



Instituto de Salud Carlos III

INFORME DEL GRUPO DE ANALISIS CIENTÍFICO DE CORONAVIRUS DEL ISCI (GACC-ISCI)

NECESIDAD DE ENCONTRAR FÁRMACOS FRENTE A LA ENFERMEDAD COVID-19

16 de abril de 2020

IMPORTANTE: Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en este momento y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias.

RESUMEN DIVULGATIVO

El hallazgo de fármacos que permitan mejorar el tratamiento de la enfermedad COVID-19 es [una de las máximas prioridades](#) actuales de la comunidad científica, ya que la búsqueda y hallazgo de una vacuna podría prolongarse al menos un año. Sin cura conocida aún para la enfermedad y sin un tratamiento específico que haya demostrado eficacia, hay diversas estrategias terapéuticas sobre la mesa y numerosos ensayos clínicos para explorar posibles soluciones.

Las [diferentes opciones farmacológicas](#) que se están manejando tienen en cuenta que el desarrollo de la enfermedad puede dividirse en tres fases: una primera en la que el virus infecta la boca, la faringe y las fosas nasales; una segunda en la que afecta a los pulmones, y una tercera en la que la afectación pulmonar es tan grave que el paciente necesita soporte respiratorio. Las dos primeras fases se están tratando con [diferentes fármacos antivirales](#) que tratan de frenar la expansión del virus, mientras que en la tercera se trata de combatir con otro tipo de fármacos ante una respuesta 'exagerada' del sistema inmunitario del paciente, caracterizada por un proceso que se conoce como 'tormenta de citoquinas'.

Los objetivos terapéuticos se mueven entre el corto y el medio-largo plazo. Entre las estrategias a corto plazo se encuentra la [denominada como reposicionamiento](#), es decir, el uso contra el SARS-CoV-2 de fármacos que ya están aprobados para tratar otras enfermedades. Otra de las estrategias consiste en investigar en ensayos clínicos moléculas que ya están siendo estudiadas, pero que aún no han sido aprobadas al no haber acabado su fase de investigación. Más a largo plazo, se está intentando localizar nuevos fármacos, algo para lo que es necesario conocer mejor la biología del virus y las dianas celulares contra las que dirigir los medicamentos.

[Entre los fármacos](#) con lo que ya se está tratando a los pacientes porque se consideran seguros, están los siguientes:

- lopinavir y ritonavir, utilizados contra el VIH/sida.
- cloriquina y la hidroxiquina, utilizados contra la malaria y algunas enfermedades autoinmunes como el lupus.
- Interferones beta1b y alfa 2b, que modulan la respuesta del sistema inmunitario y que se utilizan tratar patologías como la esclerosis o la hepatitis.
- Anticuerpos monoclonales como tozilizumab y sarilumab, empleados para tratar la artritis reumatoide.
- Inhibidor de la ARN polimerasa remdesivir, utilizado contra el Ébola.

Todos ellos se están empleando en solitario o con diferentes combinaciones y, de forma paralela, también se están estudiando en ensayos clínicos para conocer mejor su posible eficacia contra el SARS-CoV-2.

Otras posibles soluciones terapéuticas aún no se emplean en pacientes y únicamente se están analizando en ensayos clínicos. Entre estas están, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales eculizumab, camrelizumab y leronlimab; el inhibidor de la proteasa danoprevir, y el antiviral favipiravir, entre otros.

La comunidad científica trata de lograr con todas estas vías la suficiente evidencia para incluir las opciones más eficaces en guías y protocolos que establezcan los mejores tratamientos contra la COVID-19.

INFORME COMPLETO

La obtención de una vacuna frente al nuevo coronavirus SARS-Cov-2 responsable de la pandemia COVID-19 requiere un periodo de tiempo no inferior a un año. Por ese motivo es necesario y urgente la búsqueda de fármacos para el tratamiento de los pacientes hasta que una vacuna eficaz y universal esté disponible.

