

COVID-19: Investigación y tratamiento

Puerro-Vicente M.F.¹

Sanid. mil. 2022; 78 (1): 6-8, ISSN: 1887-8571

De todos es conocido que la enfermedad por COVID-19 ha supuesto un impacto mundial en la sociedad y por ende, en los sistemas de salud, y es motivo de un reto muy importante para su abordaje. La sociedad científica global se ha lanzado a su estudio para conseguir su tratamiento y prevención.

Ante el desconocimiento y sorpresa iniciales, se probaron diferentes fármacos basándose en valoraciones científicamente poco argumentadas; sin embargo, en descargo de este proceder debe apreciarse la dimensión de la afectación en las cifras de personas enfermas, hospitalizadas, que precisaban ingreso en UVI y de fallecidos, que por momentos colapsaron los sistemas sanitarios y otros de carácter social.

El abordaje terapéutico está siendo laborioso ya que la propia infección nos sorprende continuamente con la aparición de variantes y subvariantes que dificultan este proceso, si bien en opinión de algunos epidemiólogos, las nuevas variantes van a ser cada vez más transmisibles pero van a producir enfermedad más leve. En la actualidad se han descrito las variantes: Alpha, Beta, Gamma, Delta, Omicron, Iota, Epsilon, Kappa, N501Y, E484K, K417N, L452R, T478K, N439K, Y453F, F490S, y S494P, no todas ellas de igual trascendencia. Pero además, de las variantes más trascendentes se han descrito numerosas subvariantes (Spike mutations). Sin ánimo de citar todas ellas, podemos decir que de la variante Alpha se han descrito 9 subvariantes, de la delta se han descrito 7, y de la Omicron se han descrito nada menos que 33 subvariantes¹.

FÁRMACOS

Muchos han sido los fármacos que se han utilizado para el tratamiento de la COVID-19, aún sin tener la autorización para esta indicación, utilizándose como “uso fuera de ficha técnica”, pero los que han alcanzado cierta notoriedad han sido: Rendesivir, Tocilizumab, Anakinra, Hidroxicloroquina, Lopinavir/Ritonavir, e Interferon Beta 1B, además de glucocorticoides, y heparinas. En algún caso como Hidroxicloroquina, se ha demostrado su nula utilidad y se ha abandonado su uso para esta indicación.

En cuanto a los medicamentos con la indicación autorizada para el tratamiento de la COVID-19, en julio de 2020 se autorizó Veklury®, cuyo principio activo es Remdesivir, siendo el primer medicamento con la indicación autorizada para el tratamiento de la COVID-19. En septiembre de 2020 el Comité de Medi-

camentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) concluyó que existía suficiente evidencia para considerar Dexametasona como una alternativa eficaz para el tratamiento de la COVID-19. Ya en 2021 se han autorizado otros medicamentos para su uso en la Unión Europea como Regkirona® (Regdanvimab) y Ronapreve® (Casirivimab/Imdevimab), Kineret® (Anakinra), Xevudy® (Sotrovimab) y recientemente se ha autorizado Paxlovid® compuesto por 2 principios activos PF-07321332 y Ritonavir, este último utilizado por su capacidad como inhibidor enzimático que procura que las concentraciones del otro principio activo sean más persistentes.

Por otro lado, se ha solicitado la indicación para el tratamiento de la COVID-19 de otros dos medicamentos que ya tienen otras indicaciones autorizadas: Olumiant® (Baricitinib) y RoActemra® (Tocilizumab). Además, recientemente, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha iniciado el proceso de autorización acelerada (*rolling review*) para Evushel® (Tixagevimab/Cilgavimab) combinación de dos anticuerpos monoclonales y Lagevrio® (Molnupiravir), un fármaco antiviral que reduce la capacidad de multiplicación del SARS-CoV-2.

Los datos de susceptibilidad de las variantes mutadas del virus frente a anticuerpos monoclonales, son actualmente una de las líneas de investigación más actuales. Los anticuerpos en fase de investigación son: Bamlanivimab, Etesevimab, Casirivimab, Imdevimab, Cilgavimab, Tixagevimab, Sotrovimab, Regdanvimab, Amubarvimab, Romlusevimab, Adintrevimab y, Bebtelovimab¹.

El acceso a estas nuevas alternativas terapéuticas antivirales, es restringido debido a su limitada disponibilidad. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha desarrollado unos criterios para valorar la administración de estas alternativas. Estos criterios se han desarrollado a través de un grupo técnico de expertos formado por representantes de sociedades científicas y de comunidades autónomas².

En nuestro país, la AEMPS ha recibido un gran número de solicitudes de diferentes tipos de estudios clínicos. Los ensayos clínicos tienen un espacio propio en el que se publican sus características, el Registro Español de estudios clínicos, (REec). A fecha de 06-02-2022 los datos sobre ensayos clínicos autorizados sobre COVID-19 en nuestro país recogen que se han autorizado 172 ensayos clínicos, con la participación de 246 centros; 58 estudios eran internacionales y 108 estudios no estaban promovidos por la industria farmacéutica. En la gran mayoría de los estudios lo que se investigaba era un reposicionamiento terapéutico, es decir, si fármacos ya conocidos podían ser de utilidad en esta enfermedad (70,3%), moléculas nuevas se investigaban en el 24,4% de los estudios, terapia celular lo hacía en el 4,1% de los casos y había un pequeño apartado de otros (1,2%). Las moléculas investigadas en estos EECC como fármaco principal eran: Hidroxicloroquina, Rendesivir, Tocilizumab, Colchicina, Metil-

¹ Dr. Miguel Puerro Vicente. Teniente Coronel Médico (Retirado). Profesor Titular Universidad de Alcalá de Henares.

Recibido: 10 de febrero de 2022

Aceptado: 11 de febrero de 2022

doi: 10.4321/S1887-85712022000100001

prednisolona, Azitromicina, Ivermectina, Sarilumab, Dexametasona, Baricitinib, y Lopinavir/Ritonavir; que aparecen aquí nombradas en orden decreciente por el número de EECC en los que se investigaban. La Comunidad de Madrid, con 109 EECC y Cataluña con 91 EECC son, con diferencia, las Comunidades más prolíficas en estos estudios³. Además de los ensayos clínicos, la investigación clínica también se desarrolla a través de estudios observacionales con medicamentos es decir, investigaciones en las que se recogen datos de salud de los pacientes con el fin de analizar el uso, la seguridad o la efectividad de los medicamentos en el contexto de la asistencia sanitaria real, sin intervenir en la práctica clínica. Esto convierte a ambos métodos en complementarios para extraer mucha información relevante del tratamiento con los diferentes medicamentos. Una proporción importante de estos estudios son multicéntricos. Casi todos ellos son iniciativas de los propios profesionales del Sistema Nacional de Salud, y en muchos casos, para llevarlos a cabo, utilizan los datos ya registrados en las historias clínicas electrónicas, mientras que en otros casos se obtienen además los datos durante la propia atención sanitaria de los pacientes⁴.

VACUNAS

El desarrollo de las vacunas frente a la COVID-19 ha sido también acelerado. En nuestro país disponemos de cinco vacunas actualmente: Comirnaty[®] desarrollada por BioNTech/Pfizer, Spikevax[®] desarrollada por Moderna, Vaxzevria[®] desarrollada por AstraZeneca, COVID-19 Vaccine Janssen[®] desarrollada por Janssen y, Nuvaxovid[®] desarrollada por Novavax.

Comirnaty[®]: El ARN mensajero con nucleósidos modificados (tozinamerán) está formulado en nanopartículas lipídicas, que posibilitan la entrada del ARN no replicante a las células huésped para dirigir la expresión transitoria del antígeno S del SARS-CoV-2. El ARNm codifica una proteína S anclada a la membrana y de longitud completa con dos mutaciones puntuales en la hélice central. La mutación de estos dos aminoácidos a prolina bloquea la proteína S en una conformación prefusión preferida desde el punto de vista antigénico. La vacuna genera respuestas tanto de anticuerpos neutralizantes como de inmunidad celular contra el antígeno de la espícula (S), que pueden contribuir a la protección frente a COVID-19. La eficacia en la prevención de la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en comparación con el placebo fue del 94,6 % (intervalo de confianza del 95 % del 89,6 % al 97,6 %) en los participantes de 16 años de edad y mayores con o sin signos de infección previa por el SARS-CoV-2. Además, los análisis de subgrupos del criterio principal de valoración de la eficacia mostraron estimaciones puntuales de la eficacia similares entre sexos, grupos étnicos y los participantes con enfermedades concomitantes asociadas a un riesgo alto de COVID-19 grave⁵.

Spikevax[®]: contiene ARNm encapsulado en nanopartículas lipídicas. El ARNm codifica la proteína de las espículas del SARS-CoV-2 de longitud completa modificada con dos sustituciones de prolina dentro del dominio de 1 repetición en héptada (S-2P) para estabilizar la proteína de la espícula en una conformación pre-fusión. Después de la inyección intramuscular, las células del lugar de la inyección

y los ganglios linfáticos drenantes toman la nanopartícula lipídica, con lo que se introduce de forma eficaz la secuencia de ARNm en las células para su traducción en la proteína viral. El ARNm introducido no penetra en el núcleo celular ni interacciona con el genoma, es de tipo no replicativo y se expresa de forma transitoria, principalmente por células dendríticas y macrófagos del seno subcapsular. Las células inmunitarias reconocen la proteína expresada de la espícula del SARS-CoV-2 unida a la membrana como un antígeno extraño. Esto desencadena respuestas de los linfocitos T y B para generar anticuerpos neutralizantes que pueden contribuir a la protección frente a la COVID-19. En el estudio que avaló su registro la población del análisis principal de eficacia (conocida como población por protocolo o PPP), incluyó a 28.207 sujetos que recibieron Spikevax (n = 14.134) o un placebo (n = 14.073) y eran negativos para SARS-CoV-2 al inicio. Entre todos los sujetos de la PPP, no se notificaron casos de COVID-19 graves en el grupo de la vacuna, en comparación con 30 de 185 (16 %) casos notificados en el grupo de placebo. De los 30 participantes con enfermedad grave, 9 fueron hospitalizados, 2 de los cuales fueron ingresados en una unidad de cuidados intensivos. La mayoría de los casos graves restantes cumplieron solo el criterio de saturación de oxígeno (SpO₂) para la enfermedad grave (≤ 93 % en el aire ambiental). La eficacia de Spikevax para prevenir la COVID-19, independientemente de la infección previa por SARS-CoV-2 (determinada mediante serología inicial y pruebas de muestras de hisopado nasofaríngeo) a partir de 14 días después de la segunda dosis fue del 93,6 % (intervalo de confianza del 95 %: 88,6 %; 96,-5 %) ⁶.

Vaxzevria[®]: es una vacuna monovalente compuesta por un vector único de adenovirus de chimpancé, recombinante y no replicativo (ChAdOx1) que codifica para la glicoproteína S del SARS-CoV-2. El inmunógeno SARS-CoV-2 S de la vacuna se expresa en la conformación trimérica prefusión; la secuencia codificante no ha sido modificada para estabilizar la proteína-S expresada en la conformación prefusión. Tras su administración, la glicoproteína S del SARS-CoV-2 se expresa localmente estimulando anticuerpos neutralizantes y respuestas de inmunidad celular, lo que puede contribuir a la protección contra la COVID-19. La eficacia clínica ha sido evaluada basándose en un análisis de los datos conjuntos de dos ensayos aleatorizados, ciegos, controlados, actualmente en marcha: un estudio de fase II/III, COV002, en adultos ≥ 18 años (incluyendo personas de edad avanzada) en UK y un estudio fase III, COV003, en adultos ≥ 18 años de edad (incluyendo personas de edad avanzada) en Brasil. Está previsto realizar un seguimiento de todos los participantes durante 12 meses, para evaluaciones de la seguridad y eficacia frente a la enfermedad de la COVID-19. En un análisis pre-definido, la eficacia de la vacuna fue del 62,6% (IC 95%: 50,9; 71,5) en los participantes que recibieron dos dosis recomendadas con cualquier intervalo de dosis (con un rango de entre 3 a 23 semanas)⁷.

COVID-19 Vaccine Janssen[®]: es una vacuna monovalente compuesta por un vector de adenovirus tipo 26 humano recombinante no replicativo que codifica una glucoproