintor, recuerda ¡Om!, y mantener la calma.

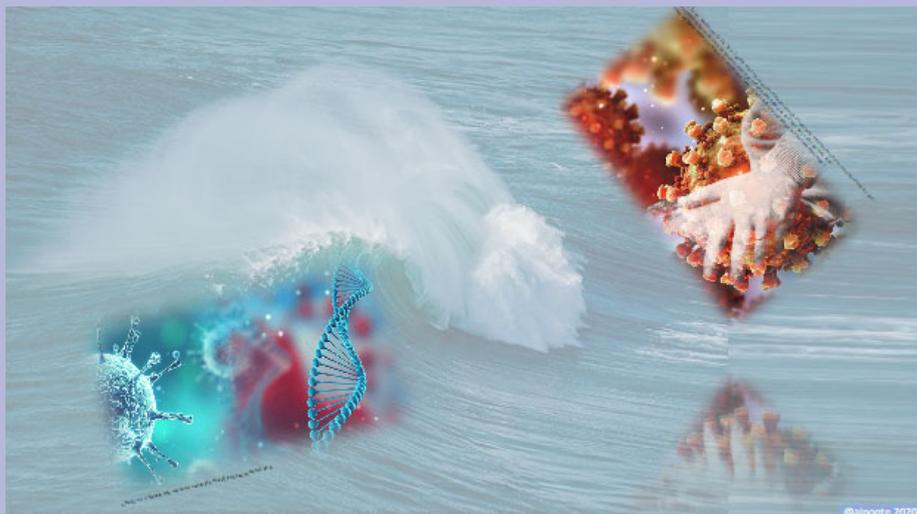
Mucha amabilidad, especialmente con la o el cajero que están allí pacientemente pasando los productos y esperando tu pago, recibiendo todas las gotículas que les esparcimos encima sin siquiera darnos cuenta. Mantén la distancia y enseña amablemente a otros a mantenerla, evita tocar la cinta transportadora; seguro, que aunque la limpien con frecuencia, está llena de nuestras gotículas, pues todos colocamos los productos, hablamos con la cajera y además pagamos, y la cinta transportadora está siempre allí, es un caldo de cultivo. Al despedirte, ofrécele a la cajera o cajero una sonrisa a través de tu máscara, esa sonrisa se reflejará en la dulzura de tus ojos y ella o él lo verán y te lo agradecerán.

Referencias

- [1] Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, L., Xie, J., Wang, G., Jiang, R., Gao, Z., Jin, Q., Wang, J., Cao, B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **395**, 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5 (2020).
- [2] Chin, A.W.H., Chu, J.T.S., Perera, M.R.A., Hui, K.P.Y., Yen, H.L., Chan, M.C.W., Peiris, M., Poon, L.L.M. Stability of in different environmental conditions. *Lancet Microbe* **1**(1), e10. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30003-3. PMID: 32835322; PMCID: PMC7214863 (2020).
- [3] Gama Freire, A., Grigoletto Fernandes, I., Notomi Sato, M., Wesley Alberca R. WHAT IS COVID-19? *Frontiers for young minds* **8**, 74. doi: 10.3389/frym.2020.0007 (2020).
- [4] World Health Organization (WHO). Rational Use of Personal Protective Equipment for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO. [Revisado 01 de julio de 2020]. [https://www.who.int/publications/i/item/rational-use-of-personal-protective-equipment-for-coronavirus-disease-\(covid-19\)-and-considerations-during-severe-shortages](https://www.who.int/publications/i/item/rational-use-of-personal-protective-equipment-for-coronavirus-disease-(covid-19)-and-considerations-during-severe-shortages).
- [5] Rodríguez, V. Todo lo que hacemos mal en el supermercado sin darnos cuenta de que el coronavirus acecha. <https://es.web.forum.org/agenda/2020/04/todo-lo-que-hacemos-mal-en-el-supermercado-sin-darnos-cuenta-de-que-acecha-el-coronavirus/>. [Revisado el 02 de julio de 2020].
- [6] Pixelatl. Los días en que todo se detuvo. Obra colectiva sin fines de lucro. <https://bit.ly/Px17-20>. [Revisado el 02 de julio de 2020].
- [7] Conindustria. Protocolo de seguridad anti-contagio COVID-19. EGO-IN-01 del 05 de abril de 2020 https://www.conindustria.org/wp-content/uploads/2022/08/PROTOCOLO-DE-SEGURIDAD-ANTICONTAGIO-COVID-19_Rev1.doc.pdf. [Revisado el 02 de julio de 2020].

COVID-19, tantas preguntas, tan pocas respuestas... ¿Capacidad de adaptación? Parte I

02



*Comparto mis reflexiones, lo que observo durante la evolución de la pandemia.
Mi objetivo: meditar acerca de un tema que invade nuestras vidas.*

Artículo N° 2: [MiradorSalud](#), 24 de noviembre, 2020

Para el mundo occidental, la segunda ola de infecciones por el SARS-CoV-2 ha llegado. Las noticias nos dicen que los casos aumentan a niveles similares a los de la primera ola y las curvas de infección vuelven a crecer a gran velocidad. La segunda onda epidémica está empezando y el invierno está por llegar; por ello, el impacto de este segundo evento aún no es fácil de visualizar claramente, aunque aparentemente, al menos hasta ahora hay menos fallecidos.

Pareciera haber razones diversas para este resultado, algunas no necesariamente relacionadas con el virus en sí mismo, pero son hechos tangibles que: (a) contamos con un mayor número de pruebas realizadas, lo que permite constatar que hay muchas más infecciones asintomáticas u oligosintomáticas (leves), que según lo estimado, constituyen un exceso importante con relación a las sintomáticas. Al aislar a tiempo los casos asintomáticos y leves se minimiza la propagación de la infección y en consecuencia se protege de forma indirecta a

los más vulnerables, con el natural aumento del porcentaje de sobrevivientes de la enfermedad; (b) la población inicialmente afectada durante la primera ola fue la de mayor edad y, por lo tanto, de mayor riesgo, debido a las comorbilidades concomitantes presentes usualmente en esa población. En la actualidad, aunque es difícil generalizar, la población más joven parece la más afectada al ser la que aparentemente más se expone; (c) hemos aprendido mucho acerca de cómo diagnosticar y manejar esta enfermedad tan compleja y sus secuelas, a pesar de que queda mucho por aprender.

Sin embargo, una pregunta obligatoria y que surge es ¿Cambió la fortaleza del SARS-CoV-2? ¿Se ha debilitado el coronavirus? ¿Se ha potenciado? Los investigadores en el área de la genética del coronavirus insisten en que no hay evidencias suficientes para afirmar que el SARS-CoV-2 «haya perdido o ganado fuerza». Luego de casi diez meses de pandemia pareciera ser prácticamente el mismo virus. No ha cambiado lo suficiente como para haber modificado su comportamiento infectivo. De hecho, se considera que no es ni menos ni más agresivo, y las cargas virales se han mantenido dentro de los mismos rangos. Incluso, las publicaciones científicas sugieren cambios en el material genético del virus, pero insisten en que a veces se interpretan erróneamente los datos al pensar que lo que ocurre en el laboratorio es reflejo fiel de lo que sucede en la naturaleza.

Es interesante plantearse, y –al menos a nivel teórico–, entender cómo los virus pueden usar herramientas moleculares para mantenerse (capacidad de adaptación) en los hospederos que invaden. Comencemos por las zoonosis.

El 6 de julio de 1885, un niño recibió por primera vez en el mundo una vacuna contra una enfermedad transmitida de los animales a los humanos, *i.e.*, la rabia [1]. La rabia es una zoonosis, igual que la COVID-19. Casi 150 años han transcurrido desde ese evento que revolucionó la medicina. En este 2020, la conmemoración de ese día ha sido fundamental en medio de la pandemia que sufrimos con la infección por el SARS-CoV-2, y las consecuencias de la enfermedad para el funcionamiento de las sociedades.

La frecuencia de aparición de estas dolencias –denominadas zoonóticas– se ha acelerado constantemente. Por ejemplo, solo hablando de Ébola y coronavirus (SARS, MERS y ahora COVID-19) hemos tenido unas 17 epidemias desde 1970 hasta los momentos. No todas las enfermedades zoonóticas son pandémicas, pero en general las pandemias son causadas por zoonosis, una característica de la era actual denominada Antropoceno [1].

Las causas de esta conducta de las zoonosis son múltiples y se escapan del objetivo de la presente contribución. Los invito a revisar el documento del Lancet [1] en el cual se discuten brevemente esas causas.

Lo que parece claro es que la interfase entre la vida animal y humana y sus ambientes, se ha venido distorsionando. La consecuencia es un incremento de la frecuencia de transmisión –usual– entre especies (animal a humanos) de patógenos, debido al daño ambiental y el aumento acelerado de la población mundial.

De hecho, la pandemia de COVID-19 se puede concebir como una enérgica alarma que la naturaleza hace a los humanos en cuanto a que su explotación constante y sin límites afecta la salud global, pero además lesiona todo el tejido social y económico mundial, amén del entorno ecológico en el cual vivimos. Su mensaje, claro y contundente, reclama la urgente necesidad de entender que esta señal quizás es no la última, sino la más reciente –y tal vez no la peor– pandemia del siglo XXI [1].

Pareciera, además, que la naturaleza quiere decirnos que está en nuestras manos evitar la [potencial] extinción del ser humano. ¿Por qué?, se preguntarán algunos; porque a pesar de ser el SARS-CoV-2 un minúsculo microbio, del cual no sabemos si está vivo o está muerto, que no puede reproducirse por sí mismo, que al entrar en nuestras células secuestra su maquinaria y se replica [2], con una potencia y una fortaleza abrumadoras, al invadir las células humanas dispara una multiplicidad de procesos patológicos y produce efectos deletéreos como consecuencia de ello, tanto en las células invadidas como a nivel sistémico, en diversas partes del organismo.

Hoy en día estamos bastante bien preparados para identificar a nivel mundial las infecciones novedosas que pudiesen tener carácter de epidemias (e.g. <https://nextstrain.org/>) pero no contamos con herramientas eficientes y suficientes para diseñar estrategias de salud pública efectivas destinadas a contener esas infecciones a nivel mundial, e incluso manejar los conflictos de interés que se suscitan por sus consecuencias sociales y económicas.

Pero... ¿cómo un patógeno salta de especie e infecta a un hospedero diferente? Esta es una pregunta crítica debido a las funestas consecuencias que estos eventos pueden traer para millones de personas potencialmente infectadas. De hecho, la pandemia de 1918 (H1N1, de influenza) se originó en aves. Posteriormente, hemos tenido epidemias de VIH, SARS, MERS, Ébola, Hendra y Nipah, solo en un siglo, sin contar la actual pandemia de COVID-19 [3].

Un salto exitoso entre especies necesita varios pasos: (a) el patógeno y el nuevo hospedero deben entrar en contacto; (b) el patógeno necesita interactuar de forma efectiva con las puertas de entrada a las células del nuevo hospedero; esto significa poder interactuar con los receptores celulares para, una vez dentro de la célula, secuestrar los sistemas de replicación y tener la capacidad de escapar

de los sistemas de defensa del hospedero; (c) el patógeno debe lograr suficiente transmisión hacia el nuevo hospedero para que él, el patógeno, persista y se distribuya en la nueva especie [4].

Cada uno de estos pasos constituye un reto fenomenal que en muchas oportunidades el patógeno no puede superar. La interacción patógeno-hospedero es una interacción inicialmente ecológica que luego puede transformarse en coevolutiva (el patógeno tratando de replicarse y dispersarse y el hospedero tratando de defenderse). Al final, la estrategia que persiste es la menos costosa tanto para el hospedero como para el patógeno en términos evolutivos. Además, el patógeno, debe «mantener confianza» en el sistema de replicación del hospedero –para replicarse– y, simultáneamente, «desconfiar del mismo» para poder evadir de forma eficiente, al sistema inmune. Esta situación de estrés se hace máxima para el patógeno si el hospedero es novedoso y si el salto es a una especie no cercana a la especie donante. Esto explica por qué en el caso de los humanos, la mayoría de los hospederos donantes son mamíferos no humanos (por ejemplo, primates) [5].

Los retos para el patógeno no terminan allí, ya que los comportamientos sociales de los nuevos hospederos pueden afectar la transmisión y persistencia del patógeno. Así, los patógenos acumulan mutaciones críticas que les permitan optimizar la probabilidad de éxito durante el salto de especie. Estas mutaciones preexistentes –muchas veces desconocidas– y novedosas –de rápida evolución– le permiten al patógeno saltar al nuevo hospedero, exitosamente [6].

En cualquier caso, una vez ocurrido el salto y establecido en el nuevo hospedero, el patógeno sufrirá cambios evolutivos que afinarán su desenvolvimiento y adaptación al nuevo ambiente. Generalmente, estos cambios están asociados a la optimización del proceso de infección o aumento de la transmisión. Incluirán mutaciones que incrementen, por ejemplo, su capacidad de unión a células y tejidos, o cómo «manipular» y evadir el sistema inmune, o lograr una transmisión más efectiva, así como su capacidad de persistir en el ambiente externo –fuera de las células– [7]. Durante este proceso, una sofisticación evolutiva es crucial: ser simultáneamente infectivo y menos letal.

La virulencia se define de forma estricta como la tasa de mortalidad inducida por la enfermedad; las infecciones más virulentas causan más daño que las menos virulentas. Sin embargo, la malignidad es el resultado de la interacción entre el patógeno y el hospedero, por lo cual el nivel de virulencia de una infección difiere dependiendo de las variantes circulantes del patógeno y de la susceptibilidad al patógeno de las especies hospederas, de la diversidad de las poblaciones e incluso de cada individuo afectado. Es decir, que las diferentes

variantes de un patógeno pueden causar diversos grados de daño, y la respuesta inmune (moldeada por múltiples factores del hospedero), puede también modular el nivel de virulencia de la infección [3]. En la literatura científica hay múltiples ejemplos que ilustran esta aseveración.

La virulencia de una nueva infección luego de un cambio de hospedero es, por lo tanto, difícil de predecir. Incluso se cuestiona si la virulencia *de novo* en un nuevo hospedero será siempre, inicialmente, mayor. Esta discusión surge, puesto que usualmente los ejemplos con mayor virulencia son los que se estudian y salen a la luz pública, debido al daño potencial y real que pueden causar sobre la población mundial. Una infección «nueva» que no cause daño, pasa desapercibida. Sin embargo, estudiar las infecciones *de novo* –que causan menos daño–, es útil para comprender la evolución y la capacidad de adaptación de estos virus con respecto a los que producen infecciones más virulentas.

Los síntomas y las muertes producidos por una infección no son consecuencia de que el patógeno –quiera dañar a su hospedero–. Al contrario, el daño ocurre debido a dos procesos no-antagónicos. En primer lugar, los patógenos «explotan» (utilizan) a sus hospederos para persistir y replicarse, de forma similar a cómo nosotros «degradamos» (utilizamos) el ambiente para subsistir y reproducirnos. En segundo término, los síntomas de la enfermedad son –a veces– una respuesta necesaria para los patógenos para poder transmitirse; por ejemplo, los estornudos o la tos permiten la transmisión de los virus de la gripe y de la influenza a otro hospedero. Sin embargo, el daño causado al hospedero simboliza un costo para el patógeno que debe balancear las ventajas de «explotar al hospedero» para su replicación y transmisión, y el costo de matarlo rápido y así reducir la probabilidad de transmisión a otro hospedero [8].

En este crudo escenario, las variantes del patógeno con mayor virulencia podrían tener una ventaja selectiva. Así, no debería importar cuán rápido el patógeno, mata al hospedero en un escenario con un amplio número de hospederos susceptibles, con muchas oportunidades para la transmisión, aun si la infección es corta. Sin embargo, si la prevalencia de infección es alta, la probabilidad de la emergencia de variantes del patógeno aumenta, al igual que la competencia entre las variantes durante la coinfección. La selección natural favorecerá a la variante capaz de competir con otras, sacrificando al hospedero antes de que estas últimas puedan transmitirse y, por lo tanto, transferirse más rápidamente; en estas condiciones la virulencia se esperaría que aumentara. Por lo tanto, aunque la virulencia de un patógeno que «salta» de especie dependerá de su estado inicial de virulencia, el costo de tener una alta virulencia, las barreras de transmisión a las que tenga que enfrentarse serán también determinantes [7].

Eliminar al patógeno (por medidas terapéuticas y de salud pública) debería implicar una presión selectiva, promoviendo aumento de virulencia, debido a que la eliminación disminuye la duración de la infección y, por lo tanto, inclina la balanza hacia el favorecer una transmisión más rápida antes de que el patógeno sea suprimido. Esto a su vez beneficia el aumento de la frecuencia de emergencia de hospederos naturalmente resistentes a la infección, lo que favorece la sobrevivencia de la especie hospedera [9]. Casos como estos ocurren bajo la presión continua de antibióticos que auspician la supervivencia de variantes virulentas por encima de las avirulentas, aumentando así la infectividad y la transmisibilidad de las cepas [10]. Una virulencia aumentada podría no acarrear problemas para hospederos que puedan contrarrestarla a través de una inmunidad fortalecida o una (fármaco)-terapia adecuada. No obstante, las capacidades de defenderse de las poblaciones difieren, y es allí cuando se complica la situación frente a patógenos virulentos. Este escenario podría ser catastrófico para hospederos menos resistentes.

Un patógeno emergente puede encontrar barreras a la transmisión si hay menos individuos que infectar. Esto puede ocurrir cuando los individuos susceptibles son escasos, ya sea porque la mayoría ha fallecido por la infección –dejando los resistentes naturales vivos–, o porque aquellos que han sobrevivido y se han recuperado han adquirido la inmunidad que previene la reinfección. Desde el punto de vista de salud pública, las barreras de transmisión también surgen a través de comportamientos que minimizan la infección o contagio, como por ejemplo, evitar encontrarse con individuos enfermos. En estas condiciones de oportunidad de transmisión reducida, el balance debería inclinarse hacia una menor virulencia a fin de aumentar las probabilidades de transmisión en un escenario de escasas oportunidades. En términos de óptimo de virulencia, esto significa que los patógenos más exitosos desde el punto de vista evolutivo deben hacer menos daño y, por lo tanto, alargar al máximo el tiempo de transmisión. En este contexto, las estrategias de salud pública de distanciamiento físico ejercen una fuerte presión de selección para favorecer variantes de menor virulencia que sobrevivan más tiempo dentro de los hospederos. Igualmente, las vacunas que previenen la infección o bloquean la transmisión se suelen seleccionar para virus de menor virulencia [11].

Durante su replicación, los patógenos pueden sufrir mutaciones debido a disparidades que ocurren durante el evento de replicación. Muchas mutaciones afectan de forma adversa a los patógenos; por ello, las mismas son rápidamente eliminadas por selección natural. Otras son silentes y no producen cambios funcionales apreciables. Otras más representan un cambio adaptativo importante que permiten al patógeno aumentar, por ejemplo, su velocidad de

transmisión. En general, los patógenos que al replicarse tienen una alta tasa de mutación poseen un genoma pequeño –en el cual las mutaciones tendrán un efecto funcional importante– y constituyen una población grande, –con mayor potencial adaptativo–. Los virus de RNA tienen ambas características. Como información: las bacterias tienen una menor capacidad de adaptación a nuevos hospederos debido a que su genoma es más grande y sus poblaciones son menores [12].

Referencias

- [1] *Lancet Series on zoonoses: Zoonoses: beyond the human–animal–environment interface.* <https://www.thelancet.com/series/zoonoses#:~:text=In%20a%20new%20Lancet%20Series,cost%20of%20such%20an%20outbreak> (2020).
- [2] Ponte-Sucre, A. Una Guerra de Titanes, la Ciencia contra el SARS-CoV-2. Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales. <https://acfiman.org/wp-content/uploads/2023/01/Una-guerra-de-titanes-recortado.pdf> (2020).
- [3] Bonneaud, C., Longdon, B. Emerging pathogen evolution. Using evolutionary theory to understand the fate of novel infectious pathogens. *EMBO Rep* **21**(9), e51374. doi: 10.15252/embr.202051374. PMID: 32864788; PMCID: PMC7507376 (2020).
- [4] Juhi Jain, J., Gaur, S., Chaudhary, Y., Kaul, R. The molecular biology of intracellular events during Coronavirus infection cycle. *Virus Dis* **31**(2), 75–79. doi: 10.1007/s13337-020-00591-1 (2020).
- [5] Parrish, C.R., Holmes, E.C., Morens, D.M., Park, E.C., Burke, D.S., Calisher, C.H., Laughlin, C.A., Saif, L.J., Daszak, P. Cross-species virus transmission and the emergence of new epidemic diseases. *Microbiol Mol Biol Rev* **72**(3), 457-70. doi: 10.1128/MMBR.00004-08. PMID: 18772285; PMCID: PMC2546865 (2008).
- [6] Pepin, K.M., Lass, S., Pulliam, J.R.C., Read, A.F., Lloyd-Smith, J.O. Identifying genetic markers of adaptation for surveillance of viral host jumps. *Nat Rev Microbiol* **8**(11), 802-13. doi: 10.1038/nrmicro2440. PMID: 20938453; PMCID: PMC7097030 (2010).
- [7] Shen, Z., Xiao, Y., Kang, L., Ma, W., Shi, L., Zhang, L., Zhou, Z., Yang, J., Zhong, J., Yang, D., Guo, L., Zhang, G., Li, H., Xu, Y., Chen, M., Gao, Z., Wang, J., Ren, Li, M. Genomic Diversity of Severe Acute Respiratory Syndrome–Coronavirus 2 in patients with coronavirus disease. *Clin Infect Dis* **71**(15), 713-720. doi: 10.1093/cid/ciaa203 (2020). Erratum in: *Clin Infect Dis* **73**(12), 2374. PMID: 32129843; PMCID: PMC7108196 (2021).
- [8] Alison, S., Hurford, A., Mideo, N., Van Baalen, M. Virulence evolution and the trade-off hypothesis: history, current state of affairs and the future. *J Evol Biol* **22**(2), 245-259. doi: 10.1111/j.1420-9101.2008.01658.x. PMID: 19196383 (2009).
- [9] Tardy, L., Giraudeau, M., Hill, G.E., McGraw, K.J., Bonneaud, C. Contrasting evolution of virulence and replication rate in an emerging bacterial pathogen. *Proc Natl Acad Sci USA* **116**(34), 16927-16932. doi: 10.1073/pnas.1901556116. PMID: 31371501; PMCID: PMC6708350 (2019).
- [10] Diard, M., Sellin, M.E., Dolowschiak, T., Arnoldini, M., Ackermann, M., Hardt, W.D. Antibiotic treatment selects for cooperative virulence of salmonella typhimurium. *Curr Biol* **24**(17), 2000-2005. doi: 10.1016/j.cub.2014.07.028. PMID: 25131673 (2014).

- [11] Gandon, S., Mackinnon, M.J., Nee, S., Read, A.F. Imperfect vaccines and the evolution of pathogen virulence. *Nature* **414**(6865), 751-756. doi: 10.1038/414751a. PMID: 11742400 (2001).
- [12] Gouvea dos Santos, W.G. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options *Biomed Pharmacother* **129**, 110493. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110493. PMID: 32768971; PMCID: PMC7332915 (2020).

COVID-19, tantas preguntas, tan pocas respuestas... ¿Capacidad de adaptación? Parte II

03



Ahora, llevemos esto al contexto del SARS-CoV-2 y COVID-19.

Artículo N° 3: **MiradorSalud**, 24 de noviembre, 2020

En el caso del SARS-CoV-2, a partir de secuencias genómicas de cepas del virus obtenidas de pacientes (publicadas en GISAID, *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* [1]), un recurso internacional para compartir secuencias genómicas entre investigadores de todo el mundo, se han descrito variaciones en su genoma a lo largo de la pandemia.

Una de ellas, la variante denominada D614G, contiene una sustitución del aminoácido ácido aspártico por glicina (D-G), que se traduce en un pequeño, pero efectivo cambio en la proteína denominada *Spike* (espiga), que el virus utiliza para ingresar e infectar células humanas [2]. Una vez dentro del hospedero, la variante viral D614G parece multiplicarse más rápido en las células del tracto respiratorio superior, lo que puede traducirse en una mayor carga viral, y posiblemente debido a ello, una mayor facilidad de transmisión. Este cambio estructural en la proteína *Spike* no había sido estimado como importante hasta que se consideró la variante D614G predominante en la actualidad. Es decir, que esta sustitución de aminoácidos ha transformado al

virus en uno aparentemente «más apto». Los virus con la mutación D614G no parecen causar una enfermedad más grave, lo cual quiere decir que esta variante se considera menos patogénica [3].

La proteína *Spike* se encuentra en la superficie del virus y se utiliza para entrar a las células, la llave que abre la puerta de entrada al hospedero [4]. La proteína *Spike* de la cepa original (D614) «usualmente sufre un clivaje proteolítico», es decir, se *divide* en dos pedazos al intentar unirse a su receptor: ACE-2, enzima convertidora de angiotensina 2, que permite la entrada del coronavirus en las células de las vías respiratorias de las personas infectadas. Esto se traduce en facilitar la fusión de las membranas plasmática (de la célula) o endosomal (de un organelo dentro de la célula) y viral y por ende, la infección.

La versión G del aminoácido 614 presenta una menor probabilidad de *dividirse*, por lo cual los virus que presentan esta mutación (D614G) tienen una mayor probabilidad de ser infecciosos. Posiblemente, esta mutación «compensa» la fragilidad previa de la proteína *Spike* expresada en la cepa D614 y explicaría por qué la variante G se expandió de forma masiva en Europa y América [5]. Un corolario importante de este hallazgo permite suponer que la proteína *Spike* es crucial para la entrada del virus a las células, mas no interviene en su replicación y, por lo tanto, no lo hace más (o menos) letal [6]. Pudiera ser, además, que la mutación D614G de la proteína *Spike*, limita la eficiencia de replicación intracelular, algo que todavía está por estudiarse.

Una segunda variante que surgió y se distribuyó rápidamente durante el verano europeo contiene una mutación denominada A222V (el aminoácido alanina sustituye a valina: A-V:), que se presenta en un entorno D614G. Esta segunda mutación se encuentra en el denominado dominio A (o NTD) de la proteína *Spike* y su posición no parece afectar directamente la unión de virus al receptor o la fusión entre las membranas. Queda por explorar si esta mutación pudiera afectar la conformación de la proteína *Spike* o su estabilidad estructural [7].

Una tercera variante, S477N (serina sustituye a asparagina S-N), ha surgido en múltiples ocasiones durante la pandemia y de forma independiente en diversos clados (rama en la cual se agrupan los organismos descendientes de un antecesor común). La posición 477 está cercana al sitio de unión al receptor ACE-2 y pareciera que la sustitución mencionada aumenta levemente la afinidad del sitio de unión entre la proteína *Spike* y el receptor ACE-2 [8]. Esto hace imprescindible monitorear de cerca esta variante y estudiarla a mayor profundidad.

La estrategia evolutiva óptima para un virus es ser infeccioso (creando más copias de sí mismo) sin aniquilar a su hospedero (sin que la población fallezca).

Es notorio que en cada área geográfica donde se tomaron muestras desde el comienzo de la pandemia, el aislado inicial (antes de marzo 01) fue el que tenía la secuencia D614. Al ingresar el aislado que contenía la mutación G614, su frecuencia aumentó de inmediato y se transformó en la variante dominante local en pocas semanas [5]. Algo similar ha ocurrido con la variante A222V. Es lógico entonces intuir por qué la proteína *Spike* es objetivo de muchas de las estrategias en desarrollo para vacunas y terapia.

El reto por ser el SARS-CoV-2 un patógeno emergente es enorme, puesto que implica situaciones límite con respecto a la atención primaria en salud, por la urgente necesidad del desarrollo de una vacuna, y de atención secundaria, ya que es imprescindible el desarrollo de un compuesto terapéutico para tratar a los pacientes infectados. La atención terciaria podría también representar retos de prevención a fin de evitar la persistencia de la infección, o prever la recurrencia incluso de la misma cepa. Esto es especialmente importante a la luz de la existencia de múltiples casos asintomáticos en los cuales podrían seleccionarse cepas resistentes del virus, debido a la instalación de mutaciones que se escapan a la apreciación de los investigadores y que puedan potencialmente apostarse en las poblaciones susceptibles [6]. Es imprescindible que los procesos de desarrollo de vacunas y especialmente, medicamentos tomen estos hechos en consideración para garantizar un resultado final exitoso. Preocupa mucho que en innumerables casos de desarrollos de vacunas y medicamentos se hagan anuncios cuyo meta-mensaje implique que estas consideraciones no se están tomando en cuenta.

Para culminar este artículo quiero llamar la atención a que los expertos a nivel global han solicitado en innumerables oportunidades la implementación de la denominada *One Health* (Una Salud) como aproximación idónea para el manejo de las zoonosis: una aproximación integral (holística) a la sustentabilidad del ambiente, la salud de los animales y la salud humana, demandando una aproximación multifactorial de los diversos sectores para mejorar la salud pública. Es posible que la propuesta «Una Salud» no sea suficiente para solventar los retos y las complejidades que las zoonosis traen consigo. Un ejemplo de ello son los mercados de animales vivos. Desde el punto de vista de la seguridad global, su cierre podría representar la prevención de la emergencia de las enfermedades zoonóticas. No obstante, las comunidades dependen de los mercados de animales para alimentación, cohesión social y productividad. El cierre de estos mercados podría significar un mayor compromiso en el monitoreo de los permisos sanitarios y las regulaciones requeridas para el negocio con animales vivos, sin contar con la potencial quiebra de muchos pequeños comerciantes. Estas consideraciones implican que

las soluciones sustentables, prácticas y seguras parecen idóneas, especialmente si la colaboración internacional (productividad económica) apoya de forma incondicional a los sectores de salud y ambientales en vez de dejarlos solos [9].

Referencias

- [1] Global Initiative on Sharing All Influenza Data: <https://www.gisaid.org/epiflu-applications/next-hcov-19-app/> [Revisado el 10 de noviembre de 2020].
- [2] Juhi Jain, J., Gaur, S., Chaudhary, Y., Kaul, R. The molecular biology of intracellular events during Coronavirus infection cycle. *Virus Dis* **31**(2), 75–79. doi: 10.1007/s13337-020-00591-1.
- [3] Grubaugh, N.D., Hanage, W.P., Rasmussen, A.L. Making sense of mutation: what D614G means for the COVID-19 pandemic remains unclear. *Cell* **182**(4), 794–795. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.040. PMID: 32697970; PMCID: PMC7332445 (2020).
- [4] Turoňová, B., Sikora, M., Schürmann, C., Hagen, W.J.H., Welsch, S., Blanc, F.E.C., von Bülow, S., Gecht, M., Bagola, K., Hörner, C., van Zandbergen, G., Landry, J., Doimo de Azevedo, N.T., Mosalaganti, S., Schwarz, A., Covino, R., Mühlebach, M.D., Hummer, G., Krijnse, Beck, M. In situ structural analysis of SARS-CoV-2 spike reveals flexibility mediated by three hinges. *Science* **370**(6513), 203–208. doi: 10.1126/science.abd5223. PMID: 32817270; PMCID: PMC7665311 (2020).
- [5] Korber, B., Fischer, W.M., Gnanakaran, S., Yoon, H., Theiler, J., Abfalterer, W., Hengartner, N., Giorgi, E.E., Bhattacharya, T., Foley, B., Hastie, K., Parker, M.D., Partridge, D.G., Evans, C.M., Freeman, T.M., de Silva, T.I. Tracking changes in SARS-CoV-2 Spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell* **182**, 794–795. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.043 (2020).
- [6] Graepel, K.W., Agostini, M.L., Lu, X., Sexton, N.R., Denison, M.R. Fitness barriers limit reversion of a proofreading-deficient coronavirus. *J Virol* **93**, e00711-19. doi: 10.1128/JVI.00711-19 (2019).
- [7] Hodcroft, E., Zuber, M., Nadeau, S., Comas, I., González Candelas, F. Emergence and spread of a SARS-CoV-2 variant through Europe in the summer of. Preprint en: *medRxiv* doi: 10.1101/2020.10.25.20219063 (2020).
- [8] Starr, T.N., Greaney, A.J., Hilton, S.K., Ellis, D., Crawford, K.H.D., Dingens, A.S., Navarro, M.J., Bowen, J.E., Tortorici, M.A., Walls, A.C., King, N.P., Velesler, D., Bloom, J.D. Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding, *Cell* **182**(5), 1295–1310.e20. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.012. PMID: 32841599; PMCID: PMC7418704 (2020).
- [9] *Lancet Series on zoonoses: Zoonoses: beyond the human–animal–environment interface.* <https://www.thelancet.com/series/zoonoses#:~:text=In%20a%20new%20Lancet%20Series,cost%20of%20such%20an%20outbreak> (2020).

¿COVID-19, dónde estamos a finales de julio, en el enfoque terapéutico? Parte I

04



Artículo N° 4: **MiradorSalud**, 25 de agosto, 2020

Mediados de agosto, más de 8 meses han transcurrido desde que esta convulsionada situación global comenzara. Hemos trabajado e invertido compromiso, esfuerzo y neuronas para enfrentar el reto impuesto por el SARS-CoV-2 y en visualizar soluciones a la difícil situación mundial. Lamentablemente, seguimos con el mismo discurso que en abril y mayo: [\[1,2\]](#) aún no existe un tratamiento eficaz para esta enfermedad, la COVID-19. Sin embargo, al cabo de estos meses, la investigación destinada a encontrar medicamentos efectivos contra el SARS-CoV-2 sigue siendo intensa y extensa. Hay actualmente en curso numerosos ensayos para tal fin. Ejemplo de ello son los estudios realizados con esteroides sintéticos, específicamente dexametasona, que indican que se ha logrado disminuir la mortalidad en un 30 % en pacientes intubados y en un 20 % en pacientes que requerían oxígeno. Adicionalmente, medicamentos como el remdesivir han mostrado cierta efectividad en los ensayos clínicos, y el uso de anticoagulantes colabora para evitar y manejar los fenómenos tromboembólicos asociados. Hoy en día estamos mucho mejor

preparados para tratar a los pacientes infectados. No obstante, una atención oportuna y el acceso a los cuidados preventivos y curativos de salud son de vital importancia, condiciones difíciles de cumplir en países de recursos limitados, incluyendo Venezuela.

Como se mencionó en otras entregas, [\[1,2\]](#) la comprensión de la forma de transmisión, el periodo de incubación y los mecanismos moleculares que subyacen a la enfermedad, como infectividad del virus y replicación, son cruciales para el desarrollo de estrategias de tratamiento contra la COVID-19. Drogas de diversas clases han sido probadas en los múltiples contextos de la pandemia. Muchas de ellas son medicamentos aprobados para su uso en otras enfermedades, que se están experimentando contra COVID-19 con base en su farmacodinamia y mecanismos de acción demostrados, así como en los conocimientos básicos y clínicos obtenidos, relativos al curso natural de la enfermedad y la evolución de la infección. Estos compuestos son utilizados, a veces, de forma empírica, aunque la mayoría de las veces en ensayos clínicos diseñados de manera específica. Lamentablemente, el arsenal disponible y efectivo sigue siendo escaso. En la presente entrega se resumen los datos actualizados hasta finales de julio 2020 ([Tabla I](#)), usando como documentos base las revisiones en este tema publicadas por: de Gouvea dos Santos, 2020; Wiersinga *et al.* 2020; Lisi *et al.* 2020 y el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América, junio 2020 [\[3,4,5,6\]](#). En el siguiente artículo se presentará una segunda tabla ([Tabla II](#)) que resume datos de medicamentos con pocos ensayos clínicos en marcha. Las fechas de corte, por llamarlas de alguna forma, están entre el 20 de junio y el 30 de julio de 2020. Se presenta la información relevante en cada caso de forma resumida y concisa.

Los datos presentados en cada tabla son una sinopsis de los muchos ensayos clínicos en curso para discernir las mejores opciones de tratamiento contra la COVID-19. Pocos estudios han arrojado resultados claros. Se comentan, con un poco más de detalle, los datos recientes de la plataforma RECOVERY (*Randomized Evaluation of COVid-19 thERapY*), enfocada en diferentes tratamientos –en paralelo–, en pacientes hospitalizados en Gran Bretaña. A finales de junio, RECOVERY tenía más de 11 500 pacientes incluidos en varios protocolos terapéuticos, siempre comparándolos con el tratamiento estándar [\[7\]](#).

Tabla I. Medicamentos incluidos en múltiples ensayos clínicos en búsqueda de un tratamiento contra la COVID-19

<i>Nombre del medicamento</i>	<i>Acción</i>	<i>Beneficio clínico observado</i>	<i>Status actual</i>	<i>Observaciones</i>
Remdesivir	Inhíbe la RNA polimerasa viral, e inhibe la síntesis de RNA	Remdesivir reduce el tiempo de recuperación clínica comparada con el uso de placebo para pacientes en unidades de cuidado intensivo	Al menos treinta y tres ensayos clínicos están en curso	Recomendado en pacientes que necesitan terapia con oxígeno. No hay suficientes datos para recomendarlo para pacientes con COVID-19 moderada
Nitazoxanide	Antiviral, interfiere en la actividad de la 3CL (3C-like) proteasa	Nitazoxanide reduce la duración de los síntomas en pacientes con influenza aguda no complicada, mínimos efectos secundarios	Doce ensayos clínicos están en curso	A pesar de las recomendaciones de uso para tratar la infección por SARS-CoV-2 no está en uso
Dexametasona (esteroide sintético)	Corticoide antiinflamatorio, suprime la tormenta de citoquinas	Dexametasona disminuye la tasa de fallecimiento en pacientes con ventilación asistida (que reciben oxígeno)	Doce ensayos clínicos están en curso	Este beneficio no se observó en pacientes que no requirieron soporte respiratorio
Metilprednisona	Corticoide antiinflamatorio, disminuye el daño del pulmón relacionado con la tormenta de citoquinas, suprime la tormenta de citoquinas	Metilprednisona mejora los síntomas clínicos en un curso temporal más corto de la enfermedad	Veinticinco ensayos clínicos están en curso	Es importante su uso en etapas tempranas de la enfermedad y por cortos períodos de tiempo.
Heparina	Anticoagulante que puede revertir la hipercoagulación en casos graves de COVID-19.	La terapia tromboembólica profiláctica con heparina está recomendada para pacientes hospitalizados con COVID-19	Treinta y cinco ensayos clínicos están en curso	Estudios en curso evalúan si los pacientes con elevadas cifras de dímero-D se benefician de la terapia anticoagulante

Anakinra	Antagonista recombinante del receptor de IL-1, suprime la tormenta de citoquinas	Altas dosis de anakinra intravenosa parecen asociarse a mejoría en un alto porcentaje de los pacientes	Dieciocho ensayos clínicos están en curso	Aún los datos son insuficientes para pronunciarse en pro o en contra del uso de Anakinra
Baricitinib	Inhibidor de la Janus Kinasa (JAK1/JAK2), suprime la tormenta de citoquinas	El uso de baricitinib parece asociado a mejoría de parámetros clínicos y respiratorios de los pacientes	Quince ensayos clínicos están en curso	No se recomienda su uso fuera de ensayos clínicos de fase III, ni en pacientes con problemas renales o hepáticos
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal que inhibe a la IL-6, inmunosupresor; suprime la tormenta de citoquinas	El uso de Tocilizumab no parece asociado a un menor ingreso a unidades de cuidado intensivo	Cincuenta y cinco ensayos clínicos están en curso	El primer ensayo global, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de fase III no alcanzó su objetivo
Interferón I (IFN alfa y beta)	Inhibe la transcripción del RNA viral, así como la traducción y las modificaciones postraduccionales de proteínas	El interferón I beta en combinación con lopinavir/ritonavir demostró ser mejor que los antivirales solos. Se acorta el tiempo hasta obtener exudado naso-faríngeo negativo	Treinta y un ensayos clínicos están en curso	No se recomienda su uso fuera de ensayos clínicos de fase III, ni en pacientes con problemas renales o hepáticos
Losartan	Bloqueador del receptor angiotensina. Interfiere con el sistema renina-angiotensina y modula la vasoconstricción y vasodilatación	Losartan podría reducir la agresividad de las infecciones por SARS-CoV-2 y la tasa de muerte	Catorce ensayos clínicos están en curso	Se ha sugerido el uso de estos bloqueadores específicos en pacientes con COVID-19 en condición estable, quienes están en riesgo de infección, en vía de diagnóstico o tienen COVID-19

Cloroquina e Hidroxicloroquina	Aumentan el pH de la endosoma y alteran la glicosilación de ACE-2, interfiriendo con la interacción virus-receptor	Los resultados provisionales del ensayo muestran que hidroxicloroquina produce poca o ninguna reducción en la mortalidad de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en comparación con la atención estándar	La OMS aceptó la recomendación del Comité Directivo Internacional del Ensayo Solidaridad (CDI) de suspender las pruebas contra la COVID-19 de hidroxicloroquina	Esta decisión se aplica únicamente a los estudios «Solidaridad» y no afecta la posible evaluación de otros estudios en pacientes no hospitalizados, o como profilaxis previa, o posterior a la exposición a la COVID-19
Azitromicina	Antibiótico que funciona como antiviral, antiinflamatorio	La acción de azitromicina como única droga presenta muchas controversias, se ha usado principalmente en combinación con hidroxicloroquina	La OMS aceptó la recomendación del CDI del Ensayo Solidaridad de suspender las pruebas contra la COVID-19 de hidroxicloroquina con azitromicina	Se ha usado principalmente en combinación con hidroxicloroquina, sin embargo, su potencial tóxico debe ser observado con cuidado
Lopinavir/Ritonavir	Inhibe la actividad de la 3CL proteasa, bloquea el procesamiento de proteínas	Los resultados provisionales del ensayo muestran que lopinavir/ritonavir produce poca o ninguna reducción en la mortalidad de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en comparación con la atención estándar	La OMS aceptó la recomendación del Comité Directivo Internacional del Ensayo Solidaridad de suspender las pruebas contra la COVID-19 de lopinavir/ritonavir	Esta decisión se aplica únicamente a los estudios «Solidaridad» y no afecta la posible evaluación de otros estudios en pacientes no hospitalizados o como profilaxis previa o posterior a la exposición a la COVID-19
Ivermectina	Antiviral, inhibe la replicación viral y el ensamblaje de nuevos viriones	En un estudio in vitro Ivermectina logró disminuir la concentración del SARS-CoV-2 con dosis mucho más elevadas que las recomendadas con la dosis usual en humanos	Veintitrés ensayos clínicos están en curso	Se ha sugerido que la terapia combinada con otros agentes podría ser beneficiosa. Adicionalmente, estudios en modelos humanos han mostrado que en pulmón se alcanzan niveles 3 veces más altos que en plasma, una semana luego de administrar una dosis por vía oral

Favipiravir (Avigan)	Antiviral, inhibidor de la RNA polimerasa dependiente de RNA	Favipiravir ha estado asociado a una eliminación más rápida de la carga viral y una mejor recuperación de la salud de los pulmones con menos efectos adversos comparado con lopinavir/ritonavir	Veinticuatro ensayos clínicos están en curso	Actualmente, están en curso ensayos clínicos no-aleatorizados y aleatorizados controlados para investigar la eficacia y seguridad de favipiravir solo o en combinación con tocilizumab o fosfato de cloroquina
Umifenovir (Arbidol)	Interactúa con la glicoproteína S e impide su trimerización, crucial para la adhesión a la célula hospedera	Pacientes tratados con umifenovir tuvieron una disminución de carga viral más rápida (detectado por qRT-PCR) que los tratados solo con lopinavir/ritonavir	Ocho ensayos clínicos están en curso	Los datos sugieren que la terapia con umifenovir podría ser superior a la de lopinavir/ritonavir para tratar COVID-19
Terapia con plasma de convalecientes	La transfusión de suero de pacientes convalecientes puede prevenir la infección o disminuir la severidad clínica en individuos con exposición reciente al virus	Reportes preliminares muestran beneficios clínicos de la terapia con plasma de convalecientes en síntomas como fiebre, dolor en el pecho, sin serios efectos adversos	Aunque hay ensayos clínicos en curso, su uso actualmente se sugiere únicamente en condiciones de emergencia	El plasma de pacientes recuperados se considera seguro y potencialmente efectivo como alternativa de tratamiento, posexposición y profilaxis
Vitamina C	Estimula al sistema inmune provocando la producción de interferones y estimulando la proliferación de linfocitos y aumentando la capacidad fagocítica de los neutrófilos	Algunos estudios muestran que altas dosis de vitamina C intravenosa disminuyen el tiempo de estadía en unidades de cuidado intensivo, acompañado de una reducción de la tasa de mortalidad en sepsis grave y choque séptico	Veinticinco ensayos clínicos están en curso	Nuevos ensayos serán llevados a cabo y se evaluarán parámetros funcionales, así como tasa de mortalidad

Vitamina D	Propiedad inmunomoduladora	Un metaanálisis mostró que el uso de vitamina D protege contra infecciones respiratorias. Este beneficio se observó en individuos que reciben frecuentes dosis de vitamina D, pero no en aquellos que reciben un bolus, y fue más evidente en individuos con deficiencia de vitamina D	Veintiséis ensayos clínicos están en curso	Un estudio realizado en Gran Bretaña con casos de COVID-19 confirmados demostró una ausencia de asociación entre las concentraciones de vitamina D y la infección por COVID-19
Zinc	El zinc inhibe la actividad de la RNA polimerasa de coronavirus, los ionóforos de zinc son capaces de bloquear la replicación del virus in vitro	El zinc se ha considerado como parte del tratamiento de soporte para la terapia de la infección de COVID-19	Quince ensayos clínicos están en curso	No hay una dosis estándar de zinc establecida en el tratamiento de la COVID-19; sin embargo, muchos ensayos clínicos lo incluyen

Referencias

- [1] Ponte-Sucre, A. Avances de la farmacopea contra COVID-19 al 02 de mayo de 2020, breves comentarios. <https://acfiman.org/wp-content/uploads/2023/01/Avances-de-la-farmacopea-contra-Covid-19-al-02-de-mayo-de-2020-1.pdf>. Academia de Ciencias Físicas Matemáticas y Naturales (2020).
- [2] Ponte-Sucre, A. Una Guerra de Titanes, la Ciencia contra el SARS-CoV-2. <https://acfiman.org/2020/06/03/una-guerra-de-titanes-la-ciencia-contra-el-sars-cov-2-facultad-de-medicina-universidad-central-de-venezuela-miembro-correspondiente-electo-academia-de-ciencias-fisicas-matematicas-y-naturales/>. Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales (2020).
- [3] Gouvea dos Santos, W.G. 2020. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options *Biomed Pharmacother* **129**(110493), 1-18. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110493. PMID: 32768971; PMCID: PMC7332915 (2020).
- [4] Lisi, L., Lacal, P.M., Barbaccia, M.L., Graziani, G. Approaching Coronavirus Disease 2019: mechanisms of action of repurposed drugs with potential activity against SARS-CoV-2. *Biochem Pharmacol* **180**(114169), 1-22. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114169. PMID: 32710969; PMCID: PMC7375972 (2020).
- [5] Wiersinga, W.J., Rhodes, A., Cheng, A.C., Peacock, S.H., Prescott, M.C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A

- Review. A Review. *JAMA* **324**(8), 782-793. doi: 10.1001/jama.2020.12839. PMID: 32648899 (2020).
- [6] COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. [Revisado el 30 de junio de 2020].
- [7] Mullard, A. COVID-19 platform trial delivers. *Nat Rev Drug Discov.* **19**(8),501. doi: 10.1038/d41573-020-00128-7. PMID: 32636505 (2020).

¿COVID-19, dónde estamos a finales de julio, en el enfoque terapéutico? Parte II

05



@alponite.2020

Artículo N° 5: **MiradorSalud**, 24 de agosto, 2020

Un primer resultado positivo de la plataforma RECOVERY lo constituye la dexametasona, esteroide sintético que mejora significativamente a los pacientes con enfermedad grave. El estudio analizó los resultados de más de 2100 pacientes tratados con este medicamento, comparado con más de 4300 pacientes tratados con el tratamiento usual. Los datos indican que 21,6 % de los pacientes tratados con dexametasona fallecieron en un periodo de 28 días, comparado con 24,6 % de los pacientes tratados de forma usual. La mayor eficacia se evidenció en pacientes en ventilación asistida. El tratamiento redujo la tasa de muerte en una tercera parte. En pacientes que requerían oxígeno, el tratamiento redujo la tasa de muerte en una quinta parte. El tratamiento no redujo la mortalidad en casos leves sin soporte respiratorio.

La conclusión fundamental menciona: «pareciera que el efecto beneficioso de los corticosteroides en las infecciones virales respiratorias graves depende del uso de la dosis correcta, al momento adecuado y en el paciente adecuado. Las altas dosis podrían ser más dañinas que beneficiosas, al igual que el tratamiento con corticosteroides en el momento cuando la replicación viral es máxima y la inflamación mínima». El estudio, aún no publicado, da fuerzas para seguir y da soporte a la hipótesis de que los corticosteroides serían importantes para el tratamiento.

Tabla II. Medicamentos incluidos en pocos ensayos clínicos en búsqueda de un tratamiento contra la COVID-19

<i>Nombre del medicamento</i>	<i>Acción</i>	<i>Beneficio clínico observado o por observar</i>	<i>Status actual</i>	<i>Observaciones</i>
Bromhexina ^[3] (Bisolvon®, Broncholite Elixir, Paxirasol, Bisolex)	Mucolítico y supresor de la tos. Podría inhibir la serina proteasa TMPRSS2	En un estudio clínico se encontró que el uso de bromhexina estuvo asociado a una reducción del número días de inhalación de oxígeno (2 días vs. 4 días en el grupo control) con alivio del daño del pulmón, y menor incidencia de problemas hepáticos que en el grupo control	Se está llevando a cabo un ensayo clínico preliminar aleatorizado para tratar la COVID-19 con tabletas de bromhexina (NCT04273763)	Bromhexina está disponible de forma oral. La aplicación endonasal, sublingual, bucal o inhalada son alternativas de uso adecuadas
Famotidina ^[4]	Antagonista de receptores histamínicos H2. Podría inhibir a la 3CL (3C-like) proteasa	En un estudio retrospectivo se encontró que el uso de famotidina estuvo asociado con una reducción del riesgo de deterioro clínico que podría llevar a intubación y fallecimiento	Se está llevando a cabo un ensayo aleatorizado controlado para tratar la COVID-19 con famotidina en pacientes hospitalizados (NCT04370262).	Se observó en un estudio retrospectivo un menor pico de ferritina entre los usuarios de famotidina sugiriendo que su uso podría disminuir la liberación de citoquinas durante la infección por SARS-CoV-2

Melatonina ^[5]	Agente antioxidante y antiinflamatorio que contrarresta el daño pulmonar agudo y la dificultad respiratoria aguda inducida por infecciones virales	La melatonina pudiera ser beneficiosa en pacientes en estado crítico al disminuir la permeabilidad capilar, inducir sedación y disminuir la agitación, así como aumentar la calidad del sueño	La acción directa de melatonina contra COVID-19 es desconocida. Su evaluación en animales y ensayos clínicos asegura su seguridad y eficacia en muchos desórdenes. Su uso en la pandemia de COVID-19 podría ser beneficioso.	La melatonina tiene beneficios en diferentes complicaciones virales, incluyendo respiratorias, asociadas con estrés oxidativo, inflamación o disfunción del sistema inmune. Estas propiedades parecen críticas para atacar infecciones por virus como el SARS-CoV-2.
Aspirina ^[6]	Inhibe la replicación viral, es anticoagulante y es anti-inflamatorio debido a su acción sobre la enzima COX1	El uso de aspirina en COVID-19 podría reducir la incidencia de pacientes críticos y graves, disminuir el tiempo de estadía en el hospital y reducir la incidencia de las complicaciones cardiovasculares.	Se está llevando a cabo un ensayo aleatorizado controlado en pacientes hospitalizados con COVID-19 para determinar los efectos de la aspirina en pacientes (NCT04365309)	Puede causar complicaciones al incidir sobre la síntesis de PGE2 (inhibición de la COX-1) por lo que se activa la síntesis de leucotrienos desde el ácido araquidónico. Esto promueve mayor broncoconstricción y dificultad respiratoria aguda, especialmente en pacientes con COVID-19 graves ^[7]

Las evidencias sugieren además que el estatus inmunológico del paciente es fundamental para la terapéutica de la COVID-19. Muchos compuestos que empoderan al sistema inmune están en evaluación clínica en pacientes cuyos sistemas inmunes podrían necesitar ayuda para luchar contra la infección [\[1\]](#).

La plataforma RECOVERY, por otra parte, ha anunciado que los inhibidores de proteasas del VIH, lopinavir/ ritonavir no causan mejoría en los pacientes.

Unos 1600 pacientes recibieron este tratamiento y sus datos fueron comparados con cerca de 3400 pacientes que recibieron el tratamiento usual. La tasa de muerte fue de 22,1 % en el grupo en tratamiento con lopinavir/ritonavir, mientras el grupo control tuvo una tasa de muertes de 21,3 %. Estos resultados fueron consistentes en varios subgrupos de pacientes. La plataforma RECOVERY también describió que la hidroxiclороquina no aumenta la mejoría en pacientes hospitalizados con COVID-19 [1].

Con base en estos y otros resultados, que demuestran poca o ninguna evidencia de reducción de la mortalidad al usar estos compuestos, la plataforma de la OMS denominada SOLIDARITY discontinuó los ensayos con lopinavir/ritonavir e hidroxiclороquina y el antibiótico azitromicina. La plataforma RECOVERY está en estos momentos probando la terapia antiinflamatoria constituida por el anticuerpo contra IL-6 tocilizumab y plasma de pacientes convalecientes [1].

La COVID-19 es sin lugar a dudas la enfermedad viral de mayor impacto del siglo XXI, aflige a millones de personas a nivel mundial, aún no existen vacunas aprobadas y las opciones farmacológicas para tratar la infección son limitadas. Es imposible negar que más que una enfermedad es un síndrome –cada vez más complejos–, y los doblega. Esto significa que el abordaje para ser exitosos y ganarle la batalla a este minúsculo titán, requiere de un enfoque integral de la fisiología del paciente y de su perturbación a diversos niveles de integración, célula, órgano, sistema, que se traduce en una patología confusa y desconcertante. De hecho, los resultados de los variados ensayos clínicos realizados sugieren que, definitivamente, una opción ineludible para enfrentar este reto pareciera ser la terapia combinada, y con medicamentos disímiles que pertenecen no solo al grupo de los antivirales, sino aquellos que busquen restaurar el balance fisiológico del paciente en el ámbito cardiovascular, respiratorio y especialmente inmunológico. Hacia allí debemos dirigir la mirada.

La academia sigue trabajando con ahínco y contra reloj. No hay forma de bajar la guardia y disminuir la vertiginosa velocidad de trabajo, porque al bajar la guardia los países, e intentar retornar a la vida usual y normal, el minúsculo titán atacará de nuevo. Debemos ser rápidos, para tener a mano medicamentos específicos para luchar de igual a igual en esta guerra de titanes contra un ser que ni siquiera sabemos si puede ser considerado como ser vivo [2].

Cuando reciban esta entrega, la información tendrá unos 15 días de atraso. Sin embargo, es válido sintetizar lo que se tiene en las manos. En la plataforma

coronavirus *drugs and vaccine tracker* [8] están resumidos los avances de los tratamientos y de las vacunas contra la COVID-19; se actualizan en tiempo real.

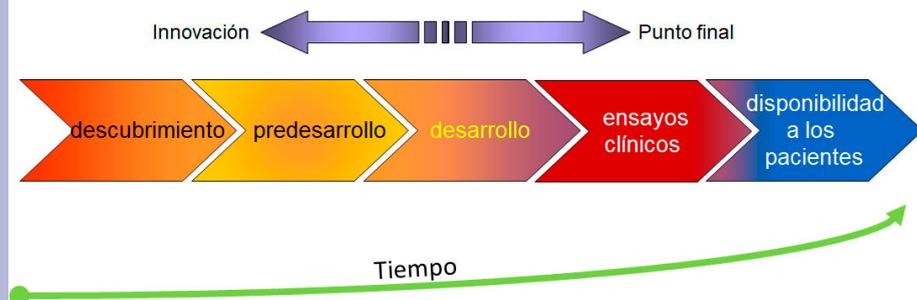
Referencias

- [1] Mullard, A. COVID-19 platform trial delivers. *Nat Rev Drug Discov* **19**(8), 501. doi: 10.1038/d41573-020-00128-7. PMID: 32636505 (2020).
- [2] Ponte-Sucre, A. Una Guerra de Titanes, la Ciencia contra el SARS-CoV-2. <https://acfiman.org/2020/06/03/una-guerra-de-titanes-la-ciencia-contra-el-sars-cov-2-facultad-de-medicina-universidad-central-de-venezuela-miembro-correspondiente-electo-academia-de-ciencias-fisicas-matematicas-y-naturales/>. Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales, 2020.
- [3] Depfenhart, M., de Villiers, D., Lemperle, G., Meyer, M., Di Somma, S. Potential new treatment strategies for COVID-19: is there a role for bromhexine as add-on therapy? *Intern Emerg Med* **15**(5), 801-812. doi: 10.1007/s11739-020-02383-3. PMID: 32458206; PMCID: PMC7249615 (2020).
- [4] Freedberg, D.E., Conigliaro, J., Wang, T.C., Tracey, K.J., Callahan, M.V., Abrams, J.A., on behalf of the Famotidine Research Group. Famotidine Use is Associated with Improved Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Propensity Score Matched Retrospective Cohort Study. *Gastroenterology* **159**(3), 1129-1131.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.053. PMID: 32446698; PMCID: PMC7242191 (2020).
- [5] Juybari, K.B., Pourhanifeh, M.H., Hosseinzadeh, A., Hemati, K., Mehrzadi, S. Melatonin potentials against viral infections including COVID-19: current evidence and new findings. *Virus Res* **287**(198108), 1-13. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198108. PMID: 32768490; PMCID: PMC7405774 (2020).
- [6] Cay Yue, Xijing Hospital. Protective effect of aspirin in covid-19 patients <https://clinicaltrials.gov/c12/show/NCT04365309> (2020).
- [7] Micallef, J., Soeiro, T., Jonville-Bera, A.P. French Society of Pharmacology, Therapeutics (SFPT). Non-steroidal anti-inflammatory drugs, pharmacology, and COVID-19 infection. *Therapies dx*. doi: 10.1016/j.therap.2020.05.003 (2020).
- [8] Coronavirus drugs and vaccine tracker. https://www.statnews.com/feature/coronavirus/drugs-vaccines-tracker/?utm_campaign=cv_landing. [Revisado el 30 de junio de 2020].

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

06

La ruta de un candidato al medicamento



A mayo de 2021 la pandemia de COVID-19 continúa.

La ciencia prosigue en su incansable labor en la búsqueda de tratamientos efectivos.

La llegada de las vacunas constituye una maravillosa esperanza.

La carrera sigue siendo muy comprometida.

Los investigadores conservan el testigo en sus manos.

Su anhelo es transformarlo en beneficio para los pacientes.

Artículo N° 6: **MiradorSalud**, 25 de mayo, 2021

Me remonto hasta finales del año 2002. En noviembre de ese año en Foshan la provincia de Guangdong en China, se registraron los primeros casos de un síndrome respiratorio agudo grave. Se propagó a las vecinas Hong Kong y Vietnam a finales de febrero de 2003 y luego a otros países a través de tránsito aéreo o terrestre de personas contagiadas; sin embargo, para julio de 2003 la enfermedad había sido controlada. Un nuevo coronavirus esparciéndose por el mundo, causando esta misteriosa enfermedad, con una alta tasa promedio de mortalidad global cercana a un 13 % [1]: El Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS, por sus siglas en inglés). Pánico, ¿estaríamos a las puertas de una pandemia? Afortunadamente no, ¡pero estuvo muy cerca! [2].

Robert Webster, autoridad mundial en virología, profesor emérito del *St. Jude Children's Research Hospital*, enfatizó entonces la urgente necesidad de prepararnos «para la próxima vez». ¿Cómo? Desarrollar un arsenal de drogas

para atacar a un amplio espectro de patógenos virales [2]. Sin embargo, al controlar la enfermedad del SARS, y debido a lo arduo y costoso de trabajar en esta área del conocimiento en la búsqueda de nuevos antivirales, el interés decayó. Lamentablemente, hoy al 2021 la alacena está prácticamente vacía en el combate por la emergencia de la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, un pariente cercano del virus responsable del SARS.

Todo siguió en aparente calma hasta el año 2012. Ese año, el *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS, por sus siglas en inglés), causado por otro pariente del SARS-CoV-2, comenzó a expandirse por el mundo, especialmente en Arabia Saudita –aunque su expansión fue limitada en comparación con el SARS–, y a causar estragos. Desafortunadamente, las alacenas de los laboratorios permanecieron vacías a pesar de los múltiples esfuerzos realizados en la búsqueda de antivirales en contra de este virus, el MERS-CoV.

Desde 2004, la fiebre de chikunguña, enfermedad causada por un *alfavirus*, *identificado en humanos en* Tanzania, inicialmente en 1952, se ha propagado y detectado en más de 60 países de Asia, África, Europa y las Américas [3]. El *flavivirus* Zika, registrado en humanos por vez primera en Uganda y en Tanzania en 1952, se presentó como un gran brote en 2007 en la Isla de Yap (Estados Federados de Micronesia), luego en 2013, en la Polinesia francesa y otros países y territorios del Pacífico, y en 2015, en Brasil; en este caso hubo un gran brote de enfermedad exantemática, es decir, de erupción cutánea, consecuencia de la infección por el virus Zika [4]. Recordemos que ambos tipos de virus son transmitidos por insectos, y además la importante asociación que se ha descrito entre la infección por chikunguña y casos de artritis erosiva y la infección por Zika con el síndrome de Guillain-Barré, y con casos de microcefalia.

A pesar de los esfuerzos realizados por los científicos, no existen antivirales específicos patentados para tratar ambas virosis y su manejo clínico se centra en aliviar los síntomas y recomendar a las embarazadas residentes en zonas donde haya transmisión del virus del Zika, o presenten síntomas compatibles con la infección, consultar a su médico, realizarse las pruebas de laboratorio correspondientes y recibir atención clínica.

Desde comienzos del siglo XXI cada vez con más frecuencia aparecen o reaparecen enfermedades causadas por virus que constituyen un reto científico en la búsqueda de medicamentos apropiados para su control y curación.

Retornemos al tema que nos ocupa, los coronavirus. El panorama volvió a estabilizarse hasta el año 2019. Hace 18 meses llegó el SARS-CoV-2 y con él, la COVID-19. Para ese momento en la alacena teníamos remdesivir, un antiviral diseñado contra la hepatitis C y el virus del Ébola [2].

Como mencionamos en una entrega anterior [5], la pandemia de COVID-19 parece una enérgica alarma que la naturaleza nos hace a los humanos. Su mensaje, claro y contundente, reclama la urgente necesidad de entender que esta quizás es no la última, sino la más reciente –y quizás no la peor– pandemia del siglo XXI [6].

Lamentablemente, y a pesar de las experiencias previas y los grandes esfuerzos realizados por la ciencia, no estamos preparados y no tenemos medicamentos en existencia listos para ser probados en contra del SARS-CoV-2. Para afrontar esta situación se ha creado una coalición de industrias farmacéuticas y de tecnologías, para desarrollar un arsenal de drogas contra el SARS-CoV-2 y sus variantes, así como contra otros virus con potencial pandémico. La experiencia acumulada en 2020, año de pandemia, será de gran apoyo. Es un trabajo arduo y urgente; mas no hay opción si queremos evitar repetir lo vivido el 2020 [2].

La estrategia incluye diversas alternativas que incluyen el diseño de: (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 y, (e) terapias con anticuerpos monoclonales o plasma de convalecientes para neutralizar a los virus.

Hablemos un poco de remdesivir y de molnupiravir. El desarrollo del remdesivir comenzó hace unos siete años gracias al análisis de conjunto de inhibidores potenciales contra virus de influenza, coronavirus, alfavirus (responsables de la chikunguña) y flavivirus (responsables del dengue y el Zika). En 2017, la actividad contra los coronavirus del remdesivir fue demostrada en modelos animales y algunos ensayos clínicos durante las epidemias de Ébola comprobaron su seguridad en pacientes. Gracias a estos ensayos, al surgir la COVID-19, el remdesivir estaba listo para ser probado, y, como se mencionó antes [7], rápidamente fue usado en humanos enfermos de COVID-19. Los primeros resultados en un ensayo controlado por placebo demostraron que el remdesivir aceleraba la recuperación de pacientes hospitalizados [8, 9]. Mas sus efectos beneficiosos terminan allí; de hecho, no hay evidencias de otras resultas provechosas para los pacientes; además, la droga es costosa, difícil de producir y exige administración intravenosa en ambientes hospitalarios. Estas condiciones no son idóneas en el contexto de una pandemia.

El molnupiravir, es un antiviral que comenzó a ser estudiado antes de la pandemia, para contrarrestar infecciones por alfavirus y flavivirus y está cercana su aprobación para su uso; 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 [2].

El remdesivir inhibe directamente la ARN polimerasa viral, mientras que el molnupiravir funciona como «falso ladrillo» de construcción genética que impide que el virus intracelular copie correctamente su genoma, es decir, en vez de insertar las bases correspondientes del ARN, la enzima polimerasa viral – engañada– incorpora derivados de esta prodroga. Solo la polimerasa viral, pero no la humana, es «engañada», condición que le da selectividad al compuesto en afectar a los virus, y no a los humanos. Por no percatarse el virus del error genético ingresado, el uso de este tipo de análogos sintéticos de nucleósidos, como el molnupiravir, resulta ventajoso en comparación con el empleo de antivirales como el remdesivir, que inhibe directamente a la enzima, y suelen no tener gran efectividad ni amplia actividad viral [2].

Atacar las zonas más conservadas de las proteínas virales es otra estrategia que se ha utilizado para diseñar medicamentos que puedan afectar a varias familias de virus. Esta filosofía contradice aquella que reza **un patógeno una droga**, aunque hay quienes piensan que pudiera ser útil en condiciones de pandemia. Sin embargo, esto constituye un gran reto, ya que los virus con un genoma compacto, una anatomía celular inexistente y escasas proteínas, contienen pocas dianas sobre las cuales incidir. Adicionalmente, presentan una alta tasa de replicación viral acoplada a la mutabilidad inherente de los viriones [2]. Todas estas evidencias sugieren que es difícil conseguir un buen inhibidor que pueda atacar a todos los tipos de coronavirus y pareciera más razonable pensar que para que esta iniciativa tenga éxito es necesario concentrarse en miembros de una misma familia o subfamilia, por ejemplo, una droga para alfa-coronavirus (causan infecciones no letales en humanos) y otra para los beta-coronavirus (grupo responsable de SARS, MERS, y COVID-19). El éxito de esta estrategia está por verse.

Hay investigadores que opinan que se deben diseñar antivirales de acción indirecta que actúen en contra de los sistemas celulares (humanos) involucrados en las vías de entrada (segunda estrategia listada arriba), transporte y replicación del virus, incluyendo los envoltorios lipídicos de los virus –también provenientes de las células humanas–. El envoltorio lipídico constituye un denominador común en la estructura viral (flavivirus, alfavirus, coronavirus, filovirus, retrovirus, etc.), y, por lo tanto, al menos potencialmente, podría usarse como diana para el diseño de medicamentos. En este momento no se cuenta con ningún candidato dentro de este grupo que pueda ser mencionado como potencialmente exitoso [2].

Una tercera estrategia que se está explorando es aquella que tiene como diana los procesos involucrados en la activación del sistema inmune. De

hecho, se puede listar un ejemplo concreto de droga antiinflamatoria como lo es el tocilizumab (anticuerpo monoclonal antagonista del receptor de IL-6). Alrededor del tocilizumab se han planteado grandes controversias. El ensayo clínico más grande llevado a cabo hasta los momentos por la plataforma RECOVERY (*Randomized Evaluation of COVID-19 thERapY*) en el Reino Unido, sugiere que la mortalidad –por todas las causas– a los 28 días ocurrió en el 35 % de los pacientes asignados a la atención habitual y en 31 % de los pacientes asignados a tocilizumab. Adicionalmente, en pacientes del grupo de tocilizumab hubo una mayor probabilidad de ser dados de alta que en los pacientes del grupo de atención habitual. Una tasa de mortalidad de 31 % sigue siendo inaceptablemente alta, lo cual indica la urgente necesidad de seguir buscando terapias adicionales adecuadas. Sin embargo, las evidencias recolectadas recientemente indican que el tocilizumab debería definitivamente añadirse al arsenal de drogas contra la COVID-19 [10, 11].

Otra estrategia que se está explorando es aquella que incluye el diseño de esteroides sistémicos, o esteroides inhalados tipo budesonida. Las evidencias recientes sugieren que estos esteroides inhalados podrían ser beneficiosos en pacientes con COVID-19 si su administración es temprana, reduciendo la probabilidad de necesitar atención médica urgente y disminuyendo el tiempo de recuperación después de la enfermedad. Debido al grupo reducido de pacientes incluidos en este estudio, son necesarios más ensayos para confirmar este resultado [12].

La efectividad de anticuerpos sintéticos o plasma de convalecientes como formas de terapia también se encuentran en la palestra en cuanto a su eficacia y seguridad para tratar la COVID-19. Los anticuerpos monoclonales sintéticos contra el virus han demostrado ser efectivos y seguros si se administran tempranamente. Entre ellos se encuentran el bamlanivimab, el coctel bamlanivimab/etesivimab, y REGN-COV2 (coctel de casirivimab/imdevimab) [13]. Desafortunadamente, pueden producir un efecto paradójico al ser administrados después que el paciente produce sus propios anticuerpos (aproximadamente al día 10 del inicio de los síntomas).

Por último, hay estudios observacionales retrospectivos realizados en 2020 que sugieren que en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, la transfusión de plasma con niveles más altos de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 ha estado asociada a un menor riesgo de muerte que la transfusión de plasma con niveles más bajos de anticuerpos [14]. Diversos ensayos aleatorizados no han confirmado estos hallazgos y la ausencia de eficacia del plasma de convalecientes parece aún más contundente a raíz de un ensayo iniciado por el grupo de la plataforma de RECOVERY. Lamentablemente, este

ensayo debió ser detenido prematuramente, a raíz de las recomendaciones de un comité independiente de seguimiento de datos, que no detectó diferencias significativas en mortalidad entre los grupos de pacientes asignados a cada tratamiento luego de 28 días [15].

Explotar los procesos moleculares de células y sistemas de los humanos puede acarrear mayor frecuencia de efectos secundarios indeseables, incluso cuando hablamos de enfermedades infecciosas, con tratamientos generalmente cortos, aunque algunas enfermedades de este tipo –como la tuberculosis– requieren tratamientos de varios meses, según el tipo de tuberculosis que tenga el paciente. Por otra parte, no debemos olvidar que los antimicrobianos tienden a ser tóxicos. Lo que parece indiscutible es que para enfrentar la COVID-19, la terapia con un compuesto único no es la mejor opción. Lo ideal podría ser una combinación de drogas orientadas unas a atacar los virus y otras actuar sobre el hospedador; estas últimas en la búsqueda de la restauración del balance fisiológico del paciente en el ámbito cardiovascular, respiratorio y especialmente inmunológico [16, 17, 18].

Es además fundamental que cualquier candidato a ser utilizado frente a una eventual epidemia o pandemia debe estar terminado, probado en animales, y haber pasado por pruebas con voluntarios humanos; así, estará disponible para la próxima emergencia: listo para ser aprobado y distribuido en las etapas iniciales del suceso, mientras otro tipo de medicamento más complejo, como las vacunas o los tratamientos con anticuerpos, aún no estén a la disposición.

Como ejemplo, la empresa farmacéutica Pfizer, en California, tiene en almacén una molécula (PF-07304814), perteneciente al primer grupo mencionado anteriormente, que inhibe una proteína integral para la replicación del coronavirus, la proteasa principal (M), que corta largas cadenas de proteínas virales en sus partes funcionales. Este candidato está listo desde el punto de vista farmacológico comenzando la epidemia del SARS. Al desaparecer los últimos casos de SARS en 2004, Pfizer, y otras empresas, archivaron sus datos y los compuestos en los cuales trabajaban. En ese momento no había un mercado futuro –seguro– para la terapia [2]. Por supuesto que es difícil convencer a una empresa para que fabrique un medicamento contra algo que no existe. Por ello no fue posible optimizar completamente este candidato para uso clínico, y menos realizar pruebas en animales o personas. Cuando apareció el SARS-CoV-2, los análisis genómicos revelaron la similitud de ambas proteínas M del SARS-CoV y del SARS-CoV-2. Para ese momento aún faltaban detalles por ajustar en el medicamento de Pfizer ya mencionado; los mismos han sido resueltos en estos meses de pandemia. Sin embargo, cuando la droga estuvo disponible para realizar pruebas en humanos enfermos con COVID-19, la primera ola de la pandemia

había pasado y había casi un millón de personas fallecidas y este medicamento, de administración por vía intravenosa, ingresó a ensayos clínicos en septiembre de 2020. Como resultado, hoy en día Pfizer tiene un inhibidor de la proteasa principal (M) que está en ensayos clínicos. Por otra parte, Pfizer inició estudios con un candidato oral diferente, PF-07321332, hace pocas semanas [2].

La pandemia ha constituido «una llamada de atención» y las empresas han reaccionado adecuadamente. Por ejemplo, instituciones como Roche se han comprometido a no dejarse sorprender la próxima vez; es solo cuestión de tiempo antes de que surja un próximo episodio con un nuevo virus. De hecho, los líderes de la Alianza de Investigación y Desarrollo contra la COVID-19 (*COVID R&D Alliance*, por sus siglas en inglés), una coalición de más de 20 empresas creadas para abordar la situación con el SARS-CoV-2, está adelantando un proyecto orientado al diseño de antivirales de amplio espectro contra coronavirus y virus de la influenza. El objetivo es diseñar unos 25 candidatos antivirales y llegar hasta las fases iniciales de estudios en humanos; adicionalmente, tener lista la infraestructura necesaria para llevar a cabo los ensayos clínicos, a fin de realizar las pruebas requeridas cuando ocurran los próximos brotes de epidemias mortales causadas por virus. Una iniciativa similar ha surgido en Estados Unidos; un consorcio en conjunción con el Instituto Nacional de Salud (*NIH*, por sus siglas en inglés), inicialmente contra el coronavirus, potencialmente extensible a otras familias virales. Los recursos para estas iniciativas provienen de los proyectos *Corona Accelerated* en Europa, y *Development Initiative* en EE. UU.; en conjunto, esperan recaudar unos \$ 500 a \$ 600 millones con aportes de gobiernos, patrocinadores de la industria y fundaciones para desarrollar antivirales de amplio espectro [2].

Las grandes empresas farmacéuticas, Novartis, entre ellas, están optimizando un inhibidor de la proteasa principal (M). Novartis espera entrar a pruebas clínicas en humanos en menos de un año y se compromete a desarrollar este programa incluso si la COVID-10 se controla. En conclusión, en los actuales momentos hay gran cantidad de energía e inversión volcada a estos proyectos dada la urgencia del SARS-CoV-2. Es de esperar que la energía se mantenga luego de que pueda controlarse la pandemia [2].

Hay otra forma de progresar en la búsqueda de medicamentos contra el SARS-CoV-2, y es la reutilización de compuestos. En teoría, este enfoque debería permitir una traslación rápida de compuestos hacia ensayos clínicos pertinentes. Este camino, con múltiples aportes de drogas, permitiría enfocarse en una lista de entidades cuya farmacodinamia, farmacocinética y toxicidad se conocen y que, debido a ello, si la eficacia de los mismos se comprueba, podrían ampliar rápidamente el arsenal de agentes anti-SARS-CoV-2 [16]. Los avances

en este sentido han sido escasos, pero debemos seguir intentando; como ejemplo, existen medicamentos contra otras enfermedades cuya efectividad ha sido descartada en ensayos clínicos que incluyen lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina, ivermectina, y azitromicina. De ellas conversamos en publicaciones anteriores [17, 18, 19].

Debido a lo retador del panorama y a lo delicado de la enfermedad que nos ocupa, la investigación también ha incluido tecnologías actuales con un inmenso potencial intrínseco para acelerar el desarrollo de fármacos (novedosos y reutilizados) potencialmente útiles en el caso de la COVID-19. Tres de ellas, muy en boga, son: el uso de los organoides, los chips de órganos (*organ-in-chip*) [20], y la inteligencia artificial [21].

Referencias

- [1] Boscha, A. SARS, una neumonía atípica de etiología desconocida. *Offarm* **23**(1), 60-64. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-sars-una-neumoniam-atipica-etiolologia-13057215> (2004).
- [2] Dolgin, E. The race for antiviral drugs to beat COVID — and the next pandemic. *Nature* **592**(7854), 340-343. <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00958-4> (2021).
- [3] Chikungunya. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya> [Revisado el 20 de mayo de 2021].
- [4] Zika. 2018 <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>. [Revisado el 20 de mayo de 2021].
- [5] Ponte-Sucre, A. COVID-19, tantas preguntas, tan pocas respuestas¿Capacidad de adaptación? <https://miradorsalud.com/covid-19-tantas-preguntas-tan-pocas-respuestas-capacidad-de-adaptacion-> MiradorSalud 24 de noviembre de 2020.
- [6] Sanders, J.M., Monogue, M.L., Jodlowski, T.Z., Cutrell, J.B. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA* **323**(18), 1824-1836. doi: 10.1001/jama.2020.6019. PMID: 32282022. (2020).
- [7] Ponte-Sucre, A. Avances de la farmacopea contra COVID-19 al 02 de mayo de 2020, breves comentarios. <https://acfiman.org/wp-content/uploads/2023/01/Avances-de-la-farmacopea-contra-COVID-19-al-02-de-mayo-de-2020-1.pdf>. Academia de Ciencias Físicas Matemáticas y Naturales (2020).
- [8] Brown, A.J., Won, J.J., Graham, R.L., Dinno, K.H. 3rd, Sims, A.C., Feng, J.Y., Cihlar, T., Denison, M.R., Baric, R.S., Sheahan, T.P. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic delta coronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res* **169**(104541), 1-10. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.104541. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31233808; PMCID: PMC6699884 (2019).
- [9] Wang, Y., Zhang, D., Du, G., Du, R., Zhao, J., Jin, Y., Fu, S., Gao, L., Cheng, Z., Lu, Q., Hu, Y., Luo, G., Wang, K., Lu, Y., Li, H., Wang, S., Ruan, S., Yang, C., Mei, C., Wang, Y., Ding, D., Wu, F., Tang, X., Ye, X., Ye, Y., Liu, B., Yang, J., Yin, W., Wang, A., Fan, G., Zhou, F., Liu, Z., Gu, X., Xu, J., Shang, L., Zhang, Y., Cao, L., Guo, T., Wan, Y., Qin, H., Jiang, Y., Jaki, T., Hayden, F.G., Horby, P.W., Cao, B., Wang, C. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* **395**(10236), 1569-

1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9. Erratum in: *Lancet* **395**(10238), 1694. PMID: 32423584; PMCID: PMC7190303 (2020).
- [10] RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* **397**(10285),1637-1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0. PMID: 33933206; PMCID: PMC8084355 (2021).
- [11] Gupta, S., Leaf, D.E. Tocilizumab in COVID-19: some clarity amid controversy. *Lancet* **397**(10285),1599-1601. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00712-1. PMID: 33933194; PMCID: PMC8084409 (2021).
- [12] Ramakrishnan, S., Nicolau, D.V. Jr, Langford, B., Mahdi M, Jeffers, H., Mwasuku, C., Krassowska, K., Fox, R., Binnian, I., Glover, V., Bright, S., Butler, C., Cane, J.L., Halner, A., Matthews, P.C., Donnelly, L.E., Simpson, J.L., Baker, J.R., Fadai, N.T., Peterson, S., Bengtsson, T., Barnes, P.J., Russell, R.E.K., Bafadhe, I M. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* **9**(7), 763-772. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00160-0. 2021. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2021;9(6):e55. PMID: 33844996; PMCID: PMC8040526 (2021).
- [13] Gottlieb, R.L., Nirula, A., Chen, P., Boscia, J., Heller, B., Morris, J., Huhn, G., Cardona, J., Mocherla, B., Stosor, V., Shawa, I., Kumar, P., Adams, A.C., Van Naarden, J., Custer, K.L., Durante, M., Oakley, G., Schade, A.E., Holzer, T.R., Ebert, P.J., Higgs, R.E., Kallewaard, N.L., Sabo, J., Patel, D.R., Klekotka, P., Shen, L., Skovronsky, D.M. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **325**(7), 632-644. doi: 10.1001/jama.2021.0202. PMID: 33475701; PMCID: PMC7821080 (2021).
- [14] Joyner, M.J., Carter, R.E., Senefeld, J.W., Klassen, S.A., Mills, J.R., Johnson, P.W., Theel, E.S., Wiggins, C.C., Bruno, K.A., Klompas, A.M., Lesser, E.R., Kunze, K.L., Sexton, M.A., Diaz Soto, J.C., Baker, S.E., Shepherd, J.R.A., van Helmond, N., Verdun, N.C., Marks, P., van Buskirk, C.M., Winters, J.L., Stubbs, J.R., Rea, R.F., Hodge, D.O., Herasevich, V., Whelan, E.R., Clayburn, A.J., Larson, K.F., Ripoll, J.G., Andersen, K.J., Buras, M.R., Vogt, M.N.P., Dennis, J.J., Regimbal, R.J., Bauer, P.R., Blair, J.E., Paneth, N.S., Fairweather, D., Wright, R.S., Casadevall, A. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from COVID-19. *N Engl J Med* **384**(11), 1015-1027. doi: 10.1056/NEJMoa2031893. PMID: 33523609; PMCID: PMC7821984 (2021).
- [15] Liu, S.T.H., Aberg, J.A. Convalescent plasma in patients hospitalised with COVID-19. *Lancet* **397**(10289), 2024-2025. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01064-3. PMID: 34000255; PMCID: PMC8121524 (2021).
- [16] Alexander, S.P.H., Armstrong, J.F., Davenport, A.P., Davies, J.A., Faccenda, E., Harding, S.D., Levi-Schaffer, F., Maguire, J.J., Pawson, A.J., Southan, C., Spedding, M. A rational roadmap for SARS-CoV-2/COVID-19 pharmacotherapeutic research and development: IUPHAR Review 29. *Br J Pharmacol* **177**(21), 4942-4966. doi: 10.1111/bph.15094. PMID: 32358833; PMCID: PMC7267163 (2020).
- [17] Ponte-Sucre, A. COVID-19 ¿Dónde estamos a finales de julio en el enfoque terapéutico? <https://miradorsalud.com/covid-19-donde-estamos-a-finales-de-julio-en-el-enfoque-terapeutico-i/> MiradorSalud 25 de agosto de 2020.
- [18] Ponte-Sucre, A. COVID-19 ¿Dónde estamos a finales de julio en el enfoque terapéutico? <https://miradorsalud.com/covid-19-donde-estamos-a-finales-de-julio-en-el-enfoque-terapeutico-ii/> MiradorSalud 25 de agosto de 2020.

-
- [19] Ponte-Sucre, A. Status y controversias de la Ivermectina. Enero de 2021. <https://academianacionaldemedicina.org/publicaciones/covid-19/cv-status-y-controversias-de-la-ivermectina-enero-2021/> Portal de la Academia Nacional de Medicina 01 de febrero de 2021
- [20] Brownell, L. 2021. Wyss Institute Communication. Human organ chips enable rapid drug repurposing for COVID-19 <https://news.harvard.edu/gazette/story/2021/05/human-organ-chips-enable-rapid-drug-repurposing-for-covid-19/> [Revisado el 12 de mayo de 2021].
- [21] Zhou, Y., Wang, F., Tang, J., Nussinov, R., Cheng, F. Artificial intelligence in COVID-19 drug repurposing. *Lancet Digit Health* 2(12), e667-e676. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30192-8. PMID: 32984792; PMCID: PMC7500917 (2020).

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

07



Artículo N° 7: **MiradorSalud**, 8 de junio, 2021

La discusión en torno a los medicamentos contra la COVID-19 ha venido acompañada de mucha desinformación e informaciones falsas en torno a los beneficios, riesgos, etc., de los diferentes compuestos, medicamentos y vacunas. Esto es un elemento preocupante.

La diatriba alrededor de la hidroxiclороquina fue compleja hace unos meses. En un artículo anterior mencionamos lo siguiente: «existen más de 100 ensayos clínicos a nivel mundial con el uso de la cloroquina y la hidroxiclороquina en contra de COVID-19 [1, 2, 3]. Es un enorme esfuerzo, sin embargo, no hay evidencia clara que fundamente el uso de estas drogas. Deberíamos ser capaces de eliminar la hidroxiclороquina de la lista de compuestos y avanzar a otros que darían mejores resultados. Cerrar ensayos clínicos que no llevarán a nada y abrir otros con algo en lo cual creamos».

Más recientemente ha surgido una gran polémica en torno a la ivermectina, a pesar de las informaciones y argumentos de peso emanados de organismos internacionales, que hemos resumido en publicaciones anteriores [4]. Por ejemplo, un número especial de *Frontiers in Pharmacology* dedicado a la reutilización de medicamentos como tratamiento contra la COVID-19 ha sido

eliminado de la plataforma después de una fuerte discusión entre el editor de la revista y los editores invitados responsables del número [5]. Los editores invitados para la organización de esta edición dimitieron después de argumentar con el editor sobre la gestión de los artículos, en especial un manuscrito sobre la ivermectina, que fue rechazado, y otro en el cual se describía el caso de 25 pacientes en un hospital comunitario tratados con una combinación de famotidina y el fármaco antiinflamatorio Celecoxib. Las posiciones de la revista y de los editores invitados son interesantes de leer y están accesibles al público [5]. La ivermectina ha sido un tema particular de información errónea durante la pandemia, ha provocado advertencias y orientación repetidas de organizaciones de salud. Merck ha anunciado repetidamente que no hay pruebas suficientes para recomendar su uso como tratamiento de COVID-19 [6].

Hemos hablado mucho de los medicamentos en sí mismos y valdría la pena explayarnos un poco en ¿cómo se aprueban los medicamentos para ser utilizados en la población humana? El proceso de aprobación de drogas y vacunas está regulado por Centros de Evaluación e Investigación Biológica de Alimentos y Medicamentos; por ejemplo, la Oficina de Administración de Alimentos y Drogas (*Food and Drug Administration, FDA*, por sus siglas en inglés) en EE. UU. y la Agencia Europea de los Medicamentos (*European Medicines Agency, EMA*, por sus siglas en inglés).

Desde que comienza el desarrollo de un candidato, transcurriendo por la etapa preclínica de los estudios hasta después de obtener la licencia, las drogas y las vacunas están sujetas a rigurosas pruebas de supervisión. Los fabricantes deben adherirse a normas estrictas de elaboración, de prácticas y de procedimientos de control para asegurar la calidad de los compuestos. La figura 1 resume brevemente los diferentes pasos a seguir tanto para las drogas como para las vacunas. En todos los casos, y en especial en el de las vacunas, que en este momento constituyen la tabla de salvación en esta pandemia, las empresas autorizadas **deben cumplir** con estrictos criterios de seguridad, eficacia y potencia, puesto que constituyen un recurso **fundamental** de protección a personas y comunidades de la mortalidad y morbilidad asociada a muchas enfermedades infecciosas en general y la COVID-19 en particular [7].

¿Y por qué me refiero con más de detalle a las vacunas? La respuesta es porque son una clase única de productos farmacéuticos. Ellas cumplen con la definición legal de lo que es una droga y lo que es un producto biológico. Ambas están sujetas a las mismas regulaciones que otros productos, aunque son inherentemente más complejas y difíciles de desarrollar, caracterizar y fabricar que la mayoría de los productos farmacéuticos. De hecho, (a) originalmente

fueron productos biológicos (vacuna, de «vaca») pero están compuestas por moléculas, es decir, compuestos químicos, un detalle importante en la definición de lo que es un medicamento y, (b) cumplen con todas las fases de la Farmacología clínica para poder llegar al mercado, incluyendo la Fase IV (Vigilancia Farmacológica). Todos estos pasos son estrictamente supervisados y regentados por agencias internacionales rigurosas, que controlan que las normas se cumplan de forma fehaciente [8].

Para ofrecer un medicamento (droga o vacuna) en el mercado, los laboratorios farmacéuticos llevan a cabo tres procedimientos sucesivos: uno dirigido exclusivamente al proceso de producción del compuesto (droga o vacuna), el segundo, aquel que garantiza la estabilidad del medicamento (droga o vacuna) en la presentación escogida, y, el tercero, el que se refiere al proceso de empaque y distribución del mismo. Cada paso es un reto.

Por ejemplo, en la línea de producción de medicamentos (drogas y vacunas), se requieren reactivos, a veces, complejos de producir y conseguir. En otras palabras, una vez logrado el objetivo de desarrollar y lograr la aprobación del medicamento, el paso limitante se transfiere a la manufactura de cientos (o miles) de millones de dosis para el mundo global, sin contar con el costo potencial del medicamento y su distribución.

Otro ejemplo, solo hablando con respecto a los frasquitos (o de las jeringas) donde se colocan las dosis por ejemplo, de las vacunas, hay que pensar que en un mundo de más de 7000 millones de personas que necesitan –dependiendo de la vacuna– en promedio, dos dosis por persona, ¿cuántos frascos hay que producir?, ¿cómo se obtiene el material de vidrio para envasar las vacunas?, ¿y los estándares de calidad de esos frasquitos o jeringas?, ¿y los tapones de goma?, ¿y en qué países se producen esos insumos? (ejemplo actual de la India y el resurgimiento de la pandemia y su responsabilidad para producir vacunas para muchos países) ...y, y, y... pueden seguir preguntando.

Finalmente, las agencias regulatorias proporcionan normativas de supervisión estrictas en todo el complejo proceso de desarrollo tanto de las drogas como de las vacunas. Hay una serie de requisitos reglamentarios rigurosos que deben adoptarse a lo largo de todo el desarrollo para que una droga o vacuna opte a una licencia. Después de obtener la licencia, la seguridad de los medicamentos (drogas y vacunas) es continuamente monitoreada a través de pruebas de liberación de lotes, inspecciones y vigilancia de productos.

Es decir, aunque un país tenga todo el dinero del mundo y el mejor plan de vacunación, hay cuellos de botella insalvables que dificultan el proceso de vacunación..., imaginen un país como nuestra querida Venezuela, tan herida

de gravedad... Si algo debemos entender es que para salvar al mundo debemos salvarnos todos, pero que la paciencia es una virtud que debemos enraizar... sin dejar de reclamar nuestros derechos.

Uno de los logros más importantes de la humanidad en el siglo XX fue el haber podido casi duplicar la esperanza de vida de las personas (la denominada «extra vida»), que hasta mediados del siglo XVIII no llegaba a los 35 años. La ciencia ha jugado un rol fundamental en esta hermosa situación debido al desarrollo de los antibióticos, las vacunas y las drogas para tratar el cáncer y las enfermedades del corazón, entre otras. Sin embargo, en general, los descubrimientos científicos necesitan décadas para poder llegar a la vida diaria de las personas. Es por ello que el vertiginoso desarrollo de las vacunas para prevenir la COVID-19, en menos de un año y con la efectividad y seguridad que han esgrimido, constituyen uno de los maravillosos ejemplos que nos deja esta pandemia.

Duplicar la esperanza de vida al nacer es un logro humano tan importante como el sufragio universal o la abolición de la esclavitud, derechos que debemos preservar, proteger y defender más aún más en esta situación de pandemia en la cual son imprescindibles instituciones y políticas públicas que permitan a la sociedad entender su compromiso con sus deberes y derechos y acompañar a la ciencia en su labor trascendental. Así es el tamaño de nuestro reto hoy en día, COVID-19, cambio climático, derechos universales, y todo ello en el ámbito de enormes avances tecnológicos. Retos técnicos y sociales que necesitan del compromiso de todos. Los científicos inventaron las maravillosas vacunas contra la COVID-19. Cuán rápido podrán llegar a todos los confines globales y humanos a raíz de los retos de producción y de distribución, unidos a los desafíos de desinformación y políticos que nos acompañan. Depende de una política global y local bien administrada, como la herramienta más importante para el desarrollo humano [\[9\]](#).

Para finalizar, enfatizo que los avances farmacológicos no pueden sustituir a las medidas de vigilancia epidemiológica, imprescindibles para lograr el control de la pandemia. Como ejemplo traigo a colación que hay países que lograron mantener a raya el impacto de la epidemia y ser exitosos en cuanto al registro de casos y fallecidos, incluso antes de que aparecieran las vacunas, los antivirales, y los antiinflamatorios probados en ensayos clínicos. Su secreto, como menciona claramente el segundo informe de la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales (ACFIMAN) [\[10\]](#) está en: «Los países que lograron reducir el impacto de la epidemia con mayor éxito, lo alcanzaron maximizando la cobertura de las pruebas RT-PCR. Estas pruebas diagnósticas permiten estimar, en tiempo real, el curso de la epidemia y, por tanto, tomar

decisiones informadas sobre cómo reducir su impacto en la población». Adicionalmente, es fundamental empoderar la responsabilidad individual que cada quien tiene en el contexto de la pandemia como aporte personal a la posibilidad real de pasar la página e intentar regresar a una vida cercana a lo que se conoció como normalidad. Esta es una tarea que debe darse en la comunidad, no en las salas de hospitalización, cada uno de nosotros tiene el compromiso de consolidar la memoria compartida, de preservar lo vivido para el futuro cercano y lejano. Asegurar la memoria de la COVID-19 es lo mínimo de nuestra deuda con los fallecidos, el personal de salud, nuestros vecinos, y en general con cada habitante de esta aldea global, pero en especial con los niños, herederos de nuestro futuro [11].

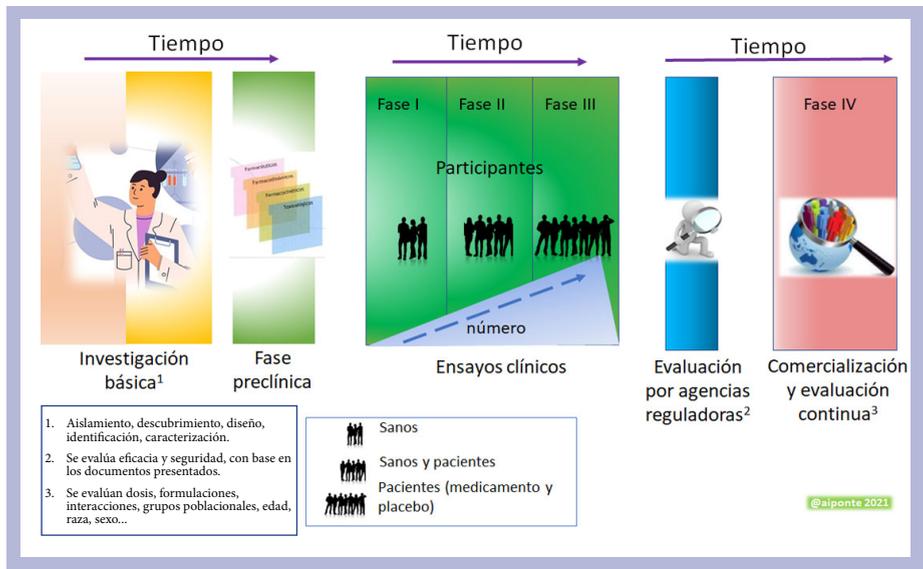


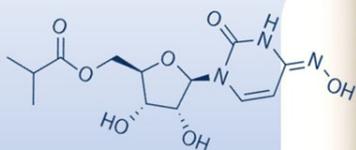
Figura 1. Breve resumen de las fases de desarrollo de drogas y vacunas. El tiempo de los ensayos clínicos difieren entre aquellos llevados a cabo con productos para prevenir infecciones (vacunas, riesgo a la salud por consumir) vs. drogas para curar infecciones establecidas (riesgo a la salud consumado). La baja frecuencia de eventos secundarios obliga a que los ensayos clínicos llevados a cabo con candidatos a vacunas requieran de más personas que los ensayos clínicos para drogas curativas. La gran mayoría de los sujetos sanos no enferma durante el periodo evaluado, i.e., menos del 4 %, menos del 3 % de incidencia acumulada de eventos secundarios graves en 4 meses, en los grupos placebo de las vacunas de Moderna y Pfizer, respectivamente. Como referencia, los ensayos clínicos de drogas para evitar progresión de enfermedades crónicas no transmisibles requieren números similares o inferiores de sujetos de investigación; la indagación se realiza a lo largo de varios años. Esto demuestra la labor apoteósica que significa desarrollar una vacuna de principio a fin, durante una emergencia. Imágenes tomadas de <http://www.lifeder.com>, <https://image.slidesharecdn.com/fasesclinicas>, <https://st.depositphotos.com>.

Referencias

- [1] Ponte-Sucre, A. COVID-19 ¿Dónde estamos a finales de julio en el enfoque terapéutico? <https://miradorsalud.com/covid-19-donde-estamos-a-finales-de-julio-en-el-enfoque-terapeutico-i/> MiradorSalud 25 de agosto de 2020.
- [2] Ponte-Sucre, A. COVID-19 ¿Dónde estamos a finales de julio en el enfoque terapéutico? <https://miradorsalud.com/covid-19-donde-estamos-a-finales-de-julio-en-el-enfoque-terapeutico-ii/> MiradorSalud 25 de agosto de 2020.
- [3] COVID-19 Treatment Guidelines Panel. 2020 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> [Revisado el 12 de mayo de 2021].
- [4] Ponte-Sucre, A. Status y controversias de la Ivermectina. Enero de 2021. <https://academianacionaldemedicina.org/publicaciones/covid-19/cv-status-y-controversias-de-la-ivermectina-enero-2021/> Portal de la Academia Nacional de Medicina 01 de febrero de 2021.
- [5] Offord, C. 2021. Frontiers Pulls Special COVID-19 Issue After Content Dispute The issue's guest editors resign after falling out with the publisher over the management of papers, including a rejected manuscript on ivermectin, that were submitted for a special issue on drug repurposing for COVID-19 <https://www.the-scientist.com/news-opinion/frontiers-pulls-special-covid-19-issue-after-content-dispute-68721> [Revisado el 12 de mayo de 2021].
- [6] Merck Statement on Ivermectin use During the COVID-19 Pandemic. 2021. <https://www.merck.com/news/merck-statement-on-ivermectin-use-during-the-covid-19-pandemic/> [Revisado el 12 de mayo de 2021].
- [7] Marshall, V., Baylor, N.W. Food and Drug Administration regulation and evaluation of vaccines. *Pediatrics* 127 Suppl 1, S23-S30. doi: 10.1542/peds.2010-1722E. PMID: 21502242 (2011).
- [8] Ponte-Sucre, A. Una Guerra de Titanes, la Ciencia contra el SARS-CoV-2. (<https://acfiman.org/2020/06/03/una-guerra-de-titanes-la-ciencia-contra-el-sars-cov-2-facultad-de-medicina-universidad-central-de-venezuela-miembro-correspondiente-electo-academia-de-ciencias-fisicas-matematicas-y-naturales/>). Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales (2020).
- [9] Johnson, S. How Politics saves lives. <https://www.nytimes.com/2021/04/30/briefing/israel-stampede-nfl-live-cdc-masks.html> (2021). [Revisado el 12 de mayo de 2021].
- [10] Estado actual de la epidemia de la COVID-19 en Venezuela y sus posibles trayectorias bajo varios escenarios. Informe ii. <https://acfiman.org/wp-content/uploads/2022/07/Informe-3-COVID-19.pdf>.
- [11] Ponte-Sucre, A. COVID-19: compromiso con la memoria, el futuro y los nuevos paradigmas. <https://prodavinci.com/covid-19-compromiso-con-la-memoria-el-futuro-y-los-nuevos-paradigmas/> Prodavinci 01 de agosto de 2020.

Molnupiravir, el más avanzado de los antivíricos en desarrollo para COVID-19

08



Molnupiravir, el más avanzado de los antivíricos en desarrollo para COVID-19



<https://www.diariomedico.com/farmacia/industria/empresas/molnupiravir-el-mas-avanzado-de-los-antivirales-en-desarrollo-para-covid-19.html>

@aiponte 2021

Artículo N° 8: **MiradorSalud**, 22 de junio, 2021

Así titula hoy 18 de junio de 2021 un anuncio en el portal «Diario Médico»: *Molnupiravir, el más avanzado de los antivíricos en desarrollo para COVID-19* [1]. Esto ocurre a raíz de la publicación de un *preprint: Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19* [2], publicado el día 17 de junio de 2021 por el Dr. William Fischer, y sus colegas, del Institute for Global Health and Infectious Diseases, de la universidad de North Carolina and Chapel Hill, en Chapel Hill, NC, EE. UU.

Hace poco en nuestro artículo de **MiradorSalud** COVID-19, mayo 2021: ¿dónde estamos en avances farmacológicos? [3] charlábamos acerca del molnupiravir, el antivírico que comenzó a ser estudiado antes de la pandemia para combatir infecciones por flavivirus y en alfavirus, como el virus de la encefalitis equina venezolana [4]. Molnupiravir está próximo a su aprobación de uso. En enero de 2021, aparece un artículo en la revista *Nature Microbiology* [5], publicado en línea el pasado 3 de diciembre, sobre un antivírico análogo de ribonucleósido MK-4482/EIDD-2801 (molnupiravir), el cual bloquea la transmisión del coronavirus SARS-CoV-2 en hurones, animales de la misma familia de la comadreja, hallazgo que podría ser útil para la interrupción de

la cadena de transmisión. Esto ameritó un artículo en [MiradorSalud](#): Nuevo tratamiento altamente potencial para reducir transmisión del SARS-CoV-2 [6]: «los hurones sufren la infección por SARS-CoV-2 de una forma leve o asintomática y al mismo tiempo son altamente transmisores del virus a los hurones sanos, no infectados. Así que el hurón se convirtió en un modelo para estudiar el impacto terapéutico del fármaco en la transmisión de este coronavirus».

Un aspecto interesante es que molnupiravir: un profármaco del análogo de ribonucleósido β -D-N4-hidroxicitidina (NHC), es un medicamento de administración oral, relativamente fácil de sintetizar, que disminuye la duración de la infección con COVID-19 sintomático [7]. En plasma, el mismo es convertido a NHC y luego a la forma activa 5'-trifosfato por quinasas del hospedero [8]. El 5'-trifosfato activo sirve como sustrato competitivo en la producción de ARN viral. Funciona como «falso ladrillo» de construcción genética e impide que el virus intracelular copie correctamente su genoma, y así, en vez de insertar las bases correspondientes del ARN, la enzima polimerasa viral –engañada– incorpora derivados de esta prodroga e induce efecto antivírico a través de la acumulación de mutaciones que aumentan con cada ciclo de replicación viral [9]. Los estudios preclínicos [10] demuestran su actividad antivírica de amplio espectro contra coronavirus, entre ellos SARS-CoV-2. En modelos de ratón [11], profilaxis y tratamiento con molnupiravir reduce la replicación y patogénesis por SARS-CoV, SARS-CoV-2, SARS (de alto riesgo, transmitido por murciélagos [12]) y MERS-CoV. En ensayos de fase 1 se ha verificado que el molnupiravir es seguro y bien tolerado en humanos voluntarios sanos [13, 14].

El Dr. Fisher y su grupo de investigación presentaron resultados [2] de un ensayo de fase 2a, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, aleatorizado, y diseñado para evaluar seguridad, tolerabilidad y actividad antivírica de molnupiravir, administrado dos veces al día durante 5 días a pacientes con la COVID-19 leve a moderada. En los 202 participantes tratados, el aislamiento del virus fue significativamente menor en el día 3 ($p = 0,02$), en los participantes que recibieron 800 mg de molnupiravir (1,9 %) vs. placebo (16,7 %). En el día 5 no se aisló el virus de ningún participante que hubiese recibido 400 u 800 mg de molnupiravir, vs. al 11,1 % de los que recibieron placebo ($p = 0,03$). Por tanto, el tiempo hasta la eliminación del ARN viral, se redujo y hubo una mayor proporción total de aclaramiento viral en participantes a quienes se les administró 800 mg de molnupiravir vs. placebo ($p = 0,01$). El molnupiravir fue en general bien tolerado, con una proporción similar de eventos adversos en todos los grupos.

En conclusión, el molnupiravir es el primer antivírico oral de acción directa que ha mostrado ser eficaz en reducir la presencia del virus y el ARN viral del SARS-CoV-2 a nivel nasofaríngeo, acompañado de un perfil de seguridad y tolerabilidad favorable.

Estas son buenas noticias, debemos seguir siendo optimistas. Sin embargo, una nota de cautela debe persistir, puesto que el estudio **no** fue diseñado para evaluar beneficio clínico, investigación importante que está en curso.

Referencias

- [1] Molnupiravir, el más avanzado de los antivirales en desarrollo para COVID-19 <https://www.diariomedico.com/farmacia/industria/empresas/molnupiravir-el-mas-avanzado-de-los-antivirales-en-desarrollo-para-covid-19.html> [Revisado el 10 de junio de 2021].
- [2] Fischer, W.A. 2nd, Eron, J.J. Jr, Holman, W., Cohen, M.S., Fang, L., Szewczyk, L.J., Sheahan, T.P., Baric, R., Mollan, K.R., Wolfe, C.R., Duke, E.R., Azizad, M.M., Borroto-Esoda, K., Wohl, D.A., Coombs, R.W., James Loftis, A., Alabanza, P., Lipansky, F., Painter, W.P. A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. *Sci Transl Med* **14**(628), eabl7430. doi: 10.1126/scitranslmed.abl7430. PMID: 34941423 (2021).
- [3] Ponte-Sucre, A. 2021. COVID-19, mayo 2021: ¿dónde estamos en avances farmacológicos? <https://miradorsalud.com/covid-19-mayo-2021-donde-estamos-en-avances-farmacologicos/> MiradorSalud 25 de mayo de 2021.
- [4] Painter, G.R., Bowen, R.A., Bluemling, G.R., DeBergh, J., Edpuganti, V., Gruddanti, P.R., Guthrie, D.B., Hager, M., Kuiper, D.L., Lockwood, M.A., Mitchell, D.G., Natchus, M.G., Sticher, Z.M., Kolykhalov, A.A. The prophylactic and therapeutic activity of a broadly active ribonucleoside analog in a murine model of intranasal Venezuelan equine encephalitis virus infection. *Antiviral Res* **171**(104597), 1-10. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.104597. PMID: 31494195 (2019).
- [5] Cox, R.M., Wolf, J.D. & Plempner, R.K. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nat Microbiol* **6**, 11–18. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00835-2> (2021).
- [6] Pérez-Schael, I. Nuevo tratamiento altamente potencial para reducir transmisión del SARS-CoV-2. <https://miradorsalud.com/nuevo-tratamiento-altamente-potencial-para-reducir-transmision-del-sars-cov-2/> [Revisado el 10 de junio de 2021].
- [7] Dolgin, E. The race for antiviral drugs to beat COVID — and the next pandemic. *Nature* **592**(7854), 340-343. <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00958-4> (2021).
- [8] Painter, W.P., Holman, W., Bush, J.A., Almazedi, F., Malik, H., Eraut, N.C.J.E., Morin, M.J., Szewczyk, L.J., Painter, G.R. Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother* **65**(5), e02428-20. doi: 10.1128/AAC.02428-20. PMID: 33649113; PMCID: PMC8092915 (2021).
- [9] Agostini, M.L., Pruijssers, A.J., Chappell, J.D., Gribble, J., Lu, X., Andres, E.L., Bluemling, G.R., Lockwood, M.A., Sheahan, T.P., Sims, A.C., Natchus, M.G., Saindane, M., Kolykhalov, A.A., Painter, G.R., Baric, R.S., Denison, M.R. Small-Molecule Antiviral β -d-N⁴-Hydroxycytidine Inhibits a Proofreading-Intact Coronavirus with a High Genetic Barrier to Resistance. *J Virol* **93**(24), e01348-19. doi: 10.1128/JVI.01348-19. PMID: 31578288; PMCID: PMC6880162. (2019).

- [10] Sheahan, T.P., Sims, A.C., Zhou, S., Graham, R.L., Pruijssers, A.J., Agostini, M.L., Leist, S.R., Schäfer, A., Dinnon, K.H. 3rd, Stevens, L.J., Chappell, J.D., Lu, X., Hughes, T.M., George, A.S., Hill, C.S., Montgomery, S.A., Brown, A.J., Bluemling, G.R., Natchus, M.G., Saindane, M., Kolykhalov, A.A., Painter, G., Harcourt, J., Tamin, A., Thornburg, N.J., Swanstrom, R., Denison, M.R., Baric, R.S. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Sci Transl Med* **2**(541) (eabb5883), 1-20. doi: 10.1126/scitranslmed.abb5883. PMID: 32253226; PMCID: PMC7164393 (2020).
- [11] Pruijssers, A.J., George, A.S., Schäfer, A., Leist, S.R., Gralinski, L.E., Dinnon, K.H., Yount, B.L., Agostini, M.L., Stevens, L.J., Chappell, J.D., Lu, X., Hughes, T.M., Gully, K., Martinez, D.R., Brown, A.J., Graham, R.L., Perry, J.K., Du Pont, V., Pitts, J., Ma, B., Babusis, D., Murakami, E., Feng, J.Y., Bilello, J.P., Porter, D.P., Cihlar, T., Baric, R.S., Denison, M.R., Sheahan, T.P. Remdesivir potently inhibits SARS-CoV-2 in human lung cells and chimeric SARS-CoV expressing the SARS-CoV-2 RNA polymerase in mice. Preprint en bioRxiv: 10.1101/2020.04.27.064279. Update in: *Cell Rep* **32**(3)107940, 1-17. PMID: 32511392; PMCID: PMC7263539 (2020).
- [12] Menachery, V.D., Yount, B.L. Jr, Debbink, K., Agnihothram, S., Gralinski, L.E., Plante, J.A., Graham, R.L., Scobey, T., Ge, X.Y., Donaldson, E.F., Randell, S.H., Lanzavecchia, A., Marasco, W.A., Shi, Z.L., Baric, R.S. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat Med* **21**(12), 1508-13. doi: 10.1038/nm.3985. (2015) Erratum in: *Nat Med* **22**(4), 446 (2016). Erratum in: *Nat Med* **26**(7), 1146. PMID: 26552008; PMCID: PMC4797993 (2020).
- [13] Painter, W.P., Holman, W., Bush, J.A., Almazedi, F., Malik, H., Eraut, N.C.J.E., Morin, M.J., Szewczyk, L.J., Painter, G.R. Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother* **65**(5), e02428-20, 1-14. doi: 10.1128/AAC.02428-20. PMID: 33649113; PMCID: PMC8092915 (2021).
- [14] Wahl, A., Gralinski, L.E., Johnson, C.E., Yao, W., Kovarova, M., Dinnon, K.H. 3rd, Liu, H., Madden, V.J., Krzystek, H.M., De, C., White, K.K., Gully, K., Schäfer, A., Zaman, T., Leist, S.R., Grant, P.O., Bluemling, G.R., Kolykhalov, A.A., Natchus, M.G., Askin, F.B., Painter, G., Browne, E.P., Jones, C.D., Pickles, R.J., Baric, R.S., Garcia, J.V. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature* **591**(7850), 451-457. doi: 10.1038/s41586-021-03312-w. PMID: 33561864; PMCID: PMC7979515 (2021).

El reto del tratamiento anti-COVID, cuánto hemos avanzado, ¿cómo estamos a enero 2022?

09



Artículo N° 9: [MiradorSalud](#), 18 de enero, 2022

Otro año culmina. De nuevo, nos rodean múltiples informaciones acerca de la evidencia clínica sobre cómo tratar la COVID-19. Un universo de cientos de miles de artículos, preimpresos, comunicados de prensa, ensayos clínicos, entre otras publicaciones, que intentan ofrecer información confiable sobre el estado en que se encuentra la terapéutica contra la enfermedad.

Para el personal de salud, y especialmente los médicos, este ha sido un periodo incierto lleno de dilemas: esperar resultados de ensayos clínicos como modelo estándar de oro y evidencia científica para proceder con la terapia, u ofrecer a los pacientes gravemente enfermos lo que tienen a mano intentando salvarlos. Como humanos, afrontan una incertidumbre inmensa y brindan esperanza a las personas gravemente enfermas, no quieren verlas morir. Se sienten indefensos. Hacen lo posible por salvar a sus pacientes. Esta es quizás una de las razones por la cual los medicamentos **no comprobados** se transformaron en tratamientos «de primera línea». Hidroxicloroquina o ivermectina son ejemplos claros de esta situación, al igual que antibióticos como azitromicina

y doxiciclina, que resultaron ser ineficaces [1,2,3]. Aunado a esto, las pautas de tratamiento cambian a una velocidad de vértigo y cada paciente constituye un nuevo reto. Durante la pandemia no ha habido un patrón estándar de atención único [4].

Cierto es que la patología de la enfermedad se comprende mejor y las estrategias de tratamiento parecen más claras: Al comienzo, el objetivo es evitar la enfermedad grave e impedir la replicación del virus. Si avanza la infección, el reto principal lo constituye la respuesta inmune hiperactiva que causa estragos en los órganos. Las terapias, principalmente con medicamentos reutilizados, han demostrado su valía en estas circunstancias. Dexametasona, esteroide común y económico, reduce la mortalidad de los pacientes; otro antiinflamatorio, tocilizumab, también ha sido efectivo en aumentar la supervivencia de los pacientes. El antiviral remdesivir, con resultados aún controversiales, se usa ampliamente en pacientes hospitalizados [4], pero parece útil también en pacientes ambulatorios con enfermedad leve a moderada y con un alto riesgo de COVID-19 grave. En pacientes hospitalizados la situación es más compleja y depende de si el paciente está o no bajo un régimen de ventilación asistida [4]. Finalmente, es necesario seguir investigando sobre la seguridad del remdesivir en pacientes con función renal reducida y en pacientes inmunodeprimidos con replicación viral incontrolada, así como abordar la evidencia sobre la efectividad del remdesivir según la carga viral [4].

Parte de la población es contraria a la vacunación y, en consecuencia, representa un grupo en riesgo de contraer la enfermedad grave. Según encuestas realizadas en Venezuela (Marino González, comunicación personal, Funindes, Instituto Delphos), la población contraria es un poco menos de 14 %. En América Latina asciende a un 8 %, aunque puede ser mucho más alto en algunos países. En el siguiente enlace puede revisarse la información, con detalles gráficos por país en la página 42 (https://www.latinamerica.undp.org/content/rblac/es/home/library/crisis_prevention_and_recovery/an-uneven-recovery--taking-the-pulse-of-the-latin-america-and-ca.html).

Hay que considerar, además, que existen millones de personas inmunodeprimidas que potencialmente podrían no generar una respuesta inmunitaria protectora después de ser vacunados. Los medicamentos antivirales constituyen, entonces, una herramienta fundamental para todos y especialmente para estas poblaciones, a fin de contener la carga viral y minimizar la transmisión y el desarrollo de variantes emergentes del SARS-CoV-2 más virulentas. El riesgo de que las vacunas puedan ser menos efectivas contra especies más virulentas es real. Por ello, a medida que la pandemia avanza, los investigadores continúan buscando tratamientos efectivos.

El curso de la enfermedad de COVID-19 representa, además, un desafío sustancial para los investigadores clínicos por la necesidad de identificar las poblaciones de pacientes que podrían beneficiarse preferencialmente de las diferentes intervenciones [5].

Una realidad contundente es que las prácticas de cuidados intensivos en apoyo a los pacientes en estado crítico de la enfermedad se han optimizado de manera importante [5]. Sin embargo, a estas alturas de la pandemia los médicos anhelan tratamientos que eviten la hospitalización de los pacientes. Las vacunas frenan las infecciones graves en algunas zonas del mundo, pero la cobertura de la vacunación sigue siendo baja [6].

A principios de 2021, Anthony Fauci, director del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos de Norte América, señaló que «El enfoque terapéutico real debería ser un antiviral directo». Y añadió, «Se necesitan medicamentos que silencien las señales celulares que provocan la exacerbada respuesta inflamatoria para detener el número de fallecidos» [5]. Por ello, es fundamental definir una terapéutica que al ser administrada reduzca la necesidad de atención médica o, alternativamente, reduzca la infectividad del patógeno [7]. Urgen estrategias para identificar candidatos a fármacos –profilácticos y terapéuticos– para un despliegue clínico rápido en contra de la pandemia.

Por otra parte, hasta la fecha, los avances en el tratamiento de COVID-19 se han centrado principalmente en pacientes hospitalizados y se apoyan en un supuesto acceso adecuado a las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Una terapéutica administrada temprano en el curso de la infección, que reduzca la necesidad de atención médica o la infectividad, podría impactar positivamente la situación global [7]. Se hace un breve resumen de la situación en este momento.

Plasma de pacientes convalecientes

Una de las primeras terapias prometedoras consideradas fue el plasma de pacientes convalecientes. Los resultados han sido controversiales [5]. De hecho, el Grupo de colaboración RECOVERY (por *Randomized Evaluation of COViD-19 thERapY*) ha aportado conclusiones valiosas contra el uso de plasma de pacientes convalecientes en pacientes hospitalizados con la COVID-19. Ellos mismos plantean que las poblaciones especiales, como pacientes con inmunidad humoral deteriorada, no considerados inicialmente en los estudios de RECOVERY, podrían beneficiarse de esta terapia. El plasma de pacientes convalecientes también podría ser una opción terapéutica para pacientes con

COVID-19 leve a moderado en un entorno ambulatorio, aunque algunos ensayos clínicos han determinado que es poco probable que esta cohorte se beneficie de esta terapia. Una conclusión importante de estos estudios es que es fundamental detallar los criterios de elegibilidad para identificar la población con más probabilidades de beneficiarse de la terapia. Esto es significativo, puesto que el esfuerzo invertido en cada transfusión de plasma de pacientes convalecientes (donante-banco de sangre-equipo médico-paciente) es inmenso y esta es solo valiosa si proporciona algún beneficio [8,9].

Anticuerpos monoclonales

Una segunda opción terapéutica han sido los anticuerpos monoclonales que parecen funcionar adecuadamente al ser administrados temprano durante la enfermedad, aunque existen controversias a resolver. Así, anticuerpos como bamlanivimab y etesevimab, casirivimab e imdevimab están presentes en el léxico anti-COVID-19 [10, 11]. Una realidad, además del costo de estos (se estima en £ 1000 o £ 2000 por tratamiento), es que son complejos de administrar a pacientes ambulatorios y algunos de estos anticuerpos parecen menos potentes contra nuevas variantes virales. El inmenso costo de esta terapia es un hecho que la coloca fuera del alcance de la mayoría de las personas que viven en países en desarrollo, quienes también tienen un porcentaje de vacunación menor que los países desarrollados [6].

Reutilización de medicamentos

Una tercera opción es la reutilización de medicamentos, un enfoque prometedor; su implementación reduce plazos y costos en el desarrollo y culminación de las fases de certificación de las medicinas. En esta era de los macrodatos, la inteligencia artificial y la medicina en red son herramientas que permiten establecer pautas para acelerar el reposicionamiento de los medicamentos [12].

De hecho, se han identificado unos 200 fármacos que atacan vías metabólicas inducidas por el SARS-CoV-2. Su análisis mediante redes neuronales artificiales permitió clasificar estos fármacos en nueve vías metabólicas distintas y dos mecanismos generales de acción, la replicación viral y la respuesta inmune. Unos 40 de esos compuestos están ya en ensayos clínicos [13].

Por otra parte, con el fin de seleccionar inhibidores eficaces contra el SARS-CoV-2 se ha evaluado el mejor conjunto de fármacos para reutilización de su clase ReFRAME [14], en ensayos de infección en células HeLa que expresan el receptor ACE-2 (enzima convertidora de angiotensina 2, el receptor que permite la entrada del coronavirus en las células) o células epiteliales pulmonares Calu-3.

De unos 12 000 compuestos se han identificado 49 (en HeLa-ACE-2) y 41 (en Calu-3), capaces de inhibir selectivamente la replicación del SARS-CoV-2. Dos compuestos, el nelfinavir y el profármaco MK-4482 con actividad *in vitro* adecuada y con farmacocinética y perfiles de seguridad apropiados, reducen la replicación del SARS-CoV-2 en los modelos celulares y el MK-4482 bloquea eficazmente la infección por SARS-CoV-2 en hámster como modelo [15].

Además, se han examinado más de 6 millones de compuestos, incluidos todos los medicamentos aprobados por la FDA, los medicamentos en ensayo clínico (más de 3 000) y unos 30 millones de quimiotipos adicionales seleccionados de «librerías» (conjuntos) de fragmentos de compuestos, con resultados que sugieren un conjunto inicial de 350 fármacos potencialmente valiosos –nuevos y aprobados por la FDA–, que se pueden evaluar experimentalmente en modelos biológicos [16]. Algunos de ellos se indican a continuación:

Fluvoxamina

La fluvoxamina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, comúnmente indicado para el tratamiento de la depresión, los trastornos obsesivo-compulsivos y otras afecciones de salud mental, presenta efectos potenciales antiinflamatorios, en estudios experimentales no clínicos. Se ha propuesto a la fluvoxamina como terapia potencial contra COVID-19. Evidencia observacional en dos ensayos, uno con 152 pacientes, y otro con 1497 pacientes, utilizando fluvoxamina (100 mg) 3 o 2 veces al día, respectivamente, han sugerido que su uso podría ser exitoso en la resolución de síntomas y hospitalizaciones de la COVID-19. De ser esto cierto, este medicamento sería una opción efectiva, segura, económica y relativamente bien tolerada, para el manejo de pacientes ambulatorios con COVID-19 y, particularmente, útil a entornos de bajos recursos. Sin embargo, hay preguntas por responder, una de ellas es la utilidad real de un medicamento diseñado contra condiciones mentales en una enfermedad infecciosa, así como su eficacia y seguridad en pacientes con la enfermedad [17].

Disulfiram

El disulfiram, un fármaco para uso oral utilizado para tratar trastornos por consumo de alcohol, es un potente agente antiinflamatorio e inhibidor de proteasas virales. Los efectos potenciales del disulfiram en la infección por SARS-CoV-2 y la gravedad de la enfermedad se han evaluado en un estudio observacional que utilizó una gran base de datos de registros clínicos del sistema nacional de atención médica de Asuntos de Veteranos de EE. UU. Un análisis estadístico usando una regresión de Cox multivariable ajustada para la información demográfica y el diagnóstico del trastorno por consumo de

alcohol sugirió que con el uso de disulfiram hay un riesgo reducido de infección por SARS-CoV-2. No hubo muertes relacionadas con COVID-19 entre los 188 pacientes positivos para SARS-CoV-2 tratados con el medicamento, en contraste con un mayor número de muertes en la población no tratada. Estos resultados sugieren que el disulfiram podría contribuir a reducir la incidencia y gravedad de COVID-19 [18]. Sin embargo, es indispensable confirmar los resultados aquí descritos.

Favipiravir

Una tentadora diana farmacológica es la glicoproteína de la corona (*Spike*), la cual promueve la unión del virus a la membrana de células del hospedero al unirse al receptor ACE-2. Los análisis de las secuencias (alineación y filogenéticos) han puesto en evidencia disparidades significativas de esta proteína en SARS-CoV-2 comparada con las de SARS-CoV y MERS-CoV.

Con el enfoque de reutilización de fármacos en el cual se evaluó la eficacia inhibitoria de un grupo de treinta posibles candidatos medicamentosos (antivirales, antibióticos y fitoquímicos) se pudo demostrar que favipiravir, así como camostat, fenofovir, raltegravir y stavudine interactúan selectivamente con el dominio de unión al receptor de *Spike* de SARS-CoV-2. Este hecho, junto con los datos de biodisponibilidad adecuada y ausencia de toxicidad *in silico*, identificó a este grupo de fármacos como alternativas para el diseño y desarrollo de formulaciones de terapia combinada con regímenes de tratamiento existentes contra la COVID-19 [19].

El favipiravir (T-705; 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazincarboxamida) es un antiviral que inhibe potente y selectivamente la ARN polimerasa dependiente de ARN de los virus y evita eficazmente la infección por el SARS-CoV-2 en células Vero E6 (ATCC-1586) [20, 21]. Varios informes y estudios observacionales han reportado una tendencia positiva del uso de favipiravir en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado a grave; sin embargo, ninguno de los estudios ha sido concluyente [22]. Rusia ha registrado y utiliza el medicamento denominado areplivir, como fármaco inyectable y de efecto directo contra el coronavirus. Las agencias rusas informan que se trata de la primera variante inyectable de favipiravir. Así, Rusia se posiciona como un país que lanza dos medicamentos fundamentados en favipiravir, i.e., el avifavir (en mayo 2020) y el areplivir, ambos fabricados en ese país [23].

Medicamentos para uso oral

La mayoría de los medicamentos y compuestos hasta aquí comentados deben ser administrados bajo estricta vigilancia médica y casi ninguno puede

ser usado de forma oral. Ciertamente, una tableta facilitaría el tratamiento de pacientes en una etapa temprana de la infección, podría ser más efectivo y minimizaría el colapso de los hospitales, especialmente en lugares donde las tasas de vacunación aún son bajas, como es el caso de países de América Latina. Por ello, investigadores a nivel mundial se han dedicado a estudiar medicamentos para uso oral, aprobados, para los cuales la farmacodinamia y la farmacocinética, al igual que la toxicidad, han sido evaluadas. Por su parte, las compañías farmacéuticas y las empresas de biotecnología están a la búsqueda de cualquier compuesto con actividad antiviral conocida que pudiera detener la infección por SARS-CoV-2 y ser administrado de forma oral.

Esta búsqueda ha sido fructífera. En poco más de un mes, se han publicado datos sobre dos medicamentos antivirales –para uso oral–, que reducen las hospitalizaciones y muertes por COVID-19 en ensayos clínicos. Se presenta un resumen del estatus actual de su farmacología experimental y terapéutica contra la COVID-19.

Molnupiravir y Paxlovid

El 4 de noviembre, el Reino Unido se convirtió en el primer país en aprobar molnupiravir, después de que Merck anunciara que el medicamento, Lagevrio®, (marca comercial del molnupiravir) redujo a la mitad el riesgo de hospitalización en personas con formas leves o moderadas de COVID-19 [24]. Un día después, Pfizer anunció que su tratamiento antiviral Paxlovid® redujo las hospitalizaciones en un 89 % y potencialmente también las muertes por COVID-19 al ser administrado poco después de la infección. El tratamiento de Pfizer combina una molécula propia diseñada específicamente contra COVID-19 (nirmatrelvir o PF-07321332) junto a un viejo antiviral, el ritonavir. El Paxlovid es el segundo tratamiento que demuestra eficacia contra COVID-19 [25, 26].

Merck y Pfizer han sido entonces las empresas pioneras en presentar antivirales orales contra el SARS-CoV-2, que puedan dispensarse en farmacias, prescribirse como tratamientos en el hogar y minimizar la probabilidad de infección después de la exposición al virus, en adultos. De hecho, Annaliesa Anderson, una ejecutiva de Pfizer, ha expresado su esperanza de que Paxlovid «pueda tener un gran impacto en ayudar a que nuestras vidas vuelvan a la normalidad y podamos vislumbrar el final de la pandemia», es decir, que reduzca drásticamente las hospitalizaciones, y colabore en bajar el telón de la fase más severa de la pandemia. Estos medicamentos de Pfizer y Merck están dirigidos a pacientes de alto riesgo (mayores de 60 años) o con condiciones como obesidad que los hacen más susceptibles a las graves consecuencias de

COVID-19. Sin embargo, debe recordarse que el mejor enfoque es prevenir las infecciones mediante la vacunación.

Estos antivirales son de amplio espectro y a pesar de tener mecanismos de acción diferentes, tienen un elemento común, atacar la molécula de ARN viral y evitar la replicación del virus. Cuando el SARS-CoV-2 ingresa a una célula, el virus necesita duplicar su genoma de ARN para formar nuevos virus. Remdesivir, por ejemplo, se denomina un antiviral «terminador de cadena» porque inhibe la enzima que construye estas «cadenas» de ARN.

Molnupiravir, medicamento que se administra **solo**, se incorpora a las hebras de ARN nacientes y, una vez allí, causa estragos. El compuesto cambia su configuración, a veces imitando al nucleósido citidina y a veces imitando a la uridina. Las hebras de ARN que incorporan el molnupiravir se convierten en defectuosas para la siguiente ronda de genomas virales. En el lugar donde se inserta el compuesto ocurren cambios conformacionales que se traducen en una mutación puntual. Al acumular suficientes mutaciones, la población viral colapsa en una mutagénesis letal, es decir, el virus muta reiteradamente hasta la muerte. Como las mutaciones ocurren al azar, la probabilidad de desarrollo de resistencia al molnupiravir parece mínima. Los problemas de seguridad estriban en la probabilidad de que este compuesto con potencial mutagénico pueda incorporarse al ADN humano y afectarlo [27].

El Paxlovid contiene nirmatrelvir, un inhibidor de la proteasa viral similar a los medicamentos que se usan para tratar el VIH, la hepatitis C y otras enfermedades virales. Los inhibidores de la proteasa bloquean una enzima (Proteasa 3C) que el virus necesita para multiplicarse e infectar a su hospedero [28]. El nirmatrelvir se administra junto con el medicamento antiviral ritonavir, utilizado habitualmente para tratar el VIH, que ayuda a que el nirmatrelvir se mantenga más tiempo en el organismo del paciente porque impide que las enzimas hepáticas metabolicen el antiviral antes de que tenga la oportunidad de desactivar el coronavirus. Debido a esto y con respecto al Paxlovid es necesaria una vigilancia farmacológica importante a fin de estudiar de cerca su relación riesgo/beneficio, ya que el ritonavir puede afectar la forma en que otros medicamentos son metabolizados por el organismo. Por ello, debe evitarse su administración conjunta con otros medicamentos usados comúnmente para tratar afecciones cardíacas, para suprimir el sistema inmunitario y para reducir el dolor. Esto significa que muchas personas podrían no tolerar la combinación de nirmatrelvir y ritonavir.

El molnupiravir diseñado en la Universidad de Emory, EE. UU., originalmente para el tratamiento de infecciones por alfavirus, de la influenza

estacional y la encefalitis equina venezolana. No obstante, a medida que se propagó la COVID-19, el cronograma del programa de desarrollo avanzó significativamente y el enfoque se centró en el tratamiento de las infecciones por coronavirus [29, 30]. Paxlovid es más cercano a la controvertida ivermectina, desaconsejada por la OMS [31].

Finalmente, un ciclo completo de tratamiento con molnupiravir o con Paxlovid dura solo cinco días, buenas noticias desde muchos puntos de vista, incluyendo escasos efectos colaterales, interacciones entre medicamentos o desarrollo de resistencia. De hecho, no se ha encontrado una mayor incidencia para ninguno de los dos medicamentos en relación con efectos secundarios importantes [32].

La pandemia exige un tratamiento seguro, tolerable y eficaz oralmente, lo cual quiere decir que, si los resultados de los ensayos clínicos se mantienen en el mundo real, los fármacos como molnupiravir y Paxlovid podrían cambiar el curso y las reglas del juego para la pandemia. Incluso se podría pensar en usar los mismos junto con las vacunas para controlar los brotes de COVID-19. La combinación de vacunas y antivirales podría convertirse en una herramienta poderosa para controlar nuevos brotes. Las opciones terapéuticas actuales contra COVID-19 son caras y deben ser administradas en ambiente hospitalario y bajo estricta vigilancia médica.

Estos nuevos medicamentos se pueden recetar para administrar en casa. «Son, además, relativamente baratos de fabricar», dice Charles Gore, director ejecutivo del Fondo de Patentes de Medicamentos, una Organización respaldada por las Naciones Unidas con sede en Ginebra, Suiza y accesible en el siguiente enlace (<https://medicinespatentpool.org/fr>). Esta organización trabaja para potenciar el acceso a medicamentos «para zonas del mundo sin una buena cobertura de vacunas», y agrega, «esto es realmente un regalo del cielo».

No obstante, se sabe poco sobre qué tan bien funcionarán los medicamentos y qué tan fácilmente podrían ser utilizados en los lugares que más los necesitan. Hay preguntas clave cuyas respuestas podrían determinar cómo los nuevos antivirales anti-COVID-19 darán forma al curso de la pandemia. ¿Qué tan efectivos son realmente?, ¿Cómo actúan en la población afectada?, ¿Cuán fácil será producirlos?, ¿Son seguros los tratamientos?, ¿Quién podrá acceder a estos medicamentos?, ¿Funcionarán contra variantes de preocupación?, ¿Qué potencial de generar resistencia a los medicamentos tendrán los mismos? Estas interrogantes tienen, por ahora, solo respuestas teóricas, especialmente porque falta evaluar el alcance de molnupiravir y Paxlovid en diferentes etnias, las condiciones basales de salud de los pacientes, el momento durante la infección

cuando han sido administrados y su correlación con la eficacia, el efecto sobre la transmisión del virus, entre otros factores. Puesto que los ensayos iniciales fueron pequeños –debido a la premura–, la situación impide ser más concluyentes.

Molnupiravir parece ideal para usar en centros de atención donde los pacientes, debido a la edad o el estado de salud, podrían no ser capaces de producir una respuesta inmunitaria eficaz después de la vacunación, y en circunstancias de salud pública, donde la logística y el momento de la vacunación presenten desafíos críticos (como las circunstancias actuales en América Latina) [33, 34]. Sin embargo, algunas publicaciones recientes indican que los datos finales de ensayos clínicos muestran una eficacia menor que la esperada, lo cual enciende las alarmas de qué sucederá en el mundo real [35]. Una publicación de prensa reciente indica, que Paxlovid retiene un 89 % de eficacia en el análisis final de los ensayos clínicos. El 22 de diciembre de 2021, la Administración de Alimentos y Medicinas de los Estados Unidos de América (*Food and Drug Administration*, FDA) autorizó el uso de emergencia del Paxlovid como tratamiento oral contra la COVID-19 [36, 37].

Un elemento obligatorio de mencionar es el potencial surgimiento de resistencia a los medicamentos. De hecho, algunas infecciones virales, como el VIH y la hepatitis C, se tratan con combinaciones de antivirales para evitar el fracaso terapéutico debido a la selección de resistencia en la población viral. Katherine Seley- Radtke, una química que desarrolla medicamentos antivirales en la Universidad de Maryland, en Baltimore, afirma que «La conclusión parece ser que vamos a necesitar terapias combinadas» [38]... contra la COVID-19.

Molnupiravir y Paxlovid, como atestigua la empresa de análisis de información científica Airfinity (<https://www.airfinity.com/>) en Londres, solo se han probado como terapias únicas. El 5 de noviembre, esta empresa reportó que solo 16 ensayos clínicos de COVID-19 incluyen combinaciones de antivirales e inscriben más de 100 participantes. Ninguno involucra al molnupiravir o al Paxlovid; las combinaciones más usuales contienen hidroxiclороquina, fármaco que repetidamente ha demostrado que no funciona contra la COVID-19 [38].

Por ello, el seguimiento de los pacientes que no respondan al molnupiravir o al Paxlovid, será fundamental para identificar la resistencia viral como un potencial factor de fracaso terapéutico, dice Douglas Richman, especialista de la Universidad de California en San Diego. Y añade que también se debe monitorear a las personas que reciben los medicamentos y tienen un sistema inmunitario debilitado. Como las infecciones tienden a durar más en estas personas, aumenta la probabilidad de que se evidencie resistencia a los medicamentos [38].

Finalmente, el acceso global a un antiviral oral eficaz sería maravilloso en la lucha contra COVID-19, ¿Serán estos medicamentos accesibles para todos, a precios razonables? Esta pregunta la hace Rachel Cohen, directora ejecutiva norteamericana de *Drugs for Neglected Disease Initiative* (DNDI) (<https://dndi.org/>).

Los países desarrollados están solicitando grandes volúmenes de estos medicamentos. Esto indica que sus reservas absorberán grandes cantidades de los compuestos y limitarán su acceso en otras partes del mundo. Los Estados Unidos de Norte América acordó comprar terapias de molnupiravir por US \$ 2,2 billones, unos \$ 700 por la terapia de 5 días [39]; que representa un precio mucho menor que el de remdesivir o los anticuerpos monoclonales, pero costoso para gran parte de la población mundial.

Merck ha firmado un acuerdo con el Fondo de Patentes de Medicamentos para proporcionar licencias de propiedad intelectual para producir molnupiravir en países en vías de desarrollo. Varias empresas de medicamentos genéricos ya han comenzado a fabricar el medicamento. Merck, en conjunto con sus socios, ha llegado a acuerdos de licencias con cinco fabricantes de medicamentos genéricos en la India [38]. Esos acuerdos permiten a los fabricantes establecer sus propios precios en la India y otros 100 países de ingresos bajos y medianamente bajos. Incluso si los países menos desarrollados pueden pagar el medicamento, es posible que no tengan la capacidad de diagnóstico para usarlo correctamente. Si molnupiravir [39] y también Paxlovid [25], deben administrarse en los primeros cinco días después de la aparición de los síntomas, por ello es necesario diagnosticar rápidamente a los pacientes, hecho que para muchos países en desarrollo es una utopía [38]. Mientras tanto, otros antivirales están en la sala de espera.

Gilead-Sciences-Biopharmaceuticals está desarrollando una versión de remdesivir (Veklury®) y se espera que pudiera ser eficaz en pacientes recién diagnosticados y con altas cargas virales. Un estudio piloto ha demostrado que administrar remdesivir a personas en las primeras etapas de COVID-19 todos los días durante tres días reduce las hospitalizaciones en un 87 % en personas con alto riesgo de desarrollar COVID-19 grave [40, 41].

Conclusiones

El desarrollo de las terapias farmacológicas anti-COVID-19 ha logrado en el año 2021 (a alta velocidad) evidencia convincente de que una terapia que ataca directamente al virus puede salvar de la muerte a los pacientes hospitalizados.

Un resultado reciente, publicado en Science detalla el mecanismo de acción de nirmatrelvir (Paxlovid) [42]; otro publicado como *preprint* [43] y en espera de evaluación por pares, indica que, entre otros, remdesivir, molnupiravir y nirmatrelvir son efectivos contra las variantes del SARS-CoV-2, incluyendo la ómicron, una buena noticia que sugiere que los mecanismos contra los cuales actúan estos compuestos son extremadamente conservados. La búsqueda sigue, en aras de más eficientes terapias para los habitantes de nuestra aldea global. Queda aún por describir un tratamiento que detenga la replicación viral antes de que se inicie la cascada inflamatoria. Por ello y para aquellos interesados en ahondar en el tema, recomendamos esta publicación de Medscape (<https://www.medscape.com/familymedicine>) actualizada el 18 de diciembre del año en curso [44]. Esta documentación se actualiza periódicamente e ilustra los avances terapéuticos en contra de la COVID-19 en el ámbito de la farmacología clínica.

Un fragmento de una entrega anterior [45] nos invita a reflexionar:

La historia de la pandemia ha demostrado que la humanidad está lejos de ser indefensa. Las epidemias ya no son fuerzas incontrolables de la naturaleza. El trabajo de los científicos ha demostrado que son un desafío manejable. A las primeras de cambio, cuando surgió la alarma a finales de diciembre de 2019, pocos días después, a comienzos de enero de 2020, el virus estaba aislado y secuenciado su genoma. En pocas semanas se enunciaron medidas para disminuir la velocidad de transmisión y al cabo de un año se estaban produciendo varias vacunas eficaces. Nunca la ciencia y los científicos habían estado mejor preparados para afrontar este tipo de situaciones [39].

Está finalizando el segundo año de la pandemia por COVID-19. A estas alturas se tienen las vacunas y ahora se cuenta con medicamentos para uso oral. Juntos constituyen una gran fortaleza en la lucha para el control de la COVID-19. Ambos hechos logrados en tan poco tiempo confirman, como investigadores y académicos, estamos convencidos de querer enfrentar el reto y traducir la incertidumbre de la pandemia en acción; es decir, crear conocimiento y convencer a economistas, gobiernos y a la sociedad en general de transformar ese conocimiento en herramientas esenciales de prevención, diagnóstico, terapia y control, en este caso contra la COVID-19. De ser exitosos, esto redundará en una población global sana y productiva, preparada para afrontar el próximo reto. Les invito a que nos acompañen.

Referencias

- [1] Ponte-Sucre, A. COVID-19, ¿dónde estamos a finales de julio en el enfoque terapéutico? <https://miradorsalud.com/covid-19-donde-estamos-a-finales-de-julio-en-el-enfoque-terapeutico-i/> MiradorSalud 25 de agosto de 2020.
- [2] Ponte-Sucre, A. COVID-19, ¿dónde estamos a finales de julio en el enfoque terapéutico? <https://miradorsalud.com/covid-19-donde-estamos-a-finales-de-julio-en-el-enfoque-terapeutico-ii/> MiradorSalud 25 de agosto de 2020.
- [3] Ponte-Sucre, A. Status y controversias de la Ivermectina. Enero de 2021. <https://academianacionaldemedicina.org/publicaciones/covid-19/cv-status-y-controversias-de-la-ivermectina-enero-2021/> Portal de la Academia Nacional de Medicina 01 de febrero de 2021.
- [4] IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. [Revisado el 23 de diciembre de 2021].
- [5] Servick, K., Couzin-Frankel, J., Maticic, C. Medicine's longest year. Physicians sift through a torrent of research to find what works to treat COVID-19. <https://www.science.org/content/article/how-do-you-treat-coronavirus-here-are-physicians-best-strategies>. *Science News* 16 de marzo de 2021.
- [6] Mathieu, E., Ritchie, H., Ortiz-Ospina, E., Roser, M., Hasell, J., Appel, C., Giattino, C., Rodés-Guirao, L. A global database of COVID-19 vaccinations. *Nat Hum Behav* 5(7), 947-953. doi: 10.1038/s41562-021-01122-8. (2021). Erratum in: *Nat Hum Behav*: PMID: 33972767 (2021).
- [7] Whittaker, C., Watson, O.J., Alvarez-Moreno, C., Angkasekwinai, N., Boonyasiri, A., Triana, C.L., Chanda, D., Charoenpong, L., Chayakulkeeree, M., Cooke, G.S., Croda, J., Cucunubá, Z.M., Djaafara, B.A., Estofoleto, C.F., Grillet, M.E., Faria, N.R., Figueiredo Costa, S., Forero-Peña, D.A., Gibb, D.M., Gordon, A.C., Hamers, R.L., Hamlet, A., Irawany, V., Jitmuang, A., Keurueangkul, N., Kimani, T.N., Lambo, M., Levin, A.S., Lopardo, G., Mustafa, R., Nayagam, S., Ngamprasertchai, T., Njeri, N.I.H., Nogueira, M.L., Ortiz-Prado, E., Perroud, M.W., Phillips, A.N., Promsin, P., Qavi, A., Rodger, A.J., Sabino, E.C., Sangkaew, S., Sari, D., Sirijatuphat, R., Sposito, A.C., Srisangthong, P., Thompson, H.A., Udwardia, Z., Valderrama-Beltrán, S., Winskill, P., Ghani, A.C., Walker, P.G.T., Hallett, T.B. Understanding the Potential Impact of Different Drug Properties on Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Transmission and Disease Burden: A Modelling Analysis. *Clin Infect Dis* 75(1), e224-e233. doi: 10.1093/cid/ciab837. PMID: 34549260; PMCID: PMC9402649 (2022).
- [8] Liu, S.T.H., Aberg, J.A. Convalescent plasma in patients hospitalized with COVID-19. *Lancet* 397(10289), 2024-2025. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01064-3 (2021).
- [9] Joyner, M.J., Carter, R.E., Senefeld, J.W., Klassen, S.A., Mills, J.R., Johnson, P.W., Theel, E.S., Wiggins, C.C., Bruno, K.A., Klompas, A.M., Lesser, E.R., Kunze, K.L., Sexton, M.A., Diaz Soto, J.C., Baker, S.E., Shepherd, J.R.A., van Helmond, N., Verdun, N.C., Marks, P., van Buskirk, C.M., Winters, J.L., Stubbs, J.R., Rea, R.F., Hodge, D.O., Herasevich, V., Whelan, E.R., Clayburn, A.J., Larson, K.F., Ripoll, J.G., Andersen, K.J., Buras, M.R., Vogt, M.N.P., Dennis, J.J., Regimbal, R.J., Bauer, P.R., Blair, J.E., Paneth, N.S., Fairweather, D., Wright, R.S., Casadevall, A. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from COVID-19. *N Engl J Med* 384(11),1015-1027. doi: 10.1056/NEJMoa2031893. PMID: 33523609; PMCID: PMC7821984 (2021).

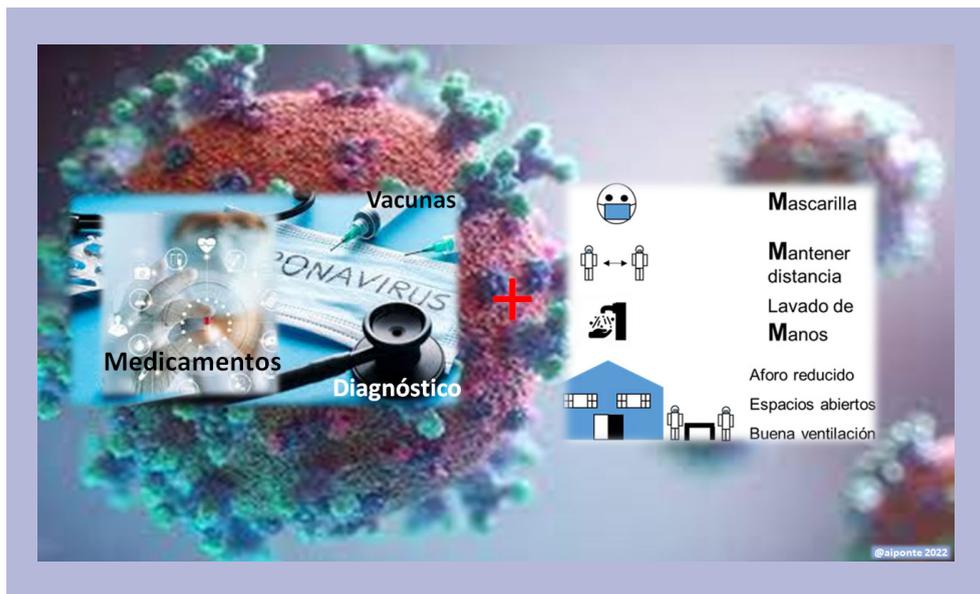
- [10] Gottlieb, R.L., Nirula, A., Chen, P., Boscia, J., Heller, B., Morris, J., Huhn, G., Cardona, J., Mocherla, B., Stosor, V., Shawa, I., Kumar, P., Adams, A.C., Van Naarden, J., Custer, K.L., Durante, M., Oakley, G., Schade, A.E., Holzer, T.R., Ebert, P.J., Higgs, R.E., Kallewaard, N.L., Sabo, J., Patel, D.R., Klekotka, P., Shen, L., Skovronsky, D.M. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **325**(7), 632-644. doi: 10.1001/jama.2021.0202. PMID: 33475701; PMCID: PMC7821080 (2021).
- [11] Kupferschmidt, K. Monoclonal antibodies cut risk of dying from COVID-19—but only in some patients, <https://www.science.org/content/article/monoclonal-antibodies-cut-risk-dying-covid-19-only-some-patients>. *Science News* 16 de Junio de 2021.
- [12] Zhou, Y., Wang, F., Tang, J., Nussinov, R., Cheng, F. Artificial intelligence in COVID-19 drug repurposing. *Lancet Digit Health* **2**(12), e667-e676. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30192-8. PMID: 32984792; PMCID: PMC7500917 (2020).
- [13] Han, N., Hwang, W., Tzelepis, K., Schmerer, P., Yankova, E., MacMahon, M., Lei, W., M Katritsis, N., Liu, A., Felgenhauer, U., Schuldt, A., Harris, R., Chapman, K., McCaughan, E., Weber, F., Kouzarides, T. Identification of SARS-CoV-2-induced pathways reveals drug repurposing strategies. *Sci Adv* **7**(27), eabh3032. doi: 10.1126/sciadv.abh3032. PMID: 34193418; PMCID: PMC8245040 (2021).
- [14] Janes, J., Young, M.E., Chen, E., Rogers, N.H., Burgstaller-Muehlbacher, S., Hughes, L.D., Love, M.S., Hull, M.V., Kuhen, K.L., Woods, A.K., Joseph, S.B., Petrassi, H.M., McNamara, C.W., Tremblay, M.S., Su, A.I., Schultz, P.G., Chatterjee, A.K. The ReFRAME library as a comprehensive drug repurposing library and its application to the treatment of cryptosporidiosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* **115**(42), 10750-10755. doi: 10.1073/pnas.1810137115. PMID: 30282735; PMCID: PMC6196526 (2018).
- [15] Bakowski, M.A., Beutler, N., Wolff, K.C., Kirkpatrick, M.G., Chen, E., Nguyen, T.H., Riva, L., Shaabani, N., Parren, M., Ricketts, J., Gupta, A.K., Pan, K., Kuo, P., Fuller, M., Garcia, E., Teijaro, J.R., Yang, L., Sahoo, D., Chi, V., Huang, E., Vargas, N., Roberts, A.J., Das, S., Ghosh, P., Woods, A.K., Joseph, S.B., Hull, M.V., Schultz, P.G., Burton, D.R., Chatterjee, A.K., McNamara, C.W., Rogers, T.F. Drug repurposing screens identify chemical entities for the development of COVID-19 interventions. *Nat Commun* **2**(1), :3309. doi: 10.1038/s41467-021-23328-0. PMID: 34083527 (2021).
- [16] Coban, M.A., Morrison, J., Maharjan, S., Hernandez Medina, D.H., Li, W., Zhang, Y.S., Freeman, W.D., Radisky, E.S., Le Roch, K.G., Weisend, C.M., Ebihara, H., Caulfield, T.R. Attacking COVID-19 progression using multi-drug therapy for synergetic target engagement. *Biomolecules* **11**, 787. doi: 10.3390/biom11060787 (2021).
- [17] Berwanger, O. Fluvoxamine for outpatients with COVID-19: where do we stand? *Lancet Glob Health* **10**(1), e2-e3. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00501-5 (2022).
- [18] Fillmore, N., Bell, S., Shen, C., Nguyen, V., La, J., Dubreuil, M., Strymish, J., Brophy, M., Mehta, G., Wu, H., Lieberman, J., Do, N., Sander, C. Disulfiram use is associated with lower risk of COVID-19: A retrospective cohort study. *PLoS ONE* **16**(10), e0259061. doi: 10.1371/journal.pone.0259061 (2021).
- [19] Toor, H.G., Banerjee, D.I., Lipsa Rath, S., Darji, S.A. Computational drug re-purposing targeting the spike glycoprotein of SARS-CoV-2 as an effective strategy to neutralize COVID-19. *Eur J Pharmacol* **890**, 173720. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173720 (2021).
- [20] 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* **93**, 449–63. doi: 10.2183/pjab.93.027 (2017).

- [21] Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., Xiao, G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res* **30**, 269–71. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0 (2020).
- [22] Shenoy, S., Munjal, S., Al Youha, S., Alghounaim, M., Almazeedi, S., Alshamali, Y., Kaszynski, R.H., Al-Sabah, S. Favipiravir in adults with moderate to severe COVID-19: A Phase 3 multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. Kuwait Clinical Trial Group. Preprint en: doi: 10.1101/2021.11.08.21265884.
- [23] Vilf, A. Rusia anuncia el registro de Areplivir, su primer fármaco inyectable y de efecto directo para tratamiento del COVID-19 <https://actualidad.rt.com/actualidad/410143-rusia-anunciar-registro-areplivir-farmaco-inyectable> [Revisado el 12 de noviembre de 2021].
- [24] Merck and Ridgeback's investigational oral antiviral Molnupiravir reduced the risk of hospitalization or death by approximately 50 percent compared to placebo for patients with mild or moderate COVID-19 in positive interim analysis of phase 3 study <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-investigational-oral-antiviral-molnupiravir-reduced-the-risk-of-hospitalization-or-death-by-approximately-50-percent-compared-to-placebo-for-patients-with-mild-or-moderat/> [Revisado el 04 de noviembre de 2021].
- [25] Pfizer's novel COVID-19 oral antiviral treatment candidate reduced risk of hospitalization or death by 89% in interim analysis of PHASE 2/3 EPIC-HR study <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate> [Revisado el 05 de noviembre de 2021].
- [26] Robbins, R. Pfizer says ats Antiviral pill Is highly effective in treating COVID. Pfizer's is the second pill to show effectiveness against COVID-19, and it is the first purpose-built to attack the virus that causes the disease. <https://www.nytimes.com/2021/11/05/health/pfizer-covid-pill.html> [Revisado el 05 de noviembre de 2021].
- [27] Malone, B., Campbell, E.A. Molnupiravir: coding for catastrophe. *Nat Struct Mol Biol* **28**(9), 706-708 (2021). doi: 10.1038/s41594-021-00657-8. Erratum in: *Nat Struct Mol Biol* **28**(11), 955 (2021).
- [28] DrugBank Accession Number DB16691 <https://go.drugbank.com/drugs/DB16691> PF-07321332
- [29] Cox, R.M., Wolf, J.D., Plemper, R.K. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK4482/EIDD2801 blocks SARSCoV2 transmission in ferrets. *Nature Microbiol* doi: 10.1038/s41564020008352 (2020).
- [30] Ponte-Sucre, A. Molnupiravir el más avanzado de los antiviricos en desarrollo. <https://miradorsalud.com/molnupiravir-el-mas-avanzado-de-los-antiviricos-en-desarrollo-para-covid-19/> MiradorSalud 22 de junio de 2021.
- [31] Viciosa, M. Paxlovid: La pastilla contra la COVID de Pfizer se abre paso ante Ómicron <https://www.newtral.es/paxlovid-pastilla-contra-covid-pfizer-omicron/20211215/> [Revisado el 15 de diciembre de 2021].
- [32] Drexler, F. COVID-19: "Nuevas píldoras no sustituyen a la vacunación". <https://www.dw.com/es/covid-19-nuevas-p%C3%ADldoras-no-sustituyen-a-la-vacunaci%C3%B3n/a-59771820> [Revisado el 09 de noviembre de 2021].
- [33] Painter, G.R., Natchus, M.G., Cohen, O., Holman, W., Painter, W.P. Developing a direct acting, orally available antiviral agent in a pandemic: the evolution of molnupiravir as a potential treatment for COVID-19. *Curr Opin Virol* **50**, 17-22. doi: 10.1016/j.coviro.2021.06.003 (2021).

- [34] Imran, M., Kumar Arora, M., Asdaq, S.M.B., Khan, S.A., Alaqel, S.I., Alshammari, M.K., Alshehri, M.M., Alshrari, A.S., Mateq Ali, A., Al-Shammeri, A.M., Alhazmi, B.D., Harshan, A.A., Alam, M.T., Abida. Discovery, Development, and Patent Trends on Molnupiravir: A Prospective Oral Treatment for COVID-19. *Molecules* **26**, 5795. doi: 10.3390/molecules26195795 (2021).
- [35] Kozlov, M. Merck's COVID pill loses its lustre: what that means for the pandemic. https://www.nature.com/articles/d41586-021-03667-0?utm_source=Natu [Revisado el 13 de diciembre de 2021].
- [36] Herper, M. Pfizer's COVID pill remains 89% effective in final analysis, company says <https://www.statnews.com/2021/12/14/pfizers-covid-pill-remains-89-effective-in-final-analysis-company-says/> [Revisado el 14 de diciembre de 2021].
- [37] Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Oral Antiviral for Treatment of COVID-19 <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19>. [Revisado el 22 de diciembre de 2021].
- [38] Ledford, H. COVID antiviral pills: what scientists still want to know. *Nature* **599**(7885), 358-359. doi: 10.1038/d41586-021-03074-5 (2021).
- [39] Willyard, C. How antiviral pill molnupiravir shot ahead in the COVID drug hunt. *Nature*. doi: 10.1038/d41586-021-02783-1 (2021).
- [40] <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2021/9/veklury-remdesivir-significantly-reduced-risk-of-hospitalization-in-highrisk-patients-with-covid19> [Revisado el 22 de diciembre de 2021].
- [41] Gottlieb, R.L., Vaca, C.E., Paredes, R., Mera, J., Webb, B.J., Perez, G., Oguchi, G., Ryan, P., Nielsen, B.U., Brown, M., Hidalgo, A., Sachdeva, Y., Mittal, S., Osiyemi, O., Skarbinski, J., Juneja, K., Hyland, R.H., Osinusi, A., Chen, S., Camus, G., Abdelghany, M., Davies, S., Behenna-Renton, N., Duff, F., Marty, F.M., Katz, M.J., Ginde, A.A., Brown, S.M., Schiffer, J.T., Hill, J.A. GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe COVID-19 in Outpatients. *N Engl J Med* **386**(4), 305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2116846. PMID: 34937145; PMCID: PMC8757570 (2022).
- [42] Vangeel, L., Chiu, W., De Jonghe, S., Maes, P., Slechten, B., Raymenants, J., André, E., Leyssen, P., Neyts, J., Jochmans, D. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral Res* **198**,105252. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105252. PMID: 35085683; PMCID: PMC8785409 (2022).
- [43] Owen, D.R., Allerton, C.M.N., Anderson, A.S., Aschenbrenner, L., Avery, M., Berritt, S., Boras, B., Cardin, R.D., Carlo, A., Coffman, K.J., Dantonio, A., Di, L., Eng, H., Ferre, R., Gajiwala, K.S., Gibson, S.A., Greasley, S.E., Hurst, B.L., Kadar ,E.P., Kalgutkar, A.S., Lee, J.C., Lee, J., Liu, W., Mason, S.W., Noell, S., Novak, J.J., Obach, R.S., Ogilvie, K., Patel, N.C., Pettersson, M., Rai, D.K., Reese, M.R., Sammons, M.F., Sathish, J.G., Singh, R.S.P., Steppan, C.M., Stewart, A.E., Tuttle, J.B., Updyke, L., Verhoest, P.R., Wei, L., Yang, Q., Zhu, Y. An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science* **374**(6575),1586-1593. doi: 10.1126/science.abl4784. PMID: 34726479 (2021).
- [44] Bergman, S., Cennimo, D. COVID-19 Treatment: Investigational Drugs and Other Therapies <https://emedicine.medscape.com/article/2500116-overview#a5> [Revisado el 18 de diciembre de 2021].
- [45] Ponte-Sucre, A. COVID-19, una oportunidad para aprender y crecer, una esperanza. <https://miradorsalud.com/covid-19-una-oportunidad-para-aprender-y-crecer-una-esperanza/> MiradorSalud 07 de septiembre de 2021.

COVID-19: Abordaje farmacológico a agosto 2022

10



Artículo N° 10: **MiradorSalud**, 16 de agosto, 2022

En una publicación anterior señalaba que la historia de la pandemia ha demostrado que la humanidad está lejos de ser indefensa [1]. Refería que las epidemias ya no pueden considerarse como fuerzas incontrolables de la naturaleza y el mejor ejemplo de ello es cómo el trabajo de los científicos ha demostrado que son un desafío manejable. Más adelante añadía que *nunca la ciencia y los científicos habían estado mejor preparados para afrontar este tipo de situaciones* [2]. Esa era nuestra impresión incluso en julio de 2020. Con el correr de los meses y años, sin embargo, es necesario llamar la atención sobre elementos que, vistos en retrospectiva, quizás han podido abordarse de otra forma. Por ejemplo, no hay duda de que la comprensión desde la ciencia debe ser fundamental para intentar contener una pandemia [3], pero adoptar la ciencia como imperativo categórico exagera su rol en los matices morales y políticos de la toma de decisiones, y promueve la evasión de responsabilidad en casos difíciles, por parte de los tomadores de decisiones. Hablaremos brevemente de ello al final del artículo. En cambio, es cierto que hoy, en agosto de 2022, confirmamos, que a pesar de que la pandemia de COVID-19 continúa,

la ciencia prosigue en su incansable labor en la búsqueda de tratamientos efectivos y específicos en contra de este virus.

Las vacunas llegaron velozmente y han permitido salvar muchas vidas y descongestionar los hospitales. El arribo de medicamentos eficaces (a finales de 2021) constituye, a su vez, una maravillosa esperanza; pero la carrera sigue siendo comprometida. Por ello, los investigadores quieren preservar el testigo en sus manos, en la búsqueda de mejores soluciones. Anhelan transformar su esfuerzo en beneficio tangible para los pacientes.

Hagamos un poquito de historia. En 2002, durante la pandemia del SARS (SARS-CoV-1), Robert Webster [4], virólogo y profesor del *St. Jude Children's Research Center*, fue claro y enfatizó la urgente necesidad de prepararnos «para la próxima vez» [5]. El Prof. Webster invitaba a la comunidad científica a desarrollar un arsenal de drogas para atacar a un amplio espectro de patógenos virales. Su visión era clara acerca del futuro que nos esperaba. Empero, al controlar la enfermedad del SARS en aquel momento, y debido a lo arduo y costoso de trabajar en esta área del conocimiento, en la búsqueda de nuevos antivirales, el interés general por el desarrollo de nuevos medicamentos y compuestos decayó abruptamente.

El resurgimiento de la epidemia de Ébola [6] en 2014 despertó de nuevo el interés por desarrollar medicamentos antivirales específicamente contra ese agente patógeno. De allí obtuvimos el remdesivir –lamentablemente– llegó a los estantes de las empresas farmacéuticas cuando ya la crisis del ébola había pasado [7].

En 2019 surgió este pandemónium que se hizo público a comienzos de 2020, la pandemia por COVID-19 causada por SARS-CoV-2. La alacena de candidatos a medicamentos estaba prácticamente vacía. Reitero, solo el remdesivir estaba en los depósitos de las empresas farmacéuticas.

Este medicamento antiviral de acción directa había sido desarrollado para atacar la hepatitis C y posteriormente, había demostrado *in vitro* tener una buena actividad en contra del virus del Ébola [7]. Los estudios *in vitro* demostraron su actividad antiviral contra el SARS-CoV-2; y un primer paciente fue tratado con éxito con el medicamento en los EE. UU. Luego se iniciaron ensayos para el tratamiento de COVID-19 con remdesivir [8], algunos con más éxito que otros. Finalmente, el 1 de mayo de 2020, la FDA otorgó la autorización de uso de emergencia a remdesivir (GS-5734) como medicamento en investigación para el tratamiento de COVID-19 [9].

Hace pocos días la Organización Mundial de la Salud (OMS) planteó lo siguiente: Los brotes de enfermedades transmitidas de animales a humanos

–en África– aumentó más del 60 % en la última década [10]. Esta es una señal preocupante de que el planeta podría enfrentar un aumento de enfermedades transmitidas por animales como la viruela del mono, el Ébola y el coronavirus, en el futuro –y el presente–. Comparado con la década 2002-2012, el aumento de enfermedades animales que superaron la barrera de las especies entre 2012 y 2022 fue de un 63 %. Este incremento fue especialmente importante entre 2019 y 2020, cuando las dolencias originadas en animales que afectaron a humanos representaron la mitad de todos los eventos importantes de salud pública en África durante ese lapso. El Ébola y otras fiebres hemorrágicas fueron responsables del 70 % de esos brotes, además de padecimientos como la viruela del mono, el dengue, el ántrax y la peste, sin dejar de mencionar al MERS y el virus de Marburgo. En otras áreas del mundo, incluyendo Asia y América Latina, surgieron también enfermedades virales como zika y chikunguña [11] entre otras, tal como comentamos en publicaciones anteriores [12].

Mi interés hoy es comentarles el estado actual de la reserva de medicamentos contra la COVID-19, desarrollados o rescatados en la lucha en contra de este mal.

Comienzo por una sustancia de la cual nos olvidamos con gran frecuencia, el oxígeno. El oxígeno es un medicamento esencial para el tratamiento de pacientes con COVID-19 [13]. ¿Y por qué? Al SARS-CoV-2 atacar los pulmones, puede causar neumonía e hipoxemia (falta de oxígeno en la sangre) y eventualmente complicaciones inesperadas y complejas. Es decir, para las personas hospitalizadas con COVID-19, la oxigenoterapia es esencial. Y pensaríamos que ese es un recurso fácil de conseguir. Sin embargo, la realidad es otra, por ejemplo, los países de ingresos bajos y medios enfrentan obstáculos para llevar oxígeno a los pacientes porque es costoso producirlo para uso directo, el equipo necesario para su producción y suministro no está diseñado para entornos de bajos recursos y los países carecen de la infraestructura necesaria para disponer de ellos en cada rincón donde sea requerido, me refiero a redes eléctricas y transporte.

En julio de 2020 [14], mayo de 2021 [15] y febrero de 2022 [16] publicamos una serie de trabajos en **MiradorSalud** en los cuales fuimos acompañando a los investigadores y empresas farmacéuticas para resumir el estatus terapéutico mundial en contra de COVID-19. Los invito a revisarlos y detallen de cómo la investigación científica en esta área del conocimiento ha sido intensa y extensa, no libre de contradicciones y situaciones engorrosas, pero siempre con un norte bien definido, la obtención de una terapia eficaz en contra de la COVID-19. Son innumerables los artículos científicos y los ensayos clínicos que se han concretado y se continúan realizando para identificar medicamentos que

puedan llegar hasta el paciente y constituyan terapias eficaces en contra de esta enfermedad. Mencionarlos todos sería engorroso.

Reitero, mi objetivo en esta oportunidad es compartir con ustedes el estado del arte a julio de 2022, con la esperanza de seguir en esta ruta por conseguir el (los) mejor(es) medicamento(s) en contra en esta enfermedad que nos aqueja.

Por ello quiero referirme brevemente a tres medicamentos que vieron la luz y fueron aceptados por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para su uso en emergencia contra esta enfermedad, hace escasamente unos 7 meses, Bebtelovimab de la empresa Lilly, Molnupiravir, de la empresa Merck y Paxlovid (nirmatrelvir) de la empresa Pfizer.

Bebtelovimab [17] es un anticuerpo monoclonal para el tratamiento de COVID-19 que afortunadamente retiene actividad contra la variante más difundida en los actuales momentos, la ómicron. Fue autorizado como medicamento de emergencia por la FDA [19] para el tratamiento de COVID-19 de leve a moderado en adultos y pacientes pediátricos (de 12 años de edad o mayores que pesen al menos 40 kilogramos) con una prueba de COVID-19 positiva, que estén en alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, incluyendo hospitalización o muerte, y para quienes las opciones alternativas de tratamiento de COVID-19 aprobadas o autorizadas por la FDA no sean accesibles o clínicamente apropiadas [17]. Sin embargo, el Bebtelovimab no está autorizado para pacientes hospitalizados que requieran oxigenoterapia, ya que su uso en estos pacientes no ha sido estudiado y algunas experiencias previas indican que los anticuerpos monoclonales pueden asociarse a peores resultados clínicos cuando se administran a pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieren oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica.

El Bebtelovimab actúa uniéndose a la proteína pico (*Spike*) del virus, causando de la unión de COVID-19 a la célula, de forma similar a otros anticuerpos monoclonales previamente autorizados para el tratamiento de pacientes de alto riesgo, con COVID-19 de leve a moderado. La hoja de ruta de la FDA habla extensamente de los efectos secundarios que este medicamento puede causar. Los invito a revisarlos con detalle en el portal de la FDA. Es importante resaltar que su costo lo coloca fuera del alcance de la mayoría de las personas que viven en países en desarrollo, quienes también tienen un porcentaje de vacunación menor que los países desarrollados.

En segundo término, quiero referirme brevemente a los fármacos Molnupiravir [18] y Paxlovid [19], también reseñados en entregas anteriores. Ambos medicamentos fueron aprobados en diciembre de 2021 por la FDA

para su uso como emergencia y como se mencionó, ambos antivirales... son de amplio espectro y a pesar de tener mecanismos de acción que difieren, tienen un elemento común, atacar la molécula de ARN viral y evitar la replicación del virus: cuando el SARS-CoV-2 ingresa a una célula necesita duplicar su genoma de ARN para formar nuevas partículas virales. En el caso del molnupiravir, como las mutaciones ocurren al azar, la probabilidad de desarrollo de resistencia parece ser mínima. De todas formas, la vigilancia farmacológica es importante puesto que los problemas de seguridad estriban en la probabilidad de que este compuesto con potencial mutagénico pueda incorporarse al ADN humano y afectarlo [20, 21, 22].

Por su parte el Paxlovid contiene un inhibidor de la proteasa viral, el nirmatrelvir, que a diferencia del molnupiravir, se administra junto con ritonavir, que ayuda a impedir que las enzimas hepáticas metabolicen el antiviral antes de que tenga la oportunidad de desactivar el coronavirus [23]. La metalectura que esto nos otorga es que la vigilancia farmacológica es fundamental para determinar la relación riesgo/beneficio, especialmente porque como ha sido mencionado, el ritonavir puede afectar el metabolismo de otros medicamentos (algunos usados comúnmente para tratar afecciones cardíacas, suprimir el sistema inmunitario y reducir el dolor) y conducir a situaciones adversas relativas a las comorbilidades que los pacientes pueden presentar. Lo que está claro es que datos clínicos recientes, confirman que esta combinación disminuye en un 89 % la probabilidad de progresión de la enfermedad a COVID-19 grave, aunque se reitera que no está recomendado para pacientes con COVID-19 NO SEVERO, con bajo riesgo de hospitalización [24].

Pero, a menudo hay un pero. En julio y agosto de 2022 se han identificado problemas importantes asociados a la administración del Paxlovid y que brevemente se pueden resumir de la siguiente forma [25].

Debido a las características estructurales de la molécula activa, el nirmatrelvir es complejo en su fabricación, representa un cuello de botella en la producción del medicamento. Esto ha significado que –relativamente– pocos pacientes han sido tratados, a pesar de que los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) han informado recientemente que ha habido un aumento del número de dosis aplicadas. Este bajo número de pacientes que han usado este tratamiento, incrementa la presión selectiva sobre el virus y favorece mutaciones que permiten garantizar la supervivencia del mismo en presencia de la droga, especialmente porque cada persona infectada produce billones de copias del virus, es decir, infinitas oportunidades para probar mutaciones.

Las mutaciones detectadas hasta ahora no parecen interferir con la efectividad de nirmatrelvir, que eficazmente detiene la actividad de la proteasa en múltiples variantes de SARS-CoV-2, i.e., las alpha, beta, delta, gamma, lambda y ómicron y la cepa original. Sin embargo, el SARS-CoV-2 cultivado en laboratorio aumenta rápidamente su capacidad de sobrevivir en presencia de nirmatrelvir, situación que, aunque no ha sido probada hasta hora, podría ocurrir si una persona infectada no cumple con todo el protocolo del fármaco, o bien, el paciente inmunocomprometido tiene problemas para eliminar el virus. De las 66 mutaciones que se han registrado en el laboratorio, las más usuales ocurren en las posiciones 50, 166 y 167, de la cadena de aminoácidos que forman la proteasa M [26]; estas mutaciones reducen entre 20 y 80 veces la susceptibilidad del virus al nirmatrelvir. Algunas de estas mutaciones se han detectado en personas infectadas con coronavirus, según datos de bioinformática de la Universidad de California, Riverside, que dispone de un catálogo denominado *Iniciativa Internacional para Compartir Datos Genómicos del Virus de la Gripe y del SARS-CoV-2* (GISAID [27], por sus siglas en inglés) con más de 10 millones de genomas de SARS-CoV-2, secuenciados a partir de virus aislados de individuos infectados. Reiteradamente, aparecen las posiciones 166 y 167 en esos genomas, indicando que la enzima tiene cierta flexibilidad en estas posiciones que podrían ayudar al virus a evitar el fármaco.

Adicionalmente, y a raíz de la noticia de que el presidente de Estados Unidos está tomando nirmatrelvir, para combatir la COVID-19, han salido a relucir evidencias que indican que algunos pacientes presentan recaídas de la sintomatología a pocos días de suspender el medicamento, y a esta recaída se le ha dado el nombre en inglés *Paxlovid rebound* [28].

En conclusión, pareciera que es solo cuestión de tiempo antes que surja resistencia en contra de este medicamento. Frente a esa realidad, tenemos que intuir que la terapia combinada es la herramienta que definitivamente podría ayudar a prevenir la selección de virus con características que promoverían el surgimiento de la quimiorresistencia. La terapia combinada ha sido ciertamente eficaz en el tratamiento de virus como VIH y hepatitis C.

¿Cuáles son las opciones que en los momentos actuales podrían servir para lograr esta terapia combinada? Hasta el momento parece haber dos alternativas que además cuentan con la aprobación para su uso de emergencia por la FDA. Una es el remdesivir, que ya referimos y que interfiere con la capacidad del virus para copiar su genoma, está autorizado para pacientes hospitalizados y debe administrarse por vía intravenosa. La otra incluye la combinación de molnupiravir y nirmatrelvir, la cual parece más eficaz para combatir infecciones

por SARS-CoV-2 que cualquier antiviral administrado solo. Lamentablemente, esta opción hasta los momentos ha sido probada solo en ratones [29].

Mientras tanto, las compañías farmacéuticas están compitiendo para completar ensayos clínicos sobre antivirales adicionales contra el SARS-CoV-2, algunos dirigidos a la proteasa 3CL (Mpro), no disponibles todavía. Numerosos investigadores, incluidos representantes de la iniciativa sin fines de lucro para el diseño de drogas en contra de enfermedades desatendidas (DNDI, por sus siglas en inglés) han referido, por ejemplo, que Pfizer no ha facilitado la disponibilidad de Paxlovid para ensayos de terapias combinadas [30]. A ello, la compañía refiere que planifica hacer esos estudios ella misma, aunque algunos investigadores se muestran escépticos. Esto sugiere que hasta que haya más medicamentos antivirales disponibles, Paxlovid será el único, algo que genera temores de que tarde o temprano perderá fuerza.

La pregunta que nos hacemos entonces es hacia dónde dirigir la mirada terapéutica en el caso de COVID-19, la enfermedad viral de mayor impacto del siglo XXI y que aflige millones de personas a nivel mundial. Esta, más que una enfermedad, es un síndrome; ataca múltiples órganos, sistemas funcionales y mecanismos de defensa, y los dobliga. Esto implica que un abordaje exitoso requiere de un enfoque integral en cuanto a la fisiología del paciente y su perturbación a niveles de integración (célula, órgano, sistema), traducida en una patología confusa y desconcertante. Parece ineludible que para enfrentar este reto es fundamental el desarrollo de terapias combinadas, con medicamentos disímiles, no solo del grupo de los antivirales, para restaurar el balance fisiológico, cardiovascular, respiratorio y especialmente inmunológico, del paciente.

Una realidad que nos arropa es la urgente necesidad de abordar a los pacientes con terapias preferiblemente orales y antes de llegar a la necesidad de hospitalización. En este punto enfatizamos algo contundente: que los pacientes que tienen pocas probabilidades de desarrollar COVID-19 grave no tienen medicamentos aprobados para aliviar su enfermedad. El desarrollo de dichos medicamentos es fundamental para llenar un vacío importante, como afirma Oriol Mitjà [31] del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Barcelona, España. De hecho, los pacientes con riesgo moderado, que no califican para los tratamientos existentes, temen por su futuro. La ciencia debe mirar hacia ese lugar. El desarrollo de medicamentos y tratamientos para ese tipo de pacientes minimizaría el tiempo en el cual la persona está enferma y las consecuencias posteriores en cuanto al trabajo y la vida familiar. Atender las necesidades de este tipo de paciente podría, además, limitar la propagación de la enfermedad al minimizar las oportunidades para que el virus mute al sanar más rápidamente a los enfermos «leves». Finalmente, atender a pacientes con enfermedad leve,

especialmente en zonas de bajos recursos y con porcentajes de vacunación bajos, representaría una ventaja, puesto que usualmente los medicamentos no requieren de cadenas de frío tan estrictas como las de las vacunas.

Todo este reto ocurre en un entorno lleno de desafíos para desarrollar terapias contra COVID-19, como son: (1) escasez de primates no humanos para la investigación, con costos asociados al cuidado de los animales que son muy altos; (2) a los planificadores de ensayos clínicos no les faltan participantes, pero realizar un ensayo en pandemia debe tomar en cuenta cosas como variantes virales emergentes que pueden cambiar el espectro de síntomas, la gravedad de la enfermedad y la población más afectada y, (3) las variantes pueden hacer que las terapias anti-COVID-19, particularmente algunas de anticuerpos monoclonales, sean obsoletas. En el centro de este caos, es difícil saber cuál de las muchas terapias en los ensayos actuales será exitosa.

Una reflexión adicional que nos hacemos es ¿Cómo lograr que los tratamientos COVID-19 sean accesibles a todos? [32], pacientes delicados, pacientes con enfermedad leve, e independientemente de donde vivan, la COVID-19 está presente en todos los rincones del mundo y seguirá su marcha de no ser controlada en todas partes. Detener la pandemia, volver a la «normalidad» y retomar una economía en marcha, requiere tratamientos y vacunas al alcance de todos en todo el mundo. Parece que para que esto suceda una conjunción de elementos debe ocurrir en diversos ámbitos.

Por ejemplo, los gobiernos, los científicos, la industria y los sistemas de filantropía deben aunar recursos y asumir el riesgo relativo a la investigación, fabricación y distribución de los medicamentos para garantizar el acceso del tratamiento a todos [33]. En este sentido, existen barreras para trabajar en la búsqueda de medicamentos para la enfermedad (COVID-19) leve. Un ejemplo de ello son las directrices, publicadas por organizaciones como la OMS, que se centran en la enfermedad grave. Si las pautas no alientan a los médicos a recetar medicamentos para la dolencia leve, es improbable que la investigación de fármacos orientados en esta dirección se realice.

Por otra parte, los ensayos clínicos deben llevarse a cabo en todo el mundo, para asegurar que los tratamientos funcionen para todos [34]. Los gobiernos deben trabajar juntos para garantizar que los tratamientos se fabriquen en el mayor número posible de países y distribuirse a todos quienes los necesiten (Molnupiravir-Merck-Gobiernos Asiáticos) [35]. Para que esto ocurra, la colaboración es fundamental para garantizar acceso mundial a vacunas y tratamientos (ONU) [36].

Las lecciones claras que flotan en el ambiente son: (1) Los fondos para investigación en salud y en salud pública (usualmente escasos) son

fundamentales, incluso en épocas de no pandemia. (2) Confundir la denominada adquisición de conocimiento con cómo comportarse de forma institucional frente a una crisis como esta es riesgoso y excluye valores que no necesariamente son únicamente los de la ciencia.

A lo largo de la pandemia hemos visto de forma reiterada un comportamiento que no ha tomado en cuenta lo mencionado y que se ha traducido en una visión sesgada del reto a enfrentar, especialmente al comienzo de la pandemia, acerca del abordaje de la misma sin tener en cuenta la opinión de investigadores de otras áreas que no fueran las áreas duras de la ciencia.

Por ejemplo, fue difícil incluir la incertidumbre como parte de las piezas de juego. Un ejemplo de ello es lo que ocurrió en algunas latitudes en relación con la necesidad del uso de las mascarillas e implementar las medidas de prevención para atajar la pandemia desde el comienzo de la misma. O lo difícil que resultó el reconocimiento por parte de la OMS de la transmisión vía aerosol del virus [37].

Por ello, enfatizo algo ya antes mencionado, que los avances farmacológicos no pueden sustituir a las medidas de control epidemiológico imprescindibles para lograr el control de la pandemia.

Referencias

- [1] Ponte-Sucre, A. <https://miradorsalud.com/el-reto-del-tratamiento-anti-covid-cuanto-hemos-avanzado-como-estamos-a-enero-2022/> *MiradorSalud* 18 enero de 2022.
- [2] Willyard, C. How antiviral pill molnupiravir shot ahead in the COVID drug hunt. *Nature News* doi: 10.1038/d41586-021-02783-1. PMID: 34625735. (2021).
- [3] Maani, N., Galea, S. What Science Can and Cannot Do in a Time of Pandemic It can inform policy, but it can't dictate how to weigh the moral and political nature of policy makers' decisions. <https://www.scientificamerican.com/article/what-science-can-and-cannot-do-in-a-time-of-pandemic/> *Scientific American* 2 de febrero de 2021.
- [4] Webster, R.G. <https://www.stjude.org/directory/w/robert-webster.html>. PhD Emeritus, St. Jude Faculty [Revisado el 10 de agosto de 2022].
- [5] Dolgin, E. The race for antiviral drugs to beat COVID - and the next pandemic. *Nature* **592**(7854), 340-343. doi: 10.1038/d41586-021-00958-4. PMID: 33854246 (2021).
- [6] Enfermedad por el virus del Ébola. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease> 20 de abril de 2023.
- [7] Santoro, M.G., Carafoli, E. Remdesivir: From Ébola to COVID-19. *Biochem Biophys Res Commun.* **538**, 145-150. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.11.043. PMID: 33388129; PMCID: PMC7836944 (2021).
- [8] Pardo, J., Shukla, A.M., Chamarthi, G., Gupte, A. The journey of remdesivir: from Ébola to COVID-19. *Drugs Context* **9**, 4-14. doi: 10.7573/dic.2020-4-14. PMID: 32547625; PMCID: PMC7250494 (2020).

- [9] Nili, A., Farbod, A., Neishabouri, A., Mozafarhashjin, M., Tavakolpour, S., Mahmoudi, H. Remdesivir: A beacon of hope from Ébola virus disease to COVID-19. *Rev Med Virol.* **30**(6), 1-13. doi: 10.1002/rmv.2133. PMID: 33210457 (2020).
- [10] The Associated Press Staff. Outbreaks from animals in Africa surge by 60 per cent in last decade <https://www.ctvnews.ca/health/outbreaks-from-animals-in-africa-surge-by-60-per-cent-in-last-decade-1.5987615> [Revisado el 10 de agosto de 2022].
- [11] Virus de Zika 8 de diciembre de 2022. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus> [Revisado el 10 de agosto de 2022].
- [12] Ponte-Sucre, A. COVID-19, tantas preguntas, tan pocas respuestas ¿Capacidad de adaptación? <https://miradorsalud.com/covid-19-tantas-preguntas-tan-pocas-respuestas-capacidad-de-adaptacion-> *MiradorSalud* 24 de noviembre de 2020.
- [13] What treatments are working for COVID-19? <https://wellcome.org/news/what-drugs-are-working-treatments-COVID-19> (2021) [Revisado el 10 de agosto de 2022].
- [14] Ponte-Sucre, A. COVID-19 ¿Dónde estamos a finales de julio en el enfoque terapéutico? <https://miradorsalud.com/covid-19-donde-estamos-a-finales-de-julio-en-el-enfoque-terapeutico-i/> *MiradorSalud* 25 de agosto de 2020.
- [15] Ponte-Sucre, A. 2021. COVID-19, mayo 2021: donde estamos en avances farmacologicos? <https://miradorsalud.com/covid-19-mayo-2021-donde-estamos-en-avancesfarmacologicos/> *MiradorSalud* 25 de mayo de 2021.
- [16] Ponte-Sucre, A. El reto del tratamiento anti-COVID, ¿cuánto hemos avanzado? ¿cómo estamos a enero 2022? <https://miradorsalud.com/el-reto-del-tratamiento-anti-covid-cuanto-hemos-avanzado-como-estamos-a-enero-2022/> *MiradorSalud* 18 de enero de 2022.
- [17] Bebtelovimab. Emergency Use Authorization (EUA) for the Treatment of COVID-19 <https://www.covid19.lilly.com/bebtelovimab> (2022)[Revisado el 10 de agosto de 2022].
- [18] MOLNUPIRAVIR (MOL) <https://medicinespatentpool.org/licence-post/molnupiravirmol> (2021) [Revisado el 10 de agosto de 2022].
- [19] PAXLOVID (nirmatrelvir and ritonavir) <https://www.pfizer.com/products/product-detail/paxlovidtm> (2022) [Revisado el 10 de agosto de 2022].
- [20] Actualización sobre el coronavirus (COVID-19): La FDA autoriza un antiviral oral adicional para el tratamiento contra la COVID-19 en ciertos adultos <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-sobre-el-coronavirus-covid-19-la-fda-autoriza-un-antiviral-oral-adicional-para-el> [Revisado el 10 de agosto de 2022].
- [21] Ponte-Sucre, A. Molnupiravir, el más avanzado de los antivíricos en desarrollo para COVID-19. <https://miradorsalud.com/molnupiravir-el-mas-avanzado-de-los-antiviricos-en-desarrollo-para-covid-19/> *MiradorSalud* 21 de junio de 2021.
- [22] La OPS apoya la vigilancia de la seguridad de molnupiravir para el tratamiento de la infección por COVID-19 [https://www.paho.org/es/noticias/19-8-2022-ops-apoya-vigilancia-seguridad-molnupiravir-para-tratamiento-infeccion-por-covid\(2022\)](https://www.paho.org/es/noticias/19-8-2022-ops-apoya-vigilancia-seguridad-molnupiravir-para-tratamiento-infeccion-por-covid(2022)) [Revisado el 10 de agosto de 2022].
- [23] Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Oral Antiviral for Treatment of COVID-19 <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19>. (2021) [Revisado el 10 de agosto de 2022].
- [24] Actualización sobre el coronavirus (COVID-19): La FDA autoriza que los farmacéuticos receten Paxlovid con ciertas restricciones <https://www.fda.gov/news-events/press->

- announcements/actualizacion-sobre-el-coronavirus-covid-19-la-fda-autoriza-que-los-farmaceuticos-receten-paxlovid (2022) [Revisado el 10 de agosto de 2022].
- [25] Katella, K. 13 Things To Know About Paxlovid, the Latest COVID-19 Pill <https://www.yalemedicine.org/news/13-things-to-know-paxlovid-covid-19>. (2022) [Revisado el 10 de agosto de 2022].
- [26] Hu, Y., Lewandowski, E.M., Tan, H., Zhang, X., Morgan, R.T., Zhang, X., Jacobs, L.M.C., Butler, S.G., Gongora, M.V., Choy, J., Deng, X., Chen, Y., Wang, J. Naturally occurring mutations of SARS-CoV-2 main protease confer drug resistance to nirmatrelvir. Preprint en: *bioRxiv* 6:2022.06.28.497978. doi: 10.1101/2022.06.28.497978. PMID: 36119652; PMCID: PMC9479041 (2022).
- [27] Global Initiative on Sharing All Influenza Data: <https://www.gisaid.org/epiflu-applications/next-hcov-19-app/> [Revisado el 10 de agosto de 2022].
- [28] Chapell, B. Biden tested positive for COVID again after taking Paxlovid. That was a known risk. <https://www.npr.org/2022/07/21/1112740916/paxlovid-president-biden-covid-antiviral-treatment> [Revisado el 10 de agosto de 2022].
- [29] Jeong, J.H., Chokkakula, S., Min, S.C., Kim, B.K., Choi, W.S., Oh, S., Yun, Y.S., Kang, D.H., Lee, O.J., Kim, E.G., Choi, J.H., Lee, J.Y., Choi, Y.K., Baek, Y.H., Song, M.S. Combination therapy with nirmatrelvir and molnupiravir improves the survival of SARS-CoV-2 infected mice. *Antiviral Res* **208**, 105430. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105430. PMID: 36209984; PMCID: PMC9535923 (2022).
- [30] Thornton, J. COVID-19: Campaigners accuse Pfizer of blocking access to antiviral for trials in poorer countries. *BMJ*. **376**, o721. doi: 10.1136/bmj.o721. PMID: 35301222 (2022).
- [31] Sidik, S.M. The hunt for drugs for mild COVID: scientists seek to treat those at lower risk. *Nature*. doi: 10.1038/d41586-022-01923-5. PMID: 35851152 (2022).
- [32] Robinson, P.C, Liew, D.F.L., Tanner, H.L., Grainger, J.R., Dwek, R.A., Reisler, R.B., Steinman, L., Feldmann, M., Ho, L.P., Hussell, T., Moss, P., Richards, D., Zitzmann, N. COVID-19 therapeutics: Challenges and directions for the future. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **119**(15), :e2119893119. doi: 10.1073/pnas.2119893119. PMID: 35385354; PMCID: PMC9169797 (2022).
- [33] Ledford, H., Maxmen, A. African clinical trial denied access to key COVID drug Paxlovid. *Nature* **604**(7906), 412-413. doi: 10.1038/d41586-022-00919-5. PMID: 35379975 (2022).
- [34] Ledford, H. Hundreds of COVID trials could provide a deluge of new drugs. *Nature* **603**(7899), 25-27. doi: 10.1038/d41586-022-00562-0. PMID: 35233098 (2022).
- [35] Merck confía la producción de su píldora contra el COVID-19 a 27 fabricantes <https://www.plantadoce.com/empresa/merck-confia-la-produccion-de-su-pildora-contra-el-covid-19-a-27-fabricantes.html> (2022) [Revisado el 10 de agosto de 2022].
- [36] La ONU insta a Gobiernos y farmacéuticas a garantizar el acceso universal a las vacunas contra la COVID-19 <https://www.medicosdelmundo.org/actualidad-y-publicaciones/noticias/onu-insta-gobiernos-y-farmaceuticas-garantizar-acceso-vacunas-covid-19> (2022) [Revisado el 10 de agosto de 2022].
- [37] La OMS actualiza las directivas sobre la transmisión por aerosol <https://www.iuf.org/es/news/who-updates-guidance-on-aerosol-transmission/> (2021) [Revisado el 10 de agosto de 2022].

COVID prolongado, el reto que nos pisa los talones

11



Artículo N° 11: **MiradorSalud**, 13 de septiembre, 2022

Desde su aparición en Wuhan, China, la COVID-19 se ha extendido mundialmente con un profundo efecto en la vida y la salud de todas las personas. De hecho, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha registrado más de 600 millones de casos confirmados de COVID-19 en todo el mundo, y 6,5 millones de muertes para finales de agosto 2022 [1].

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC, por sus siglas en inglés) propusieron una clasificación de tres estadios en la historia natural de la infección por SARS-CoV-2 a saber: aguda, hiperinflamatoria y COVID residual [2].

La fase **aguda** caracterizada por replicación viral y manifestaciones respiratorias predominantes (tos, disnea, etc.), eventualmente incluye manifestaciones digestivas (diarrea, náuseas y vómitos), además de fiebre y dolor de cabeza. Muchos pacientes se recuperan de esta etapa. Algunos progresan a la fase hiperinflamatoria a las dos semanas de manifestarse la enfermedad. Esto coincide con la emergencia de una respuesta inmune y de anticuerpos, asociada a una tormenta de citoquinas, que se traduce en empeoramiento clínico. Hay neumonía bilateral, trastornos de la coagulación y daño en órganos y sistemas

como el corazón, el riñón y el cerebro. Los pacientes que arriban a esta fase requieren hospitalización y pueden llegar a necesitar traslado a unidades de cuidados intensivos. Una tercera fase se ha descrito más recientemente y agrupa complicaciones tardías y un cuadro residual conocido como **síndrome pos-COVID** tras un mes de padecer la infección aguda o **long-COVID** [3]

Además de la realidad del inconmensurable impacto de la COVID-19 a nivel mundial, los síntomas del *long-COVID* podrían tener un efecto devastador, adicional, difícil de evaluar *a priori*. Sobre la base de esta condición emergente, el Instituto Nacional de Salud y cuidados de Excelencia de Gran Bretaña (NICE, por sus siglas en inglés) publicó una guía sobre los efectos a largo plazo de la COVID-19 [4].

De hecho, hoy día se distingue entre el *long-COVID* como el término que incluye a COVID-19 sintomático en curso y sus secuelas hasta 4 a 12 semanas después de la infección, mientras el síndrome pos-COVID (PCC) se refiere a los signos y síntomas que se desarrollan durante o después la enfermedad y que continúan aún después de las 12 semanas de la infección. Lo más paradigmático del PCC es que su sintomatología y efectos no pueden explicarse con un diagnóstico alternativo al de COVID-19 [5].

A medida que crece el número de casos y sobrevivientes de COVID-19, la carga de PCC también aumenta. La comprensión de la epidemiología y los factores asociados al PCC es por ello fundamental en nuestro paso desde la fase aguda de la pandemia a una a más largo plazo. Por ello, en esta publicación reflexionaremos sobre el PCC.

El denominado COVID prolongado captó la atención del personal médico y público en general, luego de una referencia publicada el 5 de mayo de 2020 en *BMJOpinion* [6], en la cual un profesor de enfermedades infecciosas compartió su experiencia de siete semanas en una «montaña rusa de mala salud» después de la COVID-19. El término, acuñado en ese momento, se popularizó en Twitter al comenzar a etiquetarse como *long-COVID* [7]. Un creciente número de artículos arbitrados abordan este síndrome PCC, el cual es ahora un término reconocido en la literatura científica.

El PCC puede afectar a todo el espectro de personas que han sufrido COVID-19, desde aquellas con enfermedad aguda leve hasta las formas más graves. Los factores de riesgo asociados a la enfermedad grave y potencial ingreso hospitalario e incluso riesgo de muerte, están bien definidos. Recomiendo la lectura del artículo publicado por Crook y colaboradores [3] que ofrece una revisión exhaustiva de esos factores de riesgo, así como de los mecanismos involucrados en la patología de la condición y su potencial manejo terapéutico.

Los actores de riesgo para desarrollar PCC, mencionados en un artículo de V. Soriano [2], son menos fáciles de identificar. Está claro que las complicaciones asociadas al PCC ocurren debido a que el daño producido por la infección por SARS-CoV-2 no solo se limita a los pulmones, sino que puede afectar el corazón (miocarditis), los vasos sanguíneos (embolias), los riñones (fracaso renal), el sistema nervioso (neuropatías, ictus, etc.) y el hígado (hepatitis), entre otros. De igual forma, algunos pacientes con neumonía bilateral grave se recuperan, pero persiste una significativa fibrosis pulmonar residual.

Al menos dos situaciones pueden explicar esta patología poscoronavirus [2]:

1. Estancias prolongadas en cuidados intensivos, con ventilación mecánica y yacer en cama varias semanas, con la consecuente atrofia muscular debido a la poca movilización.
2. Daño permanente en los órganos afectados por la infección aguda, como fibrosis pulmonar tras neumonías graves, o insuficiencia cardíaca secundaria a miocarditis o embolismos pulmonares, son dos buenos ejemplos de ello.

La persistencia de la replicación viral por largos períodos podría considerarse una tercera vía, mas no hay data concluyente.

Cerca de un 5 % de los pacientes que padecen la COVID-19 refieren persistencia de síntomas meses después de la curación, con manifestaciones clínicas frecuentes como fatiga, disnea, tos, alteraciones del olor y del gusto, dolores articulares y musculares, entre otros.

Adicionalmente, los pacientes manifiestan trastornos del sueño, pérdida de memoria, desorientación, dificultad de concentración, cansancio, depresión, cefalea, palpitaciones, alopecia y febrícula o fiebre intermitente. Con frecuencia, los pacientes se refieren a este hecho como «un envejecimiento acelerado». Vemos entonces que al igual que COVID-19 agudo, el PCC puede involucrar múltiples órganos y sistemas [3].

El cuadro de fatiga posviral de estos pacientes recuerda el síndrome de fatiga crónica, o encefalomielitis miálgica [8] una entidad mal definida para un conjunto heterogéneo de pacientes que refieren fatiga intensa o extenuante, a menudo luego de padecer una infección viral. En el caso de la COVID-19, esto puede estar influenciado por la variante infectante y la percepción personal de la dolencia.

Los trastornos graves del sueño, o al menos disturbios moderados del sueño [9] parecen íntimamente asociados con el PCC. De hecho, la Dra. Cinthya Pena Orbea [10], especialista del sueño en la Clínica Cleveland, nos dice que «Las

dificultades para dormir son síntomas prevalentes y debilitantes en pacientes con secuelas de COVID-19»; Sugiere además que la prevalencia de trastornos del sueño de moderados a graves es alta y que la raza negra confiere mayores probabilidades de sufrir trastornos del sueño de moderados a graves. Esto pone de relieve lo fundamental de comprender mejor los determinantes específicos de raza y estados de ansiedad, con el fin de desarrollar intervenciones adecuadas contra el PCC.

Las manifestaciones clínicas, sistémicas y entre ellas, las neurológicas y psiquiátricas tardías [11], hasta un año a partir del inicio de la enfermedad, han sido exploradas en una serie de estudios realizados con veteranos por el grupo de Al-Aly. Luego de seguimiento del proceso por más de seis meses [12], los autores concluyen que prácticamente cada órgano es afectado por el síndrome, incluyendo un aumento en el riesgo de desórdenes mentales.

Finalmente, un estudio reciente de cohortes [13], retrospectivo a dos años de comenzar las manifestaciones de los efectos psiquiátricos de la COVID-19, demostró que la mayor incidencia de trastornos del estado de ánimo y de ansiedad fue transitoria, sin un exceso general de estos diagnósticos en comparación con otras infecciones respiratorias. Por el contrario, el mayor riesgo de trastorno psicótico, déficit cognitivo, demencia y epilepsia o convulsiones estuvo presente durante el tratamiento. Los niños parecen tener un perfil de riesgo psiquiátrico más benigno que los adultos y los adultos mayores. Finalmente, los resultados neurológicos y psiquiátricos fueron similares durante el transcurso de las ondas pandémicas dominadas por las variantes delta y ómicron. Esto sugiere que la carga sobre la salud mental podría persistir incluso con variantes menos agresivas en otros aspectos.

Es interesante mencionar un estudio reciente –que mediante inteligencia artificial y *machine learning*– logró recolectar datos de muchos pacientes en los cuales se manifestaba el PCC con un 94 % de seguridad. Los resultados indican de forma contundente que el cortisol parece un factor determinante que dispara el PCC. Más aún, los datos sugieren un desbalance o disfunción en el eje hipotálamo-hipófisis-glándula adrenal [14]. Se ha asociado los bajos niveles de cortisol a los síndromes de fatiga crónica. Este estudio refuerza su importancia potencial como disparador de PCC. Si el eje hipotálamo-hipófisis-glándula adrenal estuviera funcionando adecuadamente, la respuesta al estrés producido por la COVID-19 se traduciría en un aumento de los niveles hormonales de ACTH (en la glándula pituitaria) con la consecuente respuesta final de aumento del cortisol liberado en la glándula adrenal. Mas no parece ser el caso y los síntomas de COVID prolongado pueden fácilmente asociarse a los bajos niveles de cortisol. Los orígenes del desbalance funcional no están claros y

se debate aún si lo observado es causa o consecuencia del desbalance hormonal y si el mismo es primario o secundario. Lo que parece claro es que estos resultados podrían explicar el éxito del uso de la dexametasona (un análogo sintético de los glucocorticoides como el cortisol) [15] en esta enfermedad, y cómo ellos podrían representar un arma de doble filo en el tratamiento de la COVID-19, especialmente al ser administrados por un largo tiempo. Su uso prolongado además enmascararía el origen del desbalance que se observa en los pacientes con PCC.

Dada esta situación, ¿cuál debería ser entonces la estrategia de tratamiento para el PCC? [3].

Dos instancias, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el *long-COVID Forum Group* [16] (LCFG) están de acuerdo en que, debido a lo evasivo de estas patologías, las prioridades de investigación asociadas deben incluir el mejoramiento de la caracterización clínica y la investigación exhaustiva durante el desarrollo de los tratamientos adecuados. El primer punto es fundamental para comprender la patología y de esta forma buscar opciones de procedimiento adecuadas a esa patogenia. De hecho, hay preguntas sin responder como ¿por qué ciertos fenotipos del síndrome surgen en diferentes individuos; qué asociación existe entre estos factores?, ello constituye una pieza importante del rompecabezas. Incluso se ha identificado que los pacientes con PCC podrían clasificarse en al menos cuatro síndromes diferentes. Desarrollar las habilidades necesarias para reconocer a los pacientes que pertenecen a cada subgrupo de PCC y comprender la fisiopatología subyacente es entonces fundamental para decidir el tratamiento que recibe cada grupo.

A esta fecha, varias pautas mundiales se centran en el tratamiento y manejo de PCC, o han incluido recomendaciones adecuadas para esta patología en sus pautas generales de tratamiento, y en enero de 2021, la OMS [17] actualizó su guía COVID-19 anexando un nuevo capítulo dedicado al cuidado de los pacientes pos-COVID. Lamentablemente, las pautas del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH, por sus siglas en inglés) y de los CDC ofrecen poca orientación sobre el manejo del PCC. Por otra parte, el esfuerzo de RECOVER-NIH [18] con montos billonarios para realizar investigación relativa al PCC en EE. UU., ha sido lento en ensayar medicamentos. Esta situación debería ser rápidamente corregida con ensayos a gran escala; sin embargo, aún faltan por concluir los ensayos pilotos.

Otros estudios están en marcha y es importante mencionar esas iniciativas. [19].

Por ejemplo, múltiples medicamentos y estrategias que han sido examinados para ser reutilizados en casos de COVID prolongado (*long-COVID*).

Recomiendo la lectura del artículo de Crook y colaboradores para una revisión exhaustiva del tema [3].

Existen estudios que exploran la eficacia del oxígeno hiperbárico (NCT04842448), el montelukast (NCT04695704), y deupirfenidona (NCT04652518) para tratar afecciones respiratorias durante PCC. Igualmente, se está explorando el beneficio de ejercicios de respiración y canto y su utilidad en la mejoría de las anomalías respiratorias involucradas en pacientes con PCC (NCT04810065), así como ensayos para evaluar la efectividad de programas de ejercicio de 8 semanas en pacientes con PCC y fatiga (NCT04841759). Esperamos con gran expectativa los resultados de estos ensayos.

Como una de las problemáticas más complejas del PCC tiene que ver con las afecciones cognitivas asociadas, se han comenzado investigaciones para evaluar los efectos del ribósido de nicotinamida, como suplemento dietético (NCT04809974, NCT04604704) con la expectativa de que la molécula reduzca los síntomas cognitivos y la fatiga al modular la respuesta proinflamatoria. Aún se está a la expectativa de los resultados que puedan arrojar estos ensayos.

Se sugiere que el coronavirus podría persistir en el cuerpo. De hecho, Mehandru [20] y su equipo describieron la presencia de ácidos nucleicos virales y proteínas en tejido gastrointestinal proveniente de personas que habían sido diagnosticadas con COVID-19 unos cuatro meses antes. A partir de este hallazgo, Bhatt [21] y sus colegas descubrieron que algunas personas continuaban eliminando ARN viral en sus heces, siete meses después de una infección inicial leve o moderada por SARS-CoV-2, mucho después de que sus síntomas respiratorios hubieran desaparecido. Más aún, publicaciones recientes sugieren que fragmentos de SARS-CoV-2 pueden permanecer en el intestino durante meses después de una infección inicial [22]. Los hallazgos se suman a un creciente grupo de evidencias que respaldan la hipótesis de qué fragmentos persistentes de virus (denominados coronavirus «fantasmas» por Bhatt) podrían contribuir a la misteriosa condición llamada PCC. Aunque el vínculo certero entre estos fragmentos virales persistentes y PCC necesita de datos contundentes, se está llevando a cabo un ensayo clínico que evalúa la eficacia de un suplemento probiótico [3] para normalizar la composición del microbioma intestinal y reducir la inflamación en pacientes con PCC (NCT04813718). Estos datos sugieren que la comprensión de las secuelas a largo plazo de la infección por SARS-CoV-2 en el tracto gastrointestinal es fundamental para interpretar esta patología.

Los investigadores también han estudiado las células B de memoria de los pacientes, actores fundamentales del sistema inmune [3]. Los datos sugieren

que aun seis meses después de la infección inicial, las células inmunitarias respondían de forma intensa a las moléculas producidas por el SARS-CoV-2, indicando la participación activa de anticuerpos producidos por las células B. De hecho, se insinúa que los tratamientos potenciales podrían incluir moléculas que supriman la intensa respuesta inflamatoria observada en la COVID-19.

Leronlimab [23] es un anticuerpo monoclonal que bloquea la función de la quimiocina CCL-5. De este anticuerpo se ha demostrado su eficiencia y seguridad en el tratamiento contra el VIH213 y, en el caso de COVID-19, reduce los niveles plasmáticos de interleucina-6. Se están realizando ensayos clínicos para evaluar la eficacia de leronlimab pos-COVID (NCT04343651, NCT04347239, NCT04678830). El tocilizumab (Actemra®) [24], otro medicamento con anticuerpos, bloquea los receptores de interleucina-6 y se ha señalado su actividad en un pequeño ensayo de pacientes con COVID-19. Finalmente, aunque las dudas persisten, la función antioxidante y antiinflamatoria de la melatonina [25, 26] podría ser útil en el abordaje del PCC y los tratamientos adyuvantes, así como los adaptógenos, que constituyen un elemento también a considerar (NCT04795557).

Finalmente, se está explorando la asociación entre los medicamentos administrados durante la fase aguda de COVID-19 y su vínculo con la reducción del riesgo de experimentar síntomas meses después [27]. «Es una necesidad de salud urgente y apremiante en la que las personas deben comenzar a concentrarse», dice la especialista en cuidados intensivos Charlotte Summers [28] de la Universidad de Cambridge, Reino Unido.

¿Qué tan frecuente es el PCC? ¿Y cómo afecta la vacunación o la reinfección o la última variante del SARS-CoV-2 al riesgo de desarrollar la enfermedad?

Se dice que las vacunas son la mejor manera de prevenir el PCC [29]. De hecho, existen estudios que sugieren que, entre participantes con doble vacunación, aquellos que tenían COVID-19 posiblemente causada por la variante ómicron BA.1 gozaban de aproximadamente un 50 % menos de probabilidades de desarrollar PCC que aquellos participantes cuyas infecciones probablemente fueron causadas por la variante delta. Sin embargo, otros estudios [30] indican que la vacunación contra el SARS-CoV-2 no está asociada con la aparición de síntomas pos-COVID más allá de un año después de la infección aguda y que la persistencia de la respuesta de título serológico alto es inducida por la infección natural y no por la vacunación, lo que puede desempeñar un papel en la larga duración de la COVID-19.

Por otro lado, el epidemiólogo Ziyad Al-Aly [31], y sus colegas del Sistema de Salud VA St. Louis en Missouri, usando datos del Departamento de Asuntos de

Veteranos de Estados Unidos, han asumido el reto de estudiar el PCC. El equipo encontró que la vacunación previa reduce el riesgo de desarrollar PCC después de la infección en aproximadamente un 15 %, valor sustancialmente menor que la estimación previamente mencionada [32]. El estudio incluyó registros de más de 13 millones de personas, 90 % hombres y veteranos, e indica que aún quedan 1,3 millones de fichas de mujeres en el análisis, lo cual podría balancear un poco los resultados finales del análisis.

La conclusión general a la que debemos llegar sería que el estudio de una condición tan compleja como el PCC necesita una población lo suficientemente grande como para reflejar el rango de los síntomas y el posible impacto de características como la edad, sexo, etnia, sumado a la gravedad de la infección aguda previa por SARS-CoV-2.

En cuanto a las variantes, una investigación realizada en Gran Bretaña ha informado sobre el riesgo prolongado de COVID-19 asociado con la infección por la variante ómicron. Fue un análisis prospectivo que incluyó una amplia gama de síntomas y encontró una reducción en la probabilidad de *long-COVID* con la variante ómicron frente a la variante delta, acorde con la edad y el tiempo transcurrido desde la vacunación [29]. Sus datos son consistentes con los de la Oficina Nacional de Estadísticas del Reino Unido y sus conclusiones sugieren que el número absoluto de personas que experimentan PCC en un momento dado es función de la forma y la amplitud de la curva pandémica. Adicionalmente, listan como limitaciones de la pesquisa hechos como que (a) los datos son autoinformados, (b) puede que en algunos casos no haya pruebas directas de variantes infecciosas, ya que las mismas están asumidas a partir de datos nacionales, (c) los valores de la duración de la enfermedad pueden ser poco objetivos, (d) la estimación de PCC puede diferir en personas no vacunadas y, (e) no incluyeron niños en su evaluación. Finalmente, mencionan que, para lograr una notificación rápida, el período de evaluación de los casos de ómicron fue ligeramente más corto que para la variante delta, y no fue posible la evaluación de duraciones más largas del PCC de 12 semanas. Estas circunstancias ponen de relieve lo complejo del reto a enfrentar por los agentes de salud pública, gobiernos e investigadores para examinar el fenómeno del PCC.

Reflexiones finales

Dado que muchas personas se han infectado y continúan estando infectadas con COVID-19, las implicaciones a largo plazo de sus secuelas son cada vez más preocupantes. Ciertamente, uno de los retos para obtener información concluyente es cómo definir el síndrome, los tipos de resultados utilizados para estudiarlo y cómo analizar los mismos.

La definición de PCC se ha relacionado con más de 200 síntomas, cuya gravedad puede variar de inconveniente a debilitante. El síndrome puede durar meses o años y tiene una preocupante tendencia a reaparecer, a veces meses después de una aparente recuperación. El intento de consenso de la OMS, publicado en 2021 [33], no ha resultado popular entre los defensores de los pacientes o los investigadores, y los estudios continúan usando una variedad de criterios para definir la condición.

Actualmente, el PCC sigue siendo un enigma y el impacto que tendrán las nuevas variantes de COVID-19 en la incidencia y la gravedad del PCC aún es una interrogante abierta. Por ello es fundamental seguir explorando el síndrome pos-COVID y aprendiendo de él.

Es necesario comprender la patogenia, los factores de riesgo, los síntomas y los métodos de tratamiento de PCC para reducir la tensión y la demanda de las personas con la afección y de los sistemas de atención médica que se esfuerzan por apoyarlos.

Parece entonces primordial hacer ensayos epidemiológicos y estadísticos que hagan coincidir cuidadosamente los datos demográficos de las personas infectadas con coronavirus con un grupo control no infectado –similar– a fin de poder hacer conclusiones adecuadas. Esto pone de relieve los grandes retos que asumir y los paradigmas que trascender para obtener información valadera acerca de este síndrome tan complejo. Aquí enumero unos cuantos:

1. Se confunde fácilmente tamaño del estudio con su calidad y validez.
2. Los estudios que se basan en registros electrónicos de salud pueden verse empañados por diferencias de comportamiento de los usuarios. Un ejemplo es comparar información de alguien que busca atención médica con alguien que no lo hace, lo que podría influenciar la probabilidad de informar síntomas de PCC.
3. Los registros médicos y las agencias de seguros de salud podrían no reflejar una población demográficamente diversa, especialmente en lugares donde la cobertura del seguro de salud varía mucho según la etnia o las condiciones socioeconómicas. Esto haría que esos datos no son representativos de la realidad y podría llevar a los investigadores a subestimar el número de personas con PCC, porque muchas podrían no buscar atención médica para su condición.
4. Los síntomas se registran en los reclamos de seguro y médicos realizados por vía electrónica con base en códigos que agrupan varios síntomas y condiciones, y no con códigos exclusivos. La elección de claves para una

condición dada puede variar de un médico a otro. Esto podría conducir a diferencias en la información de COVID, cómo y por cuánto tiempo.

5. El autoinforme también puede arrojar datos confusos. De hecho, los datos de la aplicación COVID Symptom Study [34] desarrollada por King's College de Londres y la empresa de ciencia de datos ZOE, también en Londres, mostraron que la vacunación redujo a la mitad el riesgo de que las personas experimentaran un PCC 28 días o más después de una infección aguda; otras observaciones arrojan números más discretos.
6. Si las personas informan voluntariamente sus síntomas, estos pueden estar sesgados; siempre es más probable que participen aquellas que tienen síntomas.
7. Los estudios que se basan en aplicaciones para teléfonos inteligentes podrían no capturar datos de comunidades desfavorecidas.

Sin embargo, la esperanza siempre gana. Las últimas semanas han sido productivas en el aumento de conocimiento del PCC [19]. En solo una semana –agosto– aprendimos más de lo que hemos aprendido en muchos meses. Una avalancha de publicaciones con nueva información cubre agujeros críticos. Me refiero a una reciente que habla de que PCC en niños es de baja prevalencia [35]. El estudio tuvo controles apareados, aunque no hubo una determinación inicial de los síntomas ni un seguimiento prospectivo. La conclusión, necesitamos más exámenes en niños y adolescentes para determinar su verdadera prevalencia, pero parece baja y con un gradiente aún menor en edades tempranas; lo cual se ha informado de manera consistente. El PCC en niños parece poco común; sin embargo, un informe reciente de los CDC sugiere que se hay evidencia de una duplicación del reporte secuela graves en los niños afectados, que incluyó embolia pulmonar, miocarditis o miocardiopatía, trombosis venosa, y un mayor riesgo de diabetes y daño renal.

A la luz de los objetivos de sustentabilidad y ante el anuncio en muchas partes del mundo de la inminente declaración del «fin de la pandemia» el eslogan «Un mundo mejor para los niños» parece, entonces, cada vez más presente y luce como urgente abocarse a este tema a fin de asegurarnos de contar con los adultos que requerimos para un mejor futuro [36].

Referencias

- [1] WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/> [Revisado 10 de septiembre de 2022]
- [2] Soriano, V. ¿Qué es el síndrome de COVID-19 prolongado? <https://theconversation.com/que-es-el-sindrome-de-covid-19-prolongado-150973> (2020).

- [3] Crook, H., Raza, S., Nowell, J., Young, M., Edison, P. Long COVID-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 374, n1648. doi: 10.1136/bmj.n1648 (2021). Erratum in: *BMJ* 374, n1944. PMID: 34312178. <https://www.bmj.com/content/374/bmj.n1648.long> (2021).
- [4] National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (2020).
- [5] Erinoso, O. Post-COVID-19 condition: current evidence and unanswered questions. *Lancet Glob Health* 10(9), e1210-e1211. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00323-0. PMID: 35961329; PMCID: PMC9363039 (2022).
- [6] Garner, P. *BMJ Opinion* For 7 weeks I have been through a roller coaster of ill health, extreme emotions, and utter exhaustion. <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/05/05/paul-garner-people-who-have-a-more-protracted-illness-need-help-to-understand-and-cope-with-the-constantly-shifting-bizarre-symptoms/> (2020).
- [7] Perego, E., Callard, F., Stras, L., Melville-Jóhannesson, B., Pope, R., Alwan, N.A. Why the patient-made term 'long COVID' is needed. *Wellcome Open Research* 5, 224. doi: 10.12688/wellcomeopenres.16307.1. <https://wellcomeopenresearch.org/articles/5-224> (2020).
- [8] Centros para el control y la prevención de enfermedades. ¿Qué es la encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EM/SFC)? <https://www.cdc.gov/me-cfs/es/acerca-de/que-es-emsfc.html> (2022).
- [9] Darien, IL. Sleep disturbances, fatigue common in patients who recovered from COVID <https://www.sleepmeeting.org/sleep-disturbances-fatigue-common-in-patients-who-recovered-from-covid/> (2022).
- [10] Pena, C. <https://my.clevelandclinic.org/staff/24831-cinthya-pena-orbea> [Revisado 10 de septiembre de 2022].
- [11] Al-Aly, Z., Xie, Y., Bowe, B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 594(7862), 259-264. doi: 10.1038/s41586-021-03553-9. PMID: 33887749. <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03553-9> (2021).
- [12] Al-Aly, Z. Mental health in people with COVID-19. *BMJ* 376, o415. doi: 10.1136/bmj.o415. PMID: 35172969. <https://www.bmj.com/content/376/bmj.o415.long> (2022).
- [13] Taquet, M., Sillett, R., Zhu, L., Mendel, J., Camplisson, I., Dercon, Q., Harrison, P.J. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. *Lancet Psychiatry* 17, S2215-0366(22)00260-7. doi: 10.1016/S2215-0366(22)00260-7. PMID: 35987197 [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(22\)00260-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(22)00260-7/fulltext) (2022).
- [14] Kanczkowski, W., Beuschlein, F., Bornstein, S.R. Is there a role for the adrenal glands in long COVID?. *Nat Rev Endocrinol* 18, 451-452. doi: 10.1038/s41574-022-00700-8. <https://www.nature.com/articles/s41574-022-00700-8> (2022).
- [15] Karssen, A.M., de Kloet, E.R. Synthetic Glucocorticoids*, George Fink (ed), Encyclopedia of Stress (Segunda Edición), (Academic Press 2007), pp. 704-708, ISBN 9780123739476, doi: 10.1016/B978-012373947-6.00371-8. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123739476003718>).
- [16] Long COVID Forum <https://forumcentral.org.uk/please-share-experiences-of-long-covid/>
- [17] OMS Orientaciones técnicas sobre el nuevo coronavirus. <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance> [Revisado 10 de septiembre de 2022].

- [18] RECOVER: Researching COVID to Enhance Recovery <https://recovercovid.org/> [Revisado 10 de septiembre de 2022].
- [19] Topol, E. Shedding Some Light on Long COVID. <https://www.medscape.com/viewarticle/979279> (2022).
- [20] Mehandru, S. <https://profiles.mountsinai.org/saurabh-mehandru> [Revisado 10 de septiembre de 2022].
- [21] Natarajan, A., Zlitni, S., Brooks, E.F., Vance, S.E., Dahlen, A., Hedlin, H., Park, R.M., Han, A., Schmidtke, D.T., Verma, R., Jacobson, K.B., Parsonnet, J., Bonilla, H.F., Singh, U., Pinsky, B.A., Andrews, J.R., Jagannathan, P., Bhatt, A.S. Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection. *Med (N Y)* **3**(6), 371-387.e9. doi: 10.1016/j.medj.2022.04.001. PMID: 35434682; PMCID: PMC9005383. <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/fr/covidwho-1783640> (2022).
- [22] Ledford, H. Coronavirus ‘Ghosts’ Can Linger For Months In The Gut <https://www.nature.com/articles/d41586-022-01280-3> (2022).
- [23] Leronlimab <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/statement-leronlimab> (2021).
- [24] Tocilizumab. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-treatment-covid-19> (2021).
- [25] Pérez Schael, I. Melatonina – Sistema inmunológico – COVID-19. <https://miradorsalud.com/melatonina-sistema-inmunologico-covid-19/> MiradorSalud 18 enero de 2022.
- [26] Bahrampour Juybari, K., Pourhanifeh, M.H., Hosseinzadeh, A., Hemati, K., Mehrzadi, S. Melatonin potentials against viral infections including COVID-19: Current evidence and new findings. *Virus Res* **287**.198108. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198108. PMID: 32768490; PMCID: PMC7405774 (2020).
- [27] Ledford, H. Can drugs reduce the risk of long COVID? What scientists know so far. *Nature* **604**(7904), 20-21. doi: 10.1038/d41586-022-00823-y. PMID: 35338366. <https://www.nature.com/articles/d41586-022-00823-y> (2022).
- [28] Summers, C. <http://anaesthetics.medschl.cam.ac.uk/ccg/people/dr-charlotte-summers/> [Revisado 10 de septiembre de 2022].
- [29] Antonelli, M., Pujol, J.C., Spector, T.D., Ourselin, S., Steves, C.J. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet* **399**(10343),2263-2264. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00941-2. PMID: 35717982; PMCID: PMC9212672. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736\(22\)00941-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736(22)00941-2) (2022).
- [30] Peghin, M., De Martino, M., Palese, A., Gerussi, V., Bontempo, G., Graziano, E., Visintini, E., D’Elia, D., Dellai, F., Marrella, F., Fabris, M., Curcio, F., Sartor, A., Isola, M., Tascini, C. Post-COVID-19 syndrome and humoral response association after 1 year in vaccinated and unvaccinated patients. *Clin Microbiol Infect* **28**(8), 1140-1148. doi: 10.1016/j.cmi.2022.03.016. PMID: 35339673; PMCID: PMC8940723 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X22001550> (2022).
- [31] Ziyad al, Ay. <https://publichealth.wustl.edu/people/ziyad-al-aly/> [Revisado 10 de septiembre de 2022].
- [32] Ledford, H. How common is long COVID? Why studies give different answers. *Nature* **606**(7916), 852-853. doi: 10.1038/d41586-022-01702-2. PMID: 35725828. <https://www.nature.com/articles/d41586-022-01702-2> (2022).

- [33] Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19 condition. [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition) (2022).
- [34] COVID Symptom Study. <https://directorsblog.nih.gov/tag/covid-symptom-study/> (2021).
- [35] Funk, A.L., Kuppermann, N., Florin, T.A., Tancredi, D.J., Xie, J., Kim, K., Finkelstein, Y., Neuman, M.I., Salvadori, M.I., Yock-Corrales, A., Breslin, K.A., Ambroggio, L., Chaudhari, P.P., Bergmann, K.R., Gardiner, M.A., Nebhrajani, J.R., Campos, C., Ahmad, F.A., Sartori, L.F., Navanandan, N., Kannikeswaran, N., Caperell, K., Morris, C.R., Mintegi, S., Gangoit, I., Sabhaney, V.J., Plint, A.C., Klassen, T.P., Avva, U.R., Shah, N.P., Dixon, A.C., Lunoe, M.M., Becker, S.M., Rogers, A.J., Pavlicich, V., Dalziel, S.R., Payne, D.C., Malley, R., Borland, M.L., Morrison, A.K., Bhatt, M., Rino, P.B., Beneyto Ferre, I., Eckerle, M., Kam, A.J., Chong, S.L., Palumbo, L., Kwok, M.Y., Cherry, J.C., Poonai, N., Waseem, M., Simon, N.J., Freedman, S.B. Pediatric Emergency Research Network–COVID-19 Study Team. Post-COVID-19 Conditions Among Children 90 Days After SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open.* 5(7), e2223253. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.23253 (2022). Erratum in: *JAMA Netw Open.* 5(8), e2231131. PMID: 35867061; PMCID: PMC9308058 (2022).
- [36] Ponte Sucre, A. ¿Se acabó la Pandemia? ¿Qué viene ahora? ¿Y nuestras generaciones futuras? <https://academianacionaldemedicina.org/publicaciones/covid-19/cv-se-acabo-la-pandemia-que-viene-ahora-y-nuestras-generaciones-futuras/> [Revisado 10 de septiembre de 2022].

Salud Global y Una Salud, sinónimos de empatía, cooperación y compromiso. Parte I

12



Artículo N° 12: [MiradorSalud](#), 15 de noviembre, 2022

Aunque la incertidumbre es una sensación frecuente en los últimos tiempos, el perfil del destino de la humanidad puede esbozarse [1], al menos tentativamente y en términos poblacionales. Me explico: por ejemplo, cuántos somos y seremos en este mundo global. El más reciente prospecto de la población mundial o *World Population Prospects 2022* [2], publicado por la Organización de las Naciones Unidas (ONU) [3], ofrece una visión provocativa de lo que podríamos esperar durante el presente siglo. El hallazgo principal es que la población mundial alcanzará una cúspide de unos 10,4 mil millones de personas para la década de 2080, para estabilizarse en ese nivel hasta 2100. A corto plazo, unos 8 mil millones de personas poblarán el planeta para noviembre de 2022, y para 2050, esa cifra habrá ascendido a 9,7 mil millones. A pesar de lo inconmensurable de estos números, intuimos un mensaje críptico [4] en estos datos, ya que la tasa de fertilidad promedio en todo el mundo ha estado descendiendo y es posible que se ubique de 2,5 hijos por mujer en la actualidad a 2,4 alrededor de 2030, y a aproximadamente 2,0 en 2100. Debido a ello, la tasa de crecimiento de las familias a nivel mundial ha caído por debajo

del 1 % por primera vez desde 1950 y pareciera que estamos en un período de transición demográfica que posiblemente para finales del siglo XXI se traducirá en un nuevo balance [5] en el cual la «baja fertilidad» mantendrá los números bajo control.

Las conclusiones acerca de la salud a nivel global son contundentes:

- A. Paralelo al aumento de la esperanza de vida a lo largo y ancho del globo, las desigualdades también crecen y de forma dramática. Concretamente, para 2019, la esperanza de vida en los países menos adelantados estuvo durante 7 años por debajo de la media mundial de 72,8 años [6] (Venezuela ha perdido unos 2 años de esperanza de vida al nacer en los últimos 10 años, Encuesta de Condiciones de Vida (Encovi) [7]. Asociado a esto, existe una denominada «desventaja masculina» en la esperanza de vida al nacer. Este valor puede llegar a ser de 7 años en América Latina y casi 3 años en Australia y Nueva Zelanda. Es decir, en promedio, los hombres viven 7 años menos que las mujeres.
- B. El número de personas mayores que viven en nuestras sociedades aumenta a pasos agigantados, en números valores absolutos y proporcionalmente. De hecho, el porcentaje de personas de 65 años o más se incrementará del 10 % en 2022, hasta 16 % para 2050 [8]. Las implicaciones en términos de salud y salud pública son claras y urgentes: La cobertura universal de salud será entonces fundamental para enfrentar el desafío de las sociedades que envejecen, y la atención social será esencial para proteger la autonomía y la dignidad de las personas mayores.

Estos son solo estimados con base en lo que vivimos. Cualquier cambio en la «ecología mundial» podría modificar este estatus. Por ejemplo, un trabajo publicado en *Lancet* [9] con datos del Instituto de Medición y Evaluación de la Salud sugiere que la población mundial alcanzará una pendiente decreciente para el año 2100, llegando a niveles de 8,8 mil millones de personas; hecho que difiere de lo anteriormente planteado. Sin embargo, incluso tomando en cuenta las diferentes conclusiones de los expertos, hay retos gigantescos, independientemente del número preciso de personas que habiten el mundo.

Finalmente, COVID-19 ha tenido múltiples efectos –*agudos*– en las poblaciones humanas, desde graves restricciones a la migración hasta fluctuaciones en el número de embarazos y nacimientos. La consecuencia directa es una caída fehaciente en la esperanza de vida de 72,8 años en 2019 a 71,0 años solo en 2021. El control efectivo de la pandemia podría revertir estos números próximamente.

Aunado a esto, se esperan aumentos drásticos en la población en edad productiva en muchos países de África, Asia y América Latina. La consecuencia potencial sería una fase de rápido crecimiento económico posterior a los cambios en la estructura de edad de los pobladores de un determinado país debido a una población joven dependiente más pequeña que la que está en edad de trabajar. La combinación de esta situación, junto con el fortalecimiento de instituciones y políticas estables, sociedades civiles pacíficas e inversiones en salud y educación, podría dar como resultado un futuro prometedor en relación con el crecimiento económico, siempre y cuando todas las variables de la ecuación se cumplan. Este dividendo promisorio pareciera no existir para Europa y América del Norte, ya que algunas de estas economías desarrolladas están viendo sus poblaciones reducirse, a medida que las tasas de fertilidad caen como mencionamos anteriormente: tienen una menor «tasa de reemplazo», mientras que América Latina, Asia y África el aumento de individuos en edad de trabajar les otorga a estos países la oportunidad de beneficiarse del llamado «bono demográfico», que ocurre cuando la población en edad productiva es alta en comparación con el número de niños y de adultos mayores que dependen de los trabajadores o del estado para vivir. Como mencionamos, este podría ser un punto clave para lograr «un salto en el desarrollo».

Vamos ahora a enfocarnos de nuevo en la COVID-19 como ejemplo para ilustrar nuestro próximo punto de discusión. Cada vez surgen más evidencias de que existen parientes cercanos del SARS-CoV-2 en animales [10]. Esto obliga a reflexionar acerca de la relación existente entre la población humana y la crisis climática, tema superficialmente considerado en el informe de la ONU mencionado. El mismo, en conjunto con la biogeografía de la humanidad y los cambios migratorios (inevitables durante las próximas décadas) transformarán los sistemas urbanos, alimentarios y de salud, especialmente porque las fuerzas que impulsan los movimientos migratorios son ineludibles y deben aceptarse y gestionarse, no descartarse ni resistirse, pero si acompañarse con el objetivo de que los impactos negativos sean mínimos.

En conclusión, inmersos en este torbellino de retos e interconexiones, la necesidad de concientizar el rumbo de salud englobando múltiples elementos (desde su conceptualización a su implementación, lo más transparente posible) surge como necesidad imperiosa para el enfoque de Una Salud [11]. Sin embargo, debemos enfatizar que el éxito de lo que se implemente a nivel global dependerá directamente de cómo se solventan las complicadas condiciones actuales del mundo en relación con la crisis política, financiera y alimentaria en la que estamos inmersos. Tomemos como ejemplo, el «efecto Ucrania» y las consecuencias que el mismo ha traído en múltiples aspectos.

Referencias

- [1] The Lancet. Measuring the future of humanity for health. *Lancet* 400(10347), 137. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01326-5. PMID: 35843229 (2022).
- [2] United Nations. World Population Prospects 2022: Summary of Results <https://www.un.org/development/desa/pd/content/World-Population-Prospects-2022> [Revisado el 25 de octubre de 2022].
- [3] Naciones Unidas <https://www.un.org/es/> [Revisado el 25 de octubre de 2022].
- [4] Crecimiento de la población por país <https://www.datosmundial.com/crecimiento-poblacional.php> [Revisado el 25 de octubre de 2022].
- [5] World Data <https://ourworldindata.org/future-population-growth#global-population-growth> [Revisado el 25 de octubre de 2022].
- [6] Esperanza de vida al nacer <https://datos.bancomundial.org/indicador/SP.DYN.LE00.IN?locations=VE>.
- [7] Proyecto Encovi <https://www.proyectoencovi.com/> [Revisado el 25 de octubre de 2022].
- [8] Mena Roa, M. Cerca del 10% de la población es mayor de 65 años. <https://es.statista.com/grafico/23071/poblacion-mayor-de-65-anos-como-porcentaje-de-la-poblacion-mundial-total/> (2022).
- [9] Vollset, S.E., Goren, E., Yuan, C.W., Cao, J., Smith, A.E., Hsiao, T., Bisignano, C., Azhar, G.S., Castro, E., Chalek, J., Dolgert, A.J., Frank, T., Fukutaki, K., Hay, S.I., Lozano, R., Mokdad, A.H., Nandakumar, V., Pierce, M., Pletcher, M., Robalik, T., Steuben, K.M., Wunrow, H.Y., Zlavog, B.S., Murray, C.J.L. Fertility, mortality, migration, and population scenarios for 195 countries and territories from 2017 to 2100: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 396(10258),1285-1306. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30677-2. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32679112; PMCID: PMC7561721. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30677-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30677-2/fulltext) (2020).
- [10] 5 preguntas esenciales para entender el coronavirus, un salto de barrera entre especies que pone en alerta a la humanidad. <https://www.austral.edu.ar/cienciasbiomedicas/5-preguntas-esenciales-para-entender-el-coronavirus-un-salto-de-barrera-entre-especies-que-pone-en-alerta-a-la-humanidad/> (2020).
- [11] Adisasmito, W.B., Almuhairi, S., Behraves, C.B., Bilivogui, P., Bukachi, S.A., Casas, N., Cediel Becerra, N., Charron, D.F., Chaudhary, A., Ciacci Zanella, J.R., Cunningham, A.A., Dar, O., Debnath, N., Dungu, B., Farag, E., Gao, G.F., Hayman, D.T.S., Khaitsa, M., Koopmans, M.P.G., Machalaba, C., Mackenzie, J.S., Markotter, W., Mettenleiter, T.C., Morand, S., Smolenskiy, V., Zhou, L. One Health High-Level Expert Panel (OHHLEP). One Health: A new definition for a sustainable and healthy future. *PLoS Pathog* 8(6), e1010537. doi: 10.1371/journal.ppat.1010537. PMID: 35737670; PMCID: PMC9223325. <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1010537> (2022).



Artículo N° 13: **MiradorSalud**, 13 diciembre, 2022

Aunque el concepto Una Salud no es nuevo, y forma parte de discusiones interdisciplinarias y multisectoriales desde hace muchos años, el interés en que este enfoque se implemente, se aplique y se traduzca en acciones concretas es cada vez más urgente e imperioso. De hecho, durante la reunión ocurrida en noviembre de 2020 del *Foro de Paz de París* [1], y gracias a una propuesta de los ministros de Relaciones Exteriores de Francia y Alemania, la OMS estableció en mayo de 2021 un programa interdisciplinario o «Panel de expertos de alto nivel para la conceptualización –consensuada– de Una Salud o *One Health*» (OHHLEP) [2], en la cual intervienen cuatro socios globales, la Organización para la Agricultura y la Alimentación (FAO) [3], la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) [4], Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) [5], y la Organización Mundial de la Salud (OMS). La creación de OHHLEP representa un reconocimiento al más alto nivel de la urgencia y complejidad que rodea la definición de Una Salud y la intención de llevar este concepto a políticas y acciones concretas.

La concepción de Una Salud ha tenido diferentes interpretaciones en cuanto a su alcance y ejecución práctica. Hay múltiples definiciones en la literatura y para diversas instituciones y organizaciones. Es por ello que el primer objetivo de la OHHLEP es la urgencia de lograr consenso en torno a una definición de trabajo del concepto como base sólida para apoyar un entendimiento común entre los miembros del panel y las organizaciones asociadas. Esto es relevante para lograr una audiencia mundial más amplia. El núcleo de esta definición es categóricamente la implementación real de Una Salud. Es decir, llevar y trasladar el concepto de la teoría a la práctica, acorde con las cuatro «C» que la caracterizan: **Colaboración, Comunicación, Coordinación, y desarrollo de Capacidades.**

La visión de Una Salud, se fundamenta en principios cardinales, tal y como se define en el cuadro adjunto, que incluyen equidad, equilibrio socio-ecológico, igualdad de acceso, inclusión, paridad, rectoría y transdisciplinariedad. Es lógico pensar que la aplicación y eficacia de la definición estará incompleta sin el seguimiento y la evaluación recurrente de estos principios básicos. Esta definición refuerza además los objetivos generales de conceptos relacionados, como son los de Eco-Salud [6] (destacando el concepto ecocéntrico versus el antropocéntrico) y la Salud Planetaria [7] (reconociendo explícitamente la relevancia de la salud del ecosistema).

La definición operativa acuñada por la OHHLEP debe ser integral, promover la comprensión entre todos los sectores y áreas de especialización, y apoyar a los Socios y sus Estados miembros –de la ONU– en la elaboración de estrategias, programas e implementación de planes hacia Una Salud. Esto incluye el Plan de Acción Conjunto para Una Salud [9] (2022 a 2026), marco estratégico clave que guiará las actividades de colaboración intersectorial de la FAO, la OIE, el PNUMA y la OMS. La definición debe ser un conjunto general de principios rectores que se adapten a cada una de las partes interesadas. Su objetivo, ayudar a orientar el esquema general y las consideraciones para el enfoque de Una Salud, incluyendo las oportunidades relativas a colaboración, cooperación e innovación entre los sectores y disciplinas pertinentes (Cuadro). Se considera que temas como seguridad alimentaria y agua, energía y salud ambiental/ecosistémica –también incluidos– son temas amplios, con retos específicos de cada sector en los cuales las conceptualizaciones pueden extenderse más allá del alcance del enfoque de Una Salud. En la interfaz entre Una Salud y los temas mencionados, múltiples sectores comparten responsabilidad y su acción es de gran relevancia con la finalidad de proteger la salud y hacer frente a los desafíos sanitarios.

Cuadro: Principios que rigen el concepto de Una Salud:

Tomado de Adisasmito *et al.* 2022. [8]

1. Equidad entre sectores y disciplinas;
2. Paridad sociopolítica y multicultural (todas las personas son iguales y merecen igualdad de derechos y oportunidades) e inclusión y compromiso de las comunidades y voces marginadas;
3. Equilibrio socio-ecológico en busca de un equilibrio armonioso en la interacción entre humanos–animal–medio ambiente, reconociendo la importancia de la biodiversidad, del acceso a espacio y recursos naturales, y el valor intrínseco de cada ser vivo dentro del ecosistema;
4. Administración y responsabilidad de los seres humanos para cambiar su comportamiento y adoptar soluciones que reconozcan la importancia del bienestar animal y la integridad de todo el ecosistema, asegurando el bienestar de las poblaciones actuales y futuras generaciones; y
5. Transdisciplinariedad y colaboración multisectorial, incluyendo todas las disciplinas, formas de conocimiento modernas y tradicionales y amplia representatividad en la variedad de las perspectivas.

Finalmente, el enfoque de Una Salud, además de estar centrado en enfermedades zoonóticas o resistencia a los antimicrobianos, quiere abordar el amplio espectro que va desde la prevención, mejora y promoción de la salud, hasta el diagnóstico y detección, preparación, respuesta y recuperación de las crisis asociadas. El enfoque debería ser aplicable a nivel comunitario, subnacional, nacional, regional y mundial. Se fundamenta en gobernanza compartida y eficaz, comunicación, colaboración y coordinación a fin de comprender los cobeneficios, riesgos, compensaciones y oportunidades que permitan lograr implementar soluciones equitativas y holísticas.

Es por ello que el liderazgo y compromiso político, incluida la priorización y asignación de recursos distribuidos equitativamente, son esenciales para la implementación exitosa de la visión integrada de Una Salud. Sin embargo, no podemos soslayar la importancia de la voluntad política, los cambios políticos y las complejidades legales, éticas, financieras, de capacidad y sociales a las cuales se enfrentará el desarrollo e implementación de un enfoque unificado de este concepto de Una Salud.

El compromiso de ponerlo en marcha exitosamente por parte de actores políticos, sectoriales, organizacionales, y las sociedades individuales necesitarán abordar los derechos humanos y de los animales y la salud del ecosistema, incluidos retos como la pérdida de biodiversidad, aire y energía limpios, impacto del cambio climático, seguridad alimentaria y del agua, y desigualdades sociales. Mejorar la salud de todos, incorporar la protección social y ambiental y apoyar el desarrollo económico sostenible y la resiliencia son objetivos claros

de un enfoque integrado y unificador con una visión holística en la cual la salud global (incluidos los ecosistemas), están íntimamente relacionados y son interdependientes.

Este no es un concepto nuevo. Por ejemplo, Alejandro de Humboldt [10], al recorrer los caminos de América y el mundo, comprendió y se hizo eco de la imperiosa necesidad de dialogar con la naturaleza, visualizando un lenguaje de interrelaciones constantes [11], situaciones naturales en las cuales las sociedades, –incluyendo la humana–, se superponen y son compensadas y combinadas de forma –moral– armónica y armoniosa, donde el todo es mucho más que la suma de cada uno de los mecanismos involucrados, donde los vocablos probidad y utilidad son fundamentales, donde lo importante es el proceso integral. Soslayadamente, los orígenes, entonces, del concepto de Una Salud, están imbricados con esta conceptualización del mundo.

El enfoque moviliza sectores, disciplinas y comunidades a diferentes niveles para trabajar juntos en el fomento del bienestar común, abordando además las urgentes acciones requeridas en cuanto al cambio climático, al desarrollo sostenible, y enfrentando las amenazas a la salud y los ecosistemas y la necesidad colectiva de alimentos, agua, energía y aire saludables.

La salud y su preservación está asociada a tener equipos adecuados, fundamentales, por ejemplo, para diagnósticos. Adicionalmente, es primordial entender y preservar el balance que existe entre ecología, urbanismo, civilidad y salud de las personas, a fin de garantizar el éxito del abordaje. Finalmente, la vigilancia forma parte esencial del enfoque. Las epidemias y pandemias pueden prevenirse al potenciar la capacidad de investigación en infecciones emergentes y la vigilancia de enfermedades de este tipo en países de ingresos medios. No parece haber excusa para el fracaso si se toman las decisiones adecuadas.

Sin embargo, hay puntos de vista que difieren en los expertos. Piensan que el concepto de Una Salud debería fundamentarse en planes que fomenten «detectar y contener las emergencias de amenazas zoonóticas» [12]. Es decir, tomar acciones después de que los humanos se enfermen. Esta visión se fundamenta en la seguridad sanitaria centrada en la administración de vacunas, productos farmacéuticos, y pruebas diagnósticas, sin mencionar la prevención –y la educación– como elementos básicos del proceso. Este abordaje supone financiar actividades posteriores a la ocurrencia de los eventos y no para su prevención e insiste en la necesidad de invertir en tecnología de diagnóstico y tratamiento y vacunación después que surgen las enfermedades.

Pero, y a menudo, hay un pero, en la literatura abundan trabajos que demuestran que el contagio de virus de animales hacia los humanos es la

principal fuente de riesgo de pandemia [12]. Este es el caso de COVID-19. Las evidencias sustentan el hecho de que su origen proviene de un evento zoonótico. No considerar la minimización y la prevención como elementos cardinales del proceso, pareciera entonces estar asociada a un dejo de ingenuidad. La pandemia actual nos deja como aprendizaje fundamental que la tecnología no puede salvarnos si la gobernanza no funciona, una vez que una epidemia se apodera de la población humana. Parece entonces primordial prevenir, evaluando, por ejemplo, la velocidad de aparición de nuevos virus zoonóticos (o previamente desconocidos) durante el último siglo.

La distinción entre prevención primaria y acciones tomadas después de ocurrir la emergencia no es semántica. La primera crea una amplia variedad de beneficios, la segunda ataca una sola enfermedad. Lo más obvio, una vacuna puede ser efectiva en la reducción de la prevalencia de una única, actualmente en circulación, enfermedad infecciosa, pero raramente puede prevenir la aparición de nuevos patógenos.

Por ello, el enfoque Una Salud es y debe ser global. ¿Por qué?, se preguntarán algunos. Desde mi óptica: porque incluye a mucha gente «desatendida», independientemente del lugar donde viva; porque es necesario aumentar la concientización del público en general a este tema tan crucial; porque las zoonosis están siempre allí y es importante conocer su terminología y entender el salto entre especies y cómo, las restricciones de viaje, vigilancia, emigración de las ciudades, etc., son medidas paliativas que no necesariamente evitarán la transmisibilidad masiva de los virus; porque prevenir la deforestación evita las emisiones de carbono, conserva los suministros de agua, protege los derechos de los ciudadanos, conserva la biodiversidad y minimiza la aparición de nuevos patógenos y reaparición de otros bien conocidos. Y principalmente porque no es suficiente la atención médica para solventar la inmensa situación de riesgo global en relación con la salud de los habitantes de la Tierra. De hecho, es necesario establecer un balance entre medidas médicas y no médicas para afrontar de forma adecuada este inmenso reto que nos ocupa. Menciono solo unas pocas: convencer a la gente de la importancia de usar zapatos, de utilizar la toilette, de lavarse las manos, como medidas sencillas que promueven la salud, de convencer a los gobiernos de la importancia de darle recursos a la investigación en estas áreas del saber, de cómo una logística de comunicación acertada llega a los pobladores para informarlos, por ejemplo, de cómo implementar las medidas necesarias para un mejor desempeño agrícola. En **MiradorSalud**, en relación con la industria de alimentos, se discutieron vías posibles en este sentido en la filosofía de los consumidores el concepto de «Una Salud» [13].

Vemos entonces cómo estamos frente a un reto enorme para el cual es fundamental establecer y restablecer canales de comunicación adecuados que pongan de relieve la siempre presente disponibilidad de la academia, de la ciencia aplicada y las experiencias previas para lograr la implementación de las medidas aquí mencionadas.

¿Por qué?, porque el lugar en el que viven las personas influye directamente en su bienestar físico. Incluso dentro de un mismo país, residentes de diferentes ciudades pueden tener, en promedio, una mejor o peor salud, en parte debido a las políticas públicas adoptadas por sus gobiernos regionales y municipales. Y por ello, nuestra pregunta es ¿Qué pueden hacer los gobiernos locales para insertarse en el concepto de Una Salud implementado medidas útiles para todos? El Banco Interamericano de Desarrollo (BID) [14] analiza este tema en profundidad para el caso de América Latina [15] y concluye que existen políticas públicas al alcance de los gobiernos locales que pueden tener efectos importantes sobre la salud de sus ciudadanos. Los invito a leer el documento para apreciar la profundidad del mismo, y la idoneidad de que los gobiernos locales tomen la batuta en este tema, en áreas sensibles, como son saneamiento y agua potable, e inversiones en transporte público [16]. El contraargumento siempre tendrá sus razones en el hecho de que la ampliación del suministro de agua potable, saneamiento y transporte público implica proyectos grandes, costosos y de varios años de duración, para los cuales los gobiernos locales tienen que sortear numerosas limitaciones presupuestarias y legales. Sin embargo, quedan opciones de políticas públicas a aplicar para marcar una diferencia –positiva– en el fomento de mejores resultados en materia de salud entre sus ciudadanos. Además, el hecho de que la pandemia de COVID-19 haya colocado a la salud pública a la cabeza de la lista de prioridades políticas aumenta las oportunidades para buscar apoyo y lograr avances significativos y duraderos.

Aunque la mayor parte del dinero se ha empleado para medidas a implementar luego de la aparición de los virus, los impactos sanitarios, sociales y económicos de COVID-19, nos obligan a considerar la prevención de una pandemia similar en el futuro. Las medidas, que incluyen pruebas diagnósticas, tratamientos y vacunas, exigen un costo sanitario y económico inmenso, en el caso de COVID-19 mayor que para cualquier otro patógeno en la historia reciente. Es decir, que no podemos depender únicamente de las estrategias posteriores al hecho crucial, el salto de especie y la propagación del virus. Las acciones de prevención primaria de pandemias son notablemente más rentables en comparación con el daño económico directo que causan las zoonosis virales emergentes.

Recordamos aquí un párrafo de un artículo reciente nuestro [17]: Según la agencia de ayuda global, el Comité Internacional de Rescate (IRC, <https://www.rescue.org/>) [18] ha habido una falla sistemática global por parte de los estados para proteger a sus ciudadanos y defender el derecho internacional...

No podemos olvidar además que, acorde con los objetivos de desarrollo sostenible, es imperativo «No dejar atrás la salud de nadie: invertir en sistemas de salud para todos». Antes de la pandemia de COVID-19, lograr este objetivo era una prioridad principal en la salud mundial, sustentado en el Objetivo de Desarrollo Sostenible #3: garantizar la salud y el bienestar para todos. No obstante, a medida que los países se enfocaban en la pandemia, la comunidad mundial de la salud perdió el empuje de seguir trabajando por este objetivo [19]. Es por ello que el concepto de Una Salud y su significado para la salud global constituyen una prioridad a nivel mundial que todos debemos asumir.

Referencias

- [1] Tercera edición del Foro de París sobre la Paz: levantemos un mundo mejor tras la pandemia <https://www.diplomatie.gouv.fr/es/politica-externior/sociedad-civil-y-voluntariado/ eventos/tercer-foro-de-paris-sobre-la-paz/article/tercera-edicion-del-foro-de-paris-sobre-la-paz-levantemos-un-mundo-mejor-tras> [Revisado el 25 de octubre de 2022].
- [2] One Health High-Level Expert Panel (OHHLEP). <https://www.who.int/groups/one-health-high-level-expert-panel/members> [Revisado el 25 de octubre de 2022].
- [3] Organización de las Naciones Unidas para la alimentación y la agricultura. <https://www.fao.org/home/es> [Revisado el 25 de octubre de 2022].
- [4] Organización Mundial de la Salud Animal. <https://www.woah.org/es/inicio/> [Revisado el 25 de octubre de 2022].
- [5] Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente <https://www.un.org/ruleoflaw/es/un-and-the-rule-of-law/united-nations-environment-programme/> [Revisado el 25 de octubre de 2022].
- [6] Eco Health Alliance. <https://www.ecohealthalliance.org/> [Revisado el 25 de octubre de 2022].
- [7] Salud Planetaria. <https://www.isglobal.org/salud-planetaria> [Revisado el 25 de octubre de 2022].
- [8] Adisasmitho, W.B., Almuhaire, S., Behraves, C.B., Bilivogui, P., Bukachi, S.A., Casas, N., Cediell Becerra, N., Charron, D.F., Chaudhary, A., Ciacci Zanella, J.R., Cunningham, A.A., Dar, O., Debnath, N., Dungu, B., Farag, E., Gao, G.F., Hayman, D.T.S., Khaitsa, M., Koopmans, M.P.G., Machalaba, C., Mackenzie, J.S., Markotter, W., Mettenleiter, T.C., Morand, S., Smolenskiy, V., Zhou, L. One Health High-Level Expert Panel (OHHLEP). One Health: A new definition for a sustainable and healthy future. *PLoS Pathog* 8(6), e1010537. doi: 10.1371/journal.ppat.1010537. PMID: 35737670; PMCID: PMC9223325. <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1010537> (2022).
- [9] One Health Commission. https://www.onehealthcommission.org/en/resources__services/one_health_strategic_action_plans/. [Revisado el 25 de octubre de 2022].

-
- [10] Alexander von Humboldt. https://es.wikipedia.org/wiki/Alexander_von_Humboldt. [Revisado el 25 de octubre de 2022].
- [11] Fundación Cosmos <https://fundacioncosmos.cl/noticias/dialogo-de-conexion-con-la-naturaleza-humboldt-cosmos/> [Revisado el 25 de octubre de 2022].
- [12] Bernstein, A.S., Ando, A.W., Loch-Temzelides, T., Vale, M.M., Li, B.V., Li, H., Busch, J., Chapman, C.A., Kinnaird, M., Nowak, K., Castro, M.C., Zambrana-Torrel, C., Ahumada, J.A., Xiao, L., Roehrdanz, P., Kaufman, L., Hannah, L., Daszak, P., Pimm, S.L., Dobson, A.P. The costs and benefits of primary prevention of zoonotic pandemics. *Sci Adv* **8**(5), eabl4183. doi: 10.1126/sciadv.abl4183. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35119921; PMCID: PMC8816336. <https://www.science.org/doi/full/10.1126/sciadv.abl4183> (2022).
- [13] Tapia, M. La industria de Alimentos y Tendencias globales <https://miradorsalud.com/la-industria-de-alimentos-y-tendencias-globales-como-incorporar-en-la-filosofia-de-los-consumidores-el-concepto-de-una-sola-salud/>. *MiradorSalud* 12 de julio de 2022.
- [14] Banco Interamericano de Desarrollo <https://www.iadb.org/en> [Revisado el 25 de octubre de 2022].
- [15] Cities and Public Health in Latin America <https://publications.iadb.org/en/cities-and-public-health-latin-america>. [Revisado el 25 de octubre de 2022].
- [16] ¿Qué pueden hacer los gobiernos de las ciudades en América Latina para mejorar la salud pública? <https://blogs.iadb.org/ideas-que-cuentan/es/que-pueden-hacer-los-gobiernos-de-las-ciudades-en-america-latina-para-mejorar-la-salud-publica/>. [Revisado el 25 de octubre de 2022].
- [17] Ponte-Sucre, A. Se acabó la pandemia que viene ahora <https://miradorsalud.com/se-acabola-pandemia-que-viene-ahora-y-nuestras-generaciones-futuras/> *MiradorSalud* 5 de abril de 2022.
- [18] International Rescue Committee. <https://www.rescue.org/>. [Revisado el 25 de octubre de 2022].
- [19] The Lancet. Measuring the future of humanity for health. *Lancet* **400**(10347), 137. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01326-5. PMID: 35843229. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02875-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02875-0/fulltext). (2022).



Artículo N° 14: [MiradorSalud](#), 07 de septiembre, 2021

Cada día nos preguntamos con sorpresa, ¿cómo ha podido suceder?, ¿por qué estamos en el medio de una pandemia? Y a medida que transcurren días, semanas, meses y ahora años, ese asombro no cede, incluso frente a evidencias contundentes de que este no es un evento inesperado. Muchos años tiene la comunidad científica especializada anunciando la inminente llegada de enfermedades virales con características de pandemia debido al deterioro ambiental y la instauración de condiciones que favorecen la emergencia de patógenos que infectan a humanos debido, por ejemplo, al salto de especie. Como para casi todas las enfermedades emergentes y novedosas, actuamos cuando las tenemos frente a nosotros; es decir, respondemos de forma reactiva a las mismas, en muchos casos demasiado tarde.

La ruptura del equilibrio ambiental debido a deforestación, caza y consumo de animales silvestres, explotación minera, y muchos otros ejemplos, se traduce en un desbordamiento de situaciones difíciles de controlar que dan como resultado un aumento de la probabilidad de que se establezca una epidemia, o una pandemia, especialmente en un mundo con cada vez una densidad mayor de población –con gran movilidad–, y en el cual solo tenemos conocimiento de máximo, un 1 % de los virus de animales silvestres [\[1,2\]](#).

Estas condiciones promueven infinidad de vías de contagio e indican que estamos frente a un reto mayúsculo. Cambiar el paradigma de actuación frente a las enfermedades emergentes es una gran urgencia a resolver; debemos prepararnos para las que vienen. Es una exigencia no solo desde el punto de vista de investigación en los laboratorios y en el campo, para realizar inventarios de los potenciales virus emergentes, sino para remediar las condiciones ambientales que favorecen la transmisión de patógenos a humanos, y para educar a esa inmensa masa de pobladores a nivel mundial en sus derechos y deberes hacia la naturaleza [3].

La adquisición de conocimiento no solo por parte de los investigadores, sino también de la sociedad, relativa a una enfermedad, especialmente una tan devastadora como la COVID-19, su prevención y su control, garantizaría la expansión de visiones reflexivas a cada individuo, ciudadano del mundo, transformándolo en un ser crítico y potenciando su participación responsable en la prevención y adherencia a los programas de control de las mismas.

Por ejemplo, durante esta pandemia la acumulación de datos y de evidencias en tiempo real sobre el virus –y la enfermedad que causa–, ha producido una superposición de capas de información que se han traducido en la reformulación de hipótesis, a veces con una frecuencia mayor que la que puede ser comprendida por la sociedad.

Más aún, el devenir de la pandemia ha llegado a los medios de información de la boca de los mismos científicos, quienes se han abocado a esos medios de comunicación para exponer y explicar lo que acontece, así como de otras fuentes que en muchas oportunidades crean gran confusión por decir lo menos.

De hecho, el notorio exceso de información dicotómica y la desinformación imposibilita el alcance de la deseada estabilidad emocional que se requiere para salir airoso, como sociedad o nación, de esta aterradora y nunca vista crisis de salud mundial que ha conducido a la casi total paralización del globo terráqueo. Algo inédito en los últimos siglos [4], y, aunque la ciencia, la educación y la información van de la mano en esta época de emergencia por la pandemia de la COVID-19, la ola de información que se difunde a través de internet concerniente a la pandemia ha generado la denominada *infodemia* y debemos aprender a combatirla con herramientas contundentes [5].

Sin embargo, una emergencia como la de la COVID-19 exige además momentos de reflexión de lo que significa esta pandemia para cada uno, preguntarse sobre sus profundos impactos sobre nuestras vidas y recapacitar sobre sus consecuencias para nuestro futuro. La pandemia sucedió, eso es un hecho real. Y nos llevó a un profundo distanciamiento físico y social [6].

Por ello, parece importante hablar de temas álgidos como los fallecimientos por COVID-19, que con el pasar de los meses se han convertido en un número más, que cada día revisamos con horror solapado e intentando desviar la mirada hacia otro lado. Son cifras, que se mencionan luego de los números de contagiados, hospitalizados, ingresados en las unidades de cuidado intensivo, recuperados y vacunados. Cada número escondiendo el terror y el sufrimiento de cada grupo y cada persona, pero especialmente el de aquellos que han fallecido solos, la soledad de ellos y de sus familias. Muertes que impactan de forma directa a muchos familiares cercanos (abuelos, padres, hermanos, parejas o hijos), personas que son parte de una crisis sanitaria, social y económica muy amplia, más que la atribuida directamente al coronavirus. Es allí donde el concepto «exceso de fallecimientos atribuidos al COVID-19» cobra una gran importancia, ya que su connotación de «duelo mundial» crea una ola de desafíos para la salud mental de la población. Se menciona que, por cada fallecido, aproximadamente unas 9 personas estarían afectadas indirectamente [7] y que «después de experimentar la muerte de una relación cercana, los individuos corren un riesgo elevado de sufrir una serie de factores de estrés negativos para el resto de su vida, y una salud más pobre». Esto sugiere que el tamaño del duelo es colosal. La muerte afecta siempre a los familiares directos. La muerte por coronavirus, suma además que puede ser «repentina e imprevista» comparada con aquella consecuencia de dolencias prolongadas. Las medidas de confinamiento impiden contar con apoyo familiar y social amplio y el ritual tras la muerte es restringido y austero. Esto se traduce en una epidemia silenciosa de dolor cuyas consecuencias no podemos aún evaluar completamente [7].

Seguidamente, quiero referirme a un tema que afecta a todos, nuestras habilidades sociales. Sentimos una inmensa ansiedad por volver a socializar. Hemos perdido ese «roce» y posiblemente el regreso a una vida en sociedad evidenciará nuestra ansiedad, impulsividad, torpeza e intolerancia, puesto que hemos perdido, de manera sutil, pero inexorable, nuestra facilidad y agilidad de maneajarnos en situaciones sociales... nos percatemos o no. Es una sensación extraña y es fundamental reconocerlo y minimizar sus efectos.

Esta pandemia ha demostrado que somos seres sociales, que el contacto físico diario con otras personas forma parte de nuestra fisiología. Aunque estar en la burbuja personal puede ser hasta cómodo, la soledad aflora y con ella tristeza, irritabilidad, enojo y letargo. La camaradería casual en todas nuestras actividades cotidianas, y a esa sonrisa que aflora en los diferentes ámbitos de la vida, es imposible subestimar su valor. Su ausencia conlleva, como mencioné en un artículo anterior [8] a la pérdida de sensación de pertenencia y seguridad

al ser parte de una comunidad y disminuye nuestra capacidad de responder apropiadamente a las sutilezas y complejidades inherentes a las situaciones sociales; nos transformamos en seres hipervigilantes e hipersensibles. Falta además saber cómo reaccionaremos en el largo plazo al salir de nuestro confinamiento y ampliemos nuestros círculos sociales. Es inevitable que la gente cambie con el tiempo y, sin duda, después de un evento significativo, como una pandemia, cambia cada vida de forma drástica y la hace desconfiar de lo que creía conocer. Los valores cambian. Las personalidades se alteran. No somos los mismos [9].

Sin embargo, me sumo a la esperanza. Las pandemias son eventos que a largo plazo obligan a la sociedad a trascender el paradigma donde están ancladas para imaginar un futuro diferente. Podríamos usar la pandemia de COVID-19 como un punto de inflexión, una puerta de entrada a ese futuro que queremos construir. De hecho, a pesar de las trágicas muertes, el sufrimiento y la tristeza causada por la COVID-19, si hacemos la lectura correcta, este episodio podría pasar a la historia como un acontecimiento que podría permitir el rescate de la humanidad [10].

Pocas veces en la historia de la humanidad se presentan oportunidades así. Es una opción vivir en la pandemia, llenos de temores y preocupaciones y añorando un pasado que definitivamente no debe volver; o podemos tomarla de la mano y dejarnos guiar por su sabiduría al recalcar la urgente necesidad de tomar este momento como punto de inflexión en nuestro comportamiento individual y social y orientarnos hacia un camino sostenible y equitativo [11].

La pandemia es solo uno más de los grandes problemas que nos aquejan; el hambre y la inseguridad alimentaria, las crisis políticas y económicas, los procesos de migración forzosa, los problemas de violencia sostenida, la reemergencia de enfermedades y la continua emergencia de novedosas dolencias podrían calificarse como pandemias silenciosas que agravan, aún más, la situación. También es cierto, que con esfuerzos concertados, con el conocimiento generado y con las tecnologías adecuadas podemos responder acertadamente a estos males. Están al alcance de la mano debido a la tenacidad y trabajo continuado de los investigadores, científicos y colegas. Parece mandatorio que como sociedad estemos a la altura del desafío de evitar la próxima y posiblemente inminente crisis mundial [11].

Está claro que la llegada del coronavirus ha conformado un torbellino de sensaciones individuales y colectivas que se han traducido en cambios en nuestra forma de pensar, nuestros sueños y nuestra imaginación y consecuentemente en nuestras posibilidades y acciones. Es una profunda crisis que si queremos

puede convertirse en una oportunidad; escoger de qué lado queremos estar; siempre es mejor estar del lado positivo. La pandemia irremediamente nos pone a pensar en las amenazas adicionales que se ciernen sobre nosotros; la inequidad, las futuras pandemias, el cambio climático, entre otras, pero a diferencia de ocasiones anteriores, tenemos los medios para rescatar nuestras vidas y el futuro [\[10\]](#).

De hecho, como hemos mencionado anteriormente, la historia de la pandemia ha demostrado que la humanidad está lejos de ser indefensa. Las epidemias ya no son fuerzas incontrolables de la naturaleza. El trabajo de los científicos ha demostrado que son un desafío manejable. A las primeras de cambio, cuando surgió la alarma a finales de diciembre de 2019, pocos días después, a comienzos de enero de 2020, el virus estaba aislado y secuenciado su genoma. En pocas semanas se enunciaron medidas para disminuir la velocidad de transmisión y al cabo de un año se estaban produciendo varias vacunas eficaces. Nunca antes la ciencia y los científicos habían estado mejor preparados para afrontar este tipo de situaciones [\[8\]](#).

Por otra parte, la pandemia de COVID-19 ha destacado el papel crucial que desempeñan profesiones que con dedicación y entrega están prestas al mantenimiento de la civilización y la humanidad: personal de salud, enfermeras, trabajadores sanitarios, camioneros, cajeros, repartidores [\[11\]](#).

Tenemos la obligación de imaginarnos nuestro mundo desde posturas que permitan visualizar un espectro más amplio de posibilidades para un mundo posterior al COVID-19 [\[12\]](#). Las palabras clave desde donde comenzar parecen ser «evitable o prevenible», términos que definen escuetamente el problema. La salud, vivir, enfermarse, morir, no son solo expresiones de un destino evolutivo «natural»: son también resultados posibles de evaluar, prevenibles y previsibles, y en gran parte dependen de procesos de decisión de la sociedad. El «derecho humano» al disfrute de la salud es hoy en día una confluencia de tecnología y salud pública como ejes competentes en la implementación de este derecho, una responsabilidad de la sociedad. Sin ninguna duda, la mayoría de los problemas de salud-sanidad hoy en día no tienen que ver con la falta de conocimiento, sino con problemas de acceso a soluciones disponibles.

Cierro este artículo con una frase de un artículo anterior que sigue vigente [\[13\]](#): En cualquier caso, las decisiones que pueblos y gobiernos hagamos en las próximas semanas cambiarán la faz del mundo donde vivimos. Salud, economía, cultura, etc. Debemos buscar soluciones a corto plazo para paliar la crisis, y simultáneamente diseñar el mundo en el cual queremos seguir viviendo, la herencia de los niños de hoy, principales protagonistas del mundo del futuro.

Esta crisis nos da una oportunidad de oro en el marco de los denominados Objetivos de Sustentabilidad [14] de replantearnos cómo, como humanidad, queremos seguir.

Referencias

- [1] Wu, K.J. There are more viruses than stars in the universe. Why do only some infect us? <https://www.nationalgeographic.com/science/article/factors-allow-viruses-infect-humans-coronavirus> National Geographic 15 de abril de 2020.
- [2] Carroll, D., Daszak, P., Wolfe, N.D., Gao, G.F., Morel, C.M., Morzaria, S., Pablos-Méndez, A., Tomori, O., Mazet, J.A.K. The Global Virome Project. *Science* **359**(6378), 872-874. doi: 10.1126/science.aap7463. PMID: 29472471. (2018).
- [3] McKeever, A. El pánico visto por la ciencia <https://www.nationalgeographic.es/historia/2020/03/explicacion-cientifica-panico-causado-por-pandemia-coronavirus> National Geographic 18 de marzo de 2020.
- [4] Pérez Schael, I. Salud mental – Infodemia – Pandemia. <https://miradorsalud.com/salud-mental-infodemia-pandemia/> MiradorSalud 08 de septiembre de 2020.
- [5] Ponte-Sucre, A. La huella de la COVID-19 en la ciencia, la educación y la información. ¿Cómo evitar la otra epidemia, de la desinformación? https://acfiman.org/boletines_articulos/la-huella-de-la-covid-19-en-la-ciencia-la-educacion-y-la-informacion-como-evitar-la-otra-epidemia-de-la-desinformacion/ *Boletín de la Academia de Ciencias Físicas Matemáticas y Naturales*, LXXXI (2), 49-59 (2021).
- [6] Horton, R. Offline: Thinking the pandemic. *Lancet* **397**(10276), 780. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00514-6. PMID: 33640049 (2021).
- [7] Limón, R. Las consecuencias de la “higiénica” y “encubierta” muerte por COVID. <https://elpais.com/ciencia/2021-04-24/las-consecuencias-de-la-higienica-y-encubierta-muerte-por-covid.html>.
- [8] Ponte-Sucre, A. COVID-19: compromiso con la memoria, el futuro y los nuevos paradigmas. <https://prodavinci.com/covid-19-compromiso-con-la-memoria-el-futuro-y-los-nuevos-paradigmas/> Prodavinci 01 de agosto de 2020.
- [9] Hunter, P. The role of fear in modern societies: Our ancient fear response to new situations is not always helpful in a civilised society. *EMBO Rep* **22**(1), e52157. doi: 10.15252/embr.202052157. PMID: 33369852; PMCID: PMC7788451 (2021).
- [10] Goldin, I. La COVID-19 demuestra que el mundo caerá por un precipicio si no cambiamos. <https://www.hoy.es/sociedad/salud/covid19-demuestra-mundo-20210606135231-ntrc.html> (2021).
- [11] Ponte-Sucre, A. COVID-19, oportunidad para el compromiso, la solidaridad y la esperanza. <https://saber.ucv.ve/handle/10872/20682>.
- [12] Said Patel, M., Phillips, C.B. COVID-19 and the moral imagination. *Lancet* **397**(10275), 648-650. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00151-3. PMID: 33493435; PMCID: PMC9755542 (2021).
- [13] Ponte-Sucre, A. COVID-19, perplejidad, incertidumbre, acción... Objetivos de Sustentabilidad. *Revista de postgrado Facultad de Medicina* **10**(1), e278. doi: 10.37910/RDP.2021.10.1.e280 (2021).
- [14] Sachs, J.D. From the millennium development goals to sustainable development goals. *Lancet*. **379**(9832), 2206-11. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60685-0. PMID: 22682467 (2012).

COVID-19 y su reto intrínseco, perspectivas al 2023

15



Artículo N° 15: **MiradorSalud**, 11 de abril, 2023

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) decretó la pandemia de COVID-19 [1], después de haber informado en varias oportunidades y en forma alarmante que el virus detectado inicialmente en Wuhan, China, en diciembre de 2019 es el causante de las denominadas «neumonías de causa desconocida» [2]. Los incrementos exponenciales a lo largo y ancho del planeta durante esos tres meses (enero-marzo 2020) caracterizaron el comienzo de la pandemia de COVID-19.

La incertidumbre ocupa los espacios de nuestros pensamientos. Reina la zozobra; hay que tomar decisiones que, junto a sus inevitables consecuencias, generan temor a equivocarnos en la estrategia.

Estamos perplejos, la experiencia –plena de inseguridad– impide una respuesta rápida y fluida frente a la llegada del SARS-CoV-2. Un virus, una «cosa», ¿está vivo?, ¿está muerto? No puede reproducirse solo; entra en nuestras células, secuestra su maquinaria y se replica, trastocando nuestro mundo, ese que desde hace 100 años dábamos por sentado [3] desde que la humanidad superó la gripe española.

Esta mezcla de sensaciones se repetía en cada vida, en cada historia de supervivencia. Hoy, en abril de 2023, volvemos la mirada y observamos nuestra incertidumbre de entonces, los aciertos alcanzados, los errores cometidos. Hemos sobrevivido y luchamos por superar este enorme reto. A tres años del evento entendemos que hemos aprendido mucho sobre el SARS-CoV-2, vacunas, fármacos, conducta social en circunstancias complejas, pureza del aire... tantas cosas!. Siempre con la pregunta de cuál(es) es(son) la(s) estrategia(s) adecuada(s) para combatir y prevenir la pandemia, sin sacrificar la economía mundial y preservando la vida de la mayor cantidad de personas. Hemos comprendido que las amenazas del coronavirus son contundentes y llegaron para quedarse. Una de las mayores urgencias ha sido retomar nuestra vida diaria, volver a nuestra cotidianidad, la de antes de la pandemia. [3].

Actualmente, la matriz de opinión mundial esgrime que... la epidemia está «bajo control», ha llegado a su fin. Se dice que el número de casos, de enfermos graves y de fallecidos, ha disminuido, que la economía se ha retomado de forma medianamente adecuada. Los académicos estamos convencidos de que estas premisas no son necesariamente ciertas.

Al revisar la información disponible detectamos elementos contundentes que nos muestran la realidad de forma descarnada: la variabilidad del virus, los procesos inmunes y el comportamiento humano imponen un dinamismo a la pandemia que puede cambiarla en segundos [4]. Por ejemplo, la velocidad de cambio genético del virus, intrínsecamente relacionada con su capacidad de mutar, no ha sido lineal durante estos años. Su variabilidad ha asumido una velocidad *in crescendo*, exponencial. Los cambios mutagénicos evidenciados en el virus han sido cada vez más rápidos. Un ejemplo, desde noviembre de 2021, ómicron ha acumulado mutaciones; así la variante inicial BA.1 ha derivado hacia varios de sus linajes (BA.2, BA.2.12.1, BA.5, BQ.1.1) durante más de 12 meses [4]. Estos cambios genéticos en el virus impactan contundentemente su relación con el hospedero y suelen traducirse en mayor dificultad del sistema inmune del humano para reconocerlo como «extraño», frente al cual hay que «defenderse»; además, disminuye la eficiencia de la respuesta inmune lograda por una infección previa o por las vacunas. Por ello, hay personas que pueden resultar infectadas con diferentes variantes, como ocurrió a comienzos de 2022 con las variantes delta y ómicron.

La probabilidad de mutar del virus aumenta en momentos de alta transmisión de la enfermedad, como ha ocurrido en 2022 (unos 83 millones de infectados acumulados en 2020 vs. 370 millones de casos en 2022) [4]. Además, los cambios genéticos, en el caso del SARS-CoV-2, han sucedido en áreas que codifican para funciones como reconocimiento del virus, letalidad, o

su capacidad de propiciar la formación de coágulos, afectar el funcionamiento del sistema nervioso, y otros. La supervivencia del más fuerte (Ley de Darwin) y el azar promueven los cambios; los que son casuales son difíciles de predecir y pueden resultar ventajosos o desventajosos. Existe la falsa idea de que hay menos casos de COVID que antes, los datos dicen lo contrario. Más aún, existe una correlación directa entre variabilidad genética y número de casos; luego, disminuir la variabilidad del virus implica controlar la transmisión [4].

Por su parte, el sistema inmunitario de la población, construido progresivamente a lo largo de estos 3 años (híbrido por estar influido por las infecciones, las vacunas, los refuerzos y sus combinaciones) [5] se ha hecho robusto y capaz de enfrentar a este torbellino causado por el SARS-CoV-2, ayudado por los mecanismos inmunes generados por las vacunas fundamentadas en la variante originaria. La capacidad del virus de cambiar parece ser mucho más rápida que la nuestra de producir vacunas [4] *Prêt-à-porter* a ellas. Si las variantes recientes acumulan diferencias respecto al coronavirus original, que amortiguan el funcionamiento óptimo de nuestro sistema inmune, y de las vacunas actuales, corremos el riesgo de regresar a lo vivido a comienzos de 2020, con las implicaciones que eso representa [1]. Si la inmunidad generada por la infección o por la vacuna fuera definitiva y nos infectáramos una sola vez, probablemente ya habría culminado la epidemia o al menos estaría en fase final; pero la cantidad de anticuerpos protectores disminuye progresivamente posterior a los 6 meses de haberse vacunado o infectado [6]. Al no existir entonces una inmunidad definitiva, es inalcanzable la inmunidad de rebaño, considerada inicialmente como el puente de salida de la epidemia. Aunado a esto persisten grupos poblacionales susceptibles a la enfermedad, ya sea por falta de vacunación o de infección, que constituyen terreno fértil para mantener la replicación viral.

Finalmente, se reitera que «estamos llegando a una endemia». Teóricamente, es posible, pero improbable debido al costo que implica para los sistemas de salud mantener los casos en los mínimos alcanzados durante los valles de las oscilaciones de la pandemia [4]. La conclusión es que el fin de la pandemia parece estar lejos y su control definitivo es aún más difícil de vislumbrar. La protección ofrecida por las vacunas –desde 2021– ha constituido un punto de inflexión en la tasa de mortalidad. Y a la pregunta de «si debo seguirme vacunando», la respuesta, es sí, especialmente si Ud. tiene a su disposición alguna que incorpore a la variante ómicron; más aún, como se ha dicho en **MiradorSalud** y a la luz de la relevancia del declive de la inmunidad inducida por las vacunas de ARNm en el tiempo, de la mayor magnitud de la inmunidad heteróloga o híbrida, del incremento de la inmunidad con la tercera dosis de refuerzo y de

la conveniencia de prolongar el intervalo de inmunización entre la primera y segunda dosis en el esquema principal de vacunación anti-COVID-19, se debe continuar con la inmunización acorde a los hechos señalados [5].

Dadas las vicisitudes venezolanas, si Ud. no tiene posibilidad de vacunarse fuera del país, la recomendación, por el momento, sería llevar a cuatro sus dosis de vacunas con las disponibles y esperar datos de otros países que avalen el uso de nuevos esquemas complementarios de las vacunas ya utilizadas. Esto a pesar de que subsisten dudas que solo el tiempo y el esfuerzo mancomunado de investigadores y sociedad podrá despejar con estudios que orienten hacia cuál es la mejor opción. Lamentablemente, y a pesar de la importancia de los refuerzos como herramienta útil para salir del nudo gordiano en el que nos encontramos, cada vez menos personas asisten a vacunarse con las consecuencias que esto acarrea de cada vez menor uso masivo de nuevos esquemas [4].

Llegamos a un tema ineludible, al observar a la sociedad y a quienes están comprometidos con las políticas públicas. Nos percatamos de que estamos cada vez más lejos de implementar cambios para controlar la transmisión, fundamental para mantener a raya al SARS-CoV-2 y pasar a una situación de mínima epidemia. Tres elementos ilustran esto: el uso de la mascarilla, el control de las reuniones masivas, y uno del cual aún se habla poco, la mejora de la calidad del aire en espacios cerrados. Sumemos a esto la urgencia de vacunación masiva y la escasez de medicamentos patentados, por ejemplo, contra el flagelo que representa la COVID prolongada y tendremos una visión holística de lo complejo del tema que nos ocupa.

Bajo el argumento de que «la epidemia está ‘bajo control’ [4] o ha llegado a su fin», algunos países (muchos) han flexibilizado las normativas de conducta social que buscan disminuir la transmisión del virus, incluyendo la obligatoriedad del uso de la mascarilla. Los fundamentos para establecer estas medidas no necesariamente provienen de datos científicos ni están basados en argumentos epidemiológicos. La duración de las mismas, tampoco.

Por ejemplo, en un escenario de final de pandemia, parecería difícil convocar a la población a nuevos esquemas de vacunación y alcanzar tasas de 85 % o más (necesarias para que esta herramienta se convierta en estrategia de control de transmisión), a pesar de que, repetimos, la vacunación ha sido el punto de inflexión que ha permitido evidenciar cambios en la mortalidad desde el 2021 y salvar hasta 20 millones de personas [1].

Los países más exitosos en el control de la epidemia han sido los del subcontinente asiático y la zona Australia-Asia: Nueva Zelanda, Australia, Singapur, Hong Kong. Los países exitosos tuvieron desde el comienzo una

política gubernamental de «cero tolerancia» [4] a la transmisión: gran número de pruebas diagnósticas y acceso irrestricto a ellas, vigilancia epidemiológica cercana, uso de tecnología para seguimiento de casos y uso extendido de medidas de protección (mascarillas); posteriormente, al aparecer, una vacunación de la población de alta proporción, y seguidamente, medidas para mejorar la calidad del aire en espacios cerrados. Otro elemento significativo ha sido que en la zona oriental del mundo la historia de epidemias respiratorias ha sido importante para propiciar una cultura de prevención contra pandemias respiratorias y uso ordenado de medidas. Un argumento final que no podemos soslayar es el cultural. Un ejemplo de ello nos remonta a los japoneses que llevan años usando mascarillas contra la contaminación del aire. Esto es algo que sería complejo de implementar en países tropicales, como Venezuela.

Por su parte, el mundo occidental se planteó una falsa dicotomía entre el control de la epidemia y mantener la economía andando. A tres años de la pandemia, los resultados desde la perspectiva inflacionaria, el impacto sobre el producto interno bruto y la masa laboral, controlar la transmisión, ha afectado menos lesivamente a los países más previsivos. De hecho, los países con retiro temprano de medidas de control de transmisión hoy tienen mayor inflación y más inestabilidad económica [7].

Hay un tema poco discutido que quiero enfatizar, la calidad del aire que respiramos. A principios de 2020, al declarar el estado de pandemia, los funcionarios de salud no prestaron mucha atención a los riesgos del aire en los espacios interiores. Inicialmente, la OMS descartó el papel de la transmisión aérea y se centró –incorrectamente– en la transmisión a través de superficies contaminadas. Posteriormente, las autoridades de salud pública comenzaron a recomendar, vagamente, una mejor ventilación para prevenir infecciones: «abrir las ventanas para que circulara una mayor cantidad de aire exterior», sin cifras específicas. En junio de 2020, Joseph Allen [8], de la Escuela Chan de Salud Pública en Boston, Massachusetts, comenzó a hablar acerca de este álgido tema. La recomendación para las escuelas era «que debería circular el aire en las aulas con 4-6 cambios por hora» [9] para reemplazar el volumen de aire de la habitación (10 a 14 litros por segundo por persona). Las escuelas lograban mucho menos [10]. Las directrices de la OMS en marzo de 2021: tasa de ventilación de 10 litros/seg/persona fuera de los entornos de atención médica.

La pandemia era una oportunidad de oro para evaluar la correlación entre tasas de ventilación y brotes virales; los funcionarios de salud rara vez consideraron la ventilación al investigar brotes importantes de COVID-19. La transmisión aérea no estaba en el radar, ni de las personas, ni de los gobiernos.

En cambio, los investigadores siguieron en su cruzada [11]: Datos recolectados en la región de *Le Marche*, Italia [12] mostraron que el riesgo de infección se redujo en un 74 % en aulas con ventilación mecánica; en otro estudio la exposición a aerosoles se redujo en un 64 % en una sala de conferencias en EE. UU. equipada con purificadores de aire con filtros de absorción de partículas de alta eficiencia (HEPA) [13]; finalmente en la Universidad Católica de Lovaina, Bélgica [14] describieron que la ventilación, combinada con la purificación del aire redujo las concentraciones de aerosol exhalado a 5-10 %. Todo esto sugiere que los filtros de aire son una tecnología subestimada a ser implementada en edificios sin ventilación mecánica.

En noviembre 2022, la Comisión Lancet COVID-19 [15] enfocada al área de «Trabajo Seguro, Escuela Segura y Viajes Seguros» publicó pautas concretas relativas a las tasas de suministro de aire limpio: uso de ventilación, filtración de aire u otros medios, para reducir las infecciones transmitidas por el aire. Más de 6 cambios de aire por h (14 litros por segundo/persona) aseguran la calidad del aire. Casi ningún país cuenta con legislaciones al respecto, pero las organizaciones profesionales vinculadas al tema están comenzando a actuar. Una de ellas, (ASHRAE) [16]. El objetivo, que se adopten metas idóneas en los códigos de construcción de nuevos edificios. El mayor escollo son los gastos en energía necesarios para lograr las metas. Estos pueden entorpecer estos objetivos en zonas cálidas de los Estados Unidos y es posible que no se consideren en países de desarrollo energético precario, como muchos de América Latina, incluyendo a Venezuela. ASHRAE busca imponer estándares estrictos en la construcción de edificios, y movilizar a quienes regentan edificios más antiguos sobre el estándar de oro para la calidad del aire interior.

Pasemos a otros temas. Hablemos un poquito de patología y principalmente de farmacología, hilo común que atraviesa la mayoría de los artículos reseñados en este volumen, en el cual narramos cómo ha evolucionado la situación terapéutica en contra de la COVID-19 y las vicisitudes que involucra no solo el desarrollo de los fármacos sino su distribución equitativa, y la importancia del rol (con sus aciertos y desaciertos) que la ciencia ha tenido en este desarrollo de los fármacos.

Las personas infectadas con COVID tienen mayor riesgo de sufrir otras enfermedades distintas a COVID, algunas de ellas infecciosas [4]. Por ejemplo, enfermedades por hongos, hepatitis grave en niños, infecciones por estreptococos, infecciones respiratorias en niños por virus sincitial respiratorio; y otras no infecciosas, como aumento de riesgo de diabetes, enfermedad tromboembólica, enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar crónica,

enfermedad neurológica, entre otras. Este pos-COVID se cataloga como complicaciones del mediano plazo (de 6 meses a 1 año). Desconocemos si podría existir un impacto a largo plazo (5 a 10 años). Adicionalmente, tenemos lo que se ha denominado COVID prolongado (*Long-COVID*). Aproximadamente un 30 % de las personas infectadas, inicialmente asintomáticas, reportan a los 6 meses algún síntoma que afecta la calidad de vida y es atribuible a COVID prolongado, hecho que constituye una razón de peso para no infectarnos.

En la página del CDC se encuentra un resumen de las pautas terapéuticas a seguir en la actualidad [17]. Sin embargo, hay un tema terapéutico que se ha abordado escasamente, el relativo al COVID prolongado. Hasta ahora, la única forma de prevenirlo ha sido no contraer COVID, especialmente debido a lo complejo del síndrome y la cantidad de órganos potencialmente involucrados. Ese parece que sigue siendo el caso. Recientemente, ha surgido algo de esperanza a partir de un ensayo aleatorizado y controlado con placebo, en el cual la metformina ha arrojado resultados prometedores, al constituirse en el primer fármaco que ha demostrado que ayuda a prevenir COVID prolongado [18]. Más de mil personas con COVID leve a moderado fueron asignadas aleatoriamente a 2 semanas de metformina con un protocolo específico o placebo. Los resultados sugieren una reducción de un 42 % de casos con COVID prolongado. Los participantes en el ensayo fueron representativos de individuos con mayor riesgo de manifestar este síndrome: pacientes ambulatorios de alrededor de 45 años, 56 % mujeres. Los resultados sugieren que se necesita un ensayo más grande para establecer efectos diferenciales entre los diferentes grupos, pero los hallazgos refuerzan el concepto de que el mayor riesgo para contraer COVID prolongado es no estar vacunado. Aunque se desconoce el mecanismo de acción ejercido por la metformina, posiblemente está relacionado con su impacto en la reducción de los niveles de estrés oxidativo e inflamación, o la supresión de la replicación viral, como se ha demostrado en los modelos de laboratorio e *in vivo*.

Finalmente, nos referiremos a las poblaciones vulnerables, aquellas que por tener otras enfermedades que los ponen en riesgo, por usar medicamentos que alteran su capacidad inmune o porque al estar en extremos de la vida, en los mayores inmuno-senectud y en los menores inmuno-inmadurez, su capacidad inmune constituye un mayor riesgo de sufrir enfermedad grave.

Además, tenemos aquellas que viven en contextos con disparidades de salud e inequidades sociales que deben ser atendidas con prontitud para salir de este reto que nos envuelve, en este siglo XXI tan controversial y contradictorio.

Esto indica que debemos atender la situación como algo más global que aquella referida estrictamente a esta pandemia, porque solo si las inequidades estructurales de la sociedad disminuyen, las comunidades serán capaces de protegerse de epidemias futuras y la salud de la población logrará las mejoras deseables [19].

En este contexto, siempre traigo a colación a los niños [20] que, adicional a lo mencionado, están afectados en su capacidad de socializar por la situación mundial que se vive, y las medidas implementadas de mitigación que podrían causar más daño que beneficio.

En 2020, el Comité de Derechos de los Niños de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) declaró grave riesgo de los derechos de los infantes y dijo: «lo que es bueno para los niños es bueno para los países, y las inversiones realizadas en la salud de los niños benefician a las sociedades y los países a mediano y largo plazo». Un mundo centrado en los niños debería ser más sano, más limpio y más proclive hacia individuos y sociedades, y no hacia lo económico y las ganancias principalmente. Es nuestro deber colocar a los niños en el centro de nuestra atención en esta situación de pandemia [21].

Por otra parte, los líderes, los expertos, los viejos, los ciudadanos comunes, todos, debemos trabajar para lograr que los pobladores de nuestra tierra tengamos una vida mejor, ahora y de cara al futuro, lograr un mundo sustentable para los niños, y asegurar a las familias, las comunidades y los países, la dignidad, los recursos y el tiempo para crecer con sus hijos en un planeta sano [22]. Baum y Friel [23] plantearon recientemente la necesidad de una vacuna social y una biológica para resolver el reto de la COVID-19. Ellos escribieron, «Una vacuna social global permitirá una nueva forma de vida saludable, justa, de convivencia y sustentable, y frenará a las sociedades futuras de volver a un mundo que crece en las condiciones planteadas».

Menciono de nuevo, desde nuestro rincón como investigadores y académicos, una reflexión que sigue vigente a 3 años de comenzada la pandemia [3]. Estamos convencidos de la necesidad de ahondar en este desafío y traducir incertidumbre en acción, crear conocimiento y convencer a economistas, políticos y gobiernos de transformar el conocimiento en herramientas esenciales de prevención y control, en este caso contra la COVID-19; esto redundará en la consolidación de una población sana y productiva, preparada para afrontar el próximo reto. Nunca antes en la historia de la ciencia la traslación del conocimiento básico a una herramienta tecnológica a ser usada por la sociedad había sido tan veloz. Este hito es un ejemplo del compromiso que tenemos para transformar la incertidumbre en una acción proactiva en respuesta a la necesidad de volver a nuestra cotidianidad y preservar el mundo lo más sano posible.

Referencias

- [1] Pujol, F. Hitos y escollos a tres años de la pandemia de COVID-19. <https://lawebdelasalud.com/hitos-y-escollos-a-tres-anos-de-la-pandemia-de-covid-19>. [Revisado el 30 de marzo de 2023].
- [2] COVID-19: cronología de la actuación de la OMS. <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19> WHO 27 de Abril de 2020.
- [3] Ponte, A. COVID-19, evolución y perspectivas al 2021. <https://prodavinci.com/covid-19-evolucion-y-perspectiva-al-2021-sigue-el-reto/> *Prodavinci* 01 de enero de 2021.
- [4] Castro Mendez, J. Cerrar las brechas: el reto de controlar la pandemia en 2023. <https://prodavinci.com/cerrar-las-brechas-el-reto-de-controlar-la-pandemia-en-2023/> *Prodavinci* 06 de febrero de 2023.
- [5] Pérez Schael, I. COVID-19: ¿cambios en las pautas de inmunización? <https://miradorsalud.com/covid-19-cambios-en-las-pautas-de-inmunizacion/> *MiradorSalud* 14 de marzo de 2023.
- [6] Pérez Schael, I. Optimización de la cobertura mundial de la inmunización contra el SARS-CoV-19. <https://miradorsalud.com/optimizacion-de-la-cobertura-mundial-de-la-inmunizacion-contr-el-sars-cov-19/> *MiradorSalud* 05 de octubre de 2021.
- [7] Lewis, D. What scientists have learnt from COVID lockdowns. <https://www.nature.com/articles/d41586-022-02823-4>. (2022).
- [8] Allen J. <https://covid19commission.org/joseph-allen>. [Revisado el 30 de marzo de 2023].
- [9] Risk Reduction Strategies for Reopening Schools 2020. <https://schools.forhealth.org/risk-reduction-strategies-for-reopening-schools/>. [Revisado el 30 de marzo de 2023].
- [10] Mendell, M.J., Eliseeva, E.A., Davies, M.M., Spears, M., Lobscheid, A., Fisk, W.J., Apte, M.G. Association of classroom ventilation with reduced illness absence: a prospective study in California elementary schools. *Indoor Air* **23**(6), 515-28. doi: 10.1111/ina.12042. PMID: 23506393; PMCID: PMC7165692. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7165692/> (2013).
- [11] Lewis, D. Indoor air is full of flu and COVID viruses. Will countries clean it up? <https://www.nature.com/articles/d41586-023-00642-9> (2022).
- [12] Buonano, G., Ricolfi, L., Morwaska, L., Stabile, L. Increasing ventilation reduces SARS-CoV-2 airborne transmission in schools: A retrospective cohort study in Italy's Marche region. *Front. Public Health*, Sec. Infectious Diseases: Epidemiology and Prevention Volume 10. doi: 10.3389/fpubh.2022.1087087. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2022.1087087/full> (2022).
- [13] Lindsley, W.G., Derk, R.C., Coyle, J.P., Martin, S.B. Jr, Mead, K.R., Blachere, F.M., Beezhold, D.H., Brooks, J.T., Boots, T., Noti, J.D. Efficacy of Portable Air Cleaners and Masking for Reducing Indoor Exposure to Simulated Exhaled SARS-CoV-2 Aerosols - United States, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021 **70**(27), 972-976. doi: 10.15585/mmwr.mm7027e1. PMID: 34237047; PMCID: PMC8312755. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34237047/> (2021).
- [14] Blocken, B., van Druenen, T., Ricci, A., Kang, L., van Hooff, T., Qin, P., Xia, L., Ruiz, C.A., Arts, J.H., Diepens, J.F.L., Maas, G.A., Gillmeier, S.G., Vos, S.B., Brombacher, A.C. Ventilation and air cleaning to limit aerosol particle concentrations in a gym during the COVID-19 pandemic. *Build Environ* **193**, 107659. doi: 10.1016/j.buildenv.2021.107659. PMID: 33568882; PMCID: PMC7860965. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33568882 (2021).

- [15] The Lancet COVID-19 Commission Task Force on Safe Work, Safe School, and Safe Travel. Proposed Non-infectious Air Delivery Rates (NADR) for Reducing Exposure to Airborne Respiratory Infectious Diseases (Lancet COVID-19 Commission, 2022). <https://www.thelancet.com/commissions/covid19> (2022).
- [16] La Sociedad Estadounidense de Ingenieros de Calefacción, Refrigeración y Aire Acondicionado <https://www.ashrae.org/> [Revisado el 30 de marzo de 2023].
- [17] Tratamientos y medicamentos para la COVID-19. <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/treatments-for-severe-illness.html> [Revisado el 30 de marzo de 2023].
- [18] Bramante, C.T., Buse, J.B., Liebovitz, D., Nicklas, J., Puskarich, M.A., Cohen, K., Belani, H., Anderson, B., Huling, J.D., Tignanelli, C., Thompson, J., Pullen, M., Siegel, L., Proper, J., Odde, D.J., Klatt, N., Sherwood, N., Lindberg, S., Wirtz, E.L., Karger, A., Beckman, K., Erickson, S., Fenno, S., Hartman, K., Rose, M., Patel, B., Griffiths, G., Bhat, N., Murray, T.A., Boulware, D.R. Outpatient treatment of COVID-19 with metformin, ivermectin, and fluvoxamine and the development of Long COVID over 10-month follow-up. Preprint in medRxiv 2022.12.21.22283753. doi: 10.1101/2022.12.21.22283753. PMID: 36597543; PMCID: PMC9810227. (2022).
- [19] Global health: time for radical change? Editorial www.thelancet.com *The Lancet* **396**, 1129. [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)32131-0.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)32131-0.pdf) (2020).
- [20] Ponte-Sucre, A. COVID-19, septiembre y nuestros niños, ¿qué hacer?, ¿cómo actuar? *Revista Espacios* **41**(42) 132-142 (2020). <http://saber.ucv.ve/handle/10872/21173>.
- [21] The WHO–UNICEF–Lancet Commissioners. After covid-19, a future for the world’s children? *The Lancet*. doi: 10.1016/ S0140-6736(20)31481-1 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32622373/> (2020).
- [22] Horton, R. Offline: Reasons for hope. www.thelancet.com. *The Lancet* **396**, 1057 [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32116-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32116-4/fulltext) (2020).
- [23] Baum, F., Friel, S. COVID-19: the need for a social vaccine. <https://insightplus.mja.com.au/2020/36/covid-19-the-need-for-a-social-vaccine/> (2020).

Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales
Palacio de las Academias, Av. Universidad, Apartado de Correo 1421.
Caracas, 1010-A. Venezuela