Sin embargo, el desarrollo de un nuevo fármaco es también un proceso largo y costoso. Ante la urgencia de conseguir medicaciones se han desarrollado distintas estrategias. En este informe se recogen las estrategias propuestas y se hace un listado de los fármacos actualmente utilizados en el tratamiento de los pacientes tanto los que figuran en guías terapéuticas como los que se encuentran en valoración en el contexto de ensayos clínicos.

Para justificar la utilización de las distintas familias de fármacos es importante señalar que los datos clínicos indican que en la infección por SARS-Cov-2 existen tres fases: una primera fase en que el virus infecta el tracto respiratorio superior –boca, faringe y fosas nasales-, una segunda fase de infección del tracto respiratorio inferior –pulmones-. En estas fases lo importante sería utilizar antivirales que impidieran la replicación y la extensión del virus. Pero existe en algunos casos –los más graves- una tercera fase de lesiones pulmonares muy importantes que requieren soporte respiratorio. Es en esta etapa en la que se produce la denominada “tormenta de citocinas”, y en la que parece que además de la destrucción mediada por el virus existe un daño provocado por una respuesta inmune “exagerada” que agrava la enfermedad. En esta fase se utilizan fármacos que intentan frenar el círculo vicioso de la tormenta de citocinas (Figura 1).

Estrategias a corto plazo

1. Utilizar los mismos fármacos que se utilizaron en la epidemia de SARS en 2003^{1 2 3} y valorar su actividad frente al nuevo virus en ensayos “in vitro”⁴. Algunos de estos

¹ Lai ST. Treatment of severe acute respiratory syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005 ;24(9):583-91

² Fujii T Current concepts in SARS treatment. J Infect Chemother. 2004 ;10:1-7.

fármacos se han utilizado durante la epidemia de COVID-19 en China y se encuentran recomendados en las guías de este país⁵. Estos fármacos se consideran como posibilidad en las guías españolas aunque no existe un grado de evidencia que permita una recomendación firme de los mismos⁶

2. Desarrollar una estrategia de “Reposicionamiento de fármacos”. En esta estrategia fármacos comerciales o en fase de investigación frente a otra enfermedad se ensayan frente a la nueva patología. Esta selección se hace en función de:

- datos clínicos previos frente a patologías similares: Ebola, gripe.
- mecanismo de acción del fármaco: inhibidores de proteasa o polimerasas virales.
- de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad: potenciar la respuesta inmune o bloquear los efectos tóxicos de citosinas.

Estrategias a medio plazo

Mediante estos abordajes se persigue identificar “nuevos fármacos” potencialmente activo frente a SARS-Cov-2. Se incluyen:

- Estrategias de cribado de compuestos “in vitro” a partir de quimiotecas y librerías de compuestos⁷.
- Estrategias de cribado “in silico”, modelando las proteínas del virus y diseñando fármacos que las bloqueen⁸⁹
- Estrategias de biología de sistemas identificando las proteínas celulares que interaccionan con SARS-Cov-2 y buscar qué fármacos existen frente a estas dianas celulares que puedan bloquear la replicación de SARS-Cov-2¹⁰.

Principales tratamientos disponibles para el manejo de COVID19

[Entre los fármacos](#) con lo que ya se está tratando a los pacientes de COVID19 porque se consideran seguros están los siguientes:

- lopinavir y ritonavir, utilizados contra el VIH/sida.
- cloriquina y la hidroxicloloriquina, utilizados contra la malaria y algunas enfermedades autoinmunes como el lupus.

³ T. P. Sheahan et al., Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat. Commun. 11, 222 (2020).

⁴ Wang M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020;30:269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0

⁵ Dong L et al. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19) Drug Discoveries & Therapeutics. 2020; 14:58-60.

⁶ <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/?lang=en>

⁷ Khan RJ et al. Targeting SARS-CoV-2: A Systematic Drug Repurposing Approach to Identify Promising Inhibitors Against 3C-like Proteinase and 2'-O-RiboseMethyltransferase. J Biomol Struct Dyn. 2020:1-40. doi: 10.1080/07391102.2020.1753577.

⁸ Jin Z et al. Structure of Mpro from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. Nature. 2020 Apr 9. doi: 10.1038/s41586-020-2223-y.

⁹ Sarma P et al. In-silico homology assisted identification of inhibitor of RNA binding against 2019-nCoV N-protein (N terminal domain). J Biomol Struct Dyn. 2020 Apr 8:1-11. doi: 10.1080/07391102.2020.1753580

¹⁰ bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.002386>.



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Instituto de Salud Carlos III

- Interferones beta1b y alfa 2b, que modulan la respuesta del sistema inmunitario y que se utilizan tratar patologías como la esclerosis o la hepatitis.
- Anticuerpos monoclonales como tozilizumab y sarilumab, empleados para tratar la artritis reumatoide.
- Inhibidor de la ARN polimerasa remdesivir, utilizado contra el Ébola.

Todos ellos se están empleando en solitario o con diferentes combinaciones y, de forma paralela, también se están estudiando en ensayos clínicos para conocer mejor su posible eficacia contra el SARS-CoV-2.

Otras posibles soluciones terapéuticas aún no se emplean en pacientes y únicamente se están analizando en ensayos clínicos. Entre estas están, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales eculizumab, camrelizumab y leronlimab; el inhibidor de la proteasa danoprevir, y el antiviral favipiravir, entre otros.

La Agencia Española del Medicamento recoge los siguientes fármacos como Estrategias Terapéuticas Potenciales que se están utilizando en el tratamiento de pacientes infectados por SARS-CoV-2¹¹. Además de su utilización en clínica, todos estos compuestos están también incluidos en distintos ensayos clínicos en desarrollo. Para más detalle sobre los tratamientos se puede consultar [este informe de la AEMPS](#), actualizado el pasado 15 de abril de 2020.

En conclusión, se están evaluando actualmente varios tratamientos contra la infección por SARS-CoV2 tanto con nuevas moléculas en desarrollo como con fármacos ya autorizados para otras enfermedades. No es posible a día de hoy afirmar que se disponga de un tratamiento específico para COVID19 que sea eficaz al 100%. Pero es importante destacar que hay varios ensayos clínicos en marcha cuyos resultados se publicaran en breve. Estos ensayos están siendo seguidos muy de cerca por la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) por lo que cualquier avance significativo será publicado de manera inmediata en sus respectivas páginas web. Por último, es importante tener en cuenta que estos tratamientos no están exentos de efectos adversos a nivel renal, hepático o cardiovascular.

Madrid, 15 de abril de 2020

Informe realizado por Mayte Coiras y José Alcamí. Resumen divulgativo. José A. Plaza.

Grupo de Análisis Científico de Coronavirus del Instituto de Salud Carlos III.

Integran este grupo los Drs Mayte Coiras, Francisco Díez, Elena Primo, Cristina Bojo, Beatriz Pérez-Gómez, Francisco David Rodríguez, Esther García-Carpintero, Luis María Sánchez, José A. Plaza y Débora Álvarez. Está coordinado por el Dr José Alcamí.

REFERENCIAS:

¹¹ <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/?lang=en>

<https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>

http://www.aeemt.com/web/wp-content/uploads/2020/03/4_6026300193912129107.pdf

<https://www.infobae.com/america/eeuu/2020/03/19/cloroquina-hidroxiclороquina-y-remdesivir-como-son-las-drogas-que-eeuu-esta-probando-contra-el-coronavirus/>

<https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-covid-19-hiv-and-antiretrovirals>

<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos.htm>

<https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-esta-trabajando-en-diferentes-vias-de-investigacion-clinica-para-el-tratamiento-del-covid-19/>

<https://www.nature.com/articles/d41587-020-00003-1>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04268537>

Figura 1.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO DE COVID-19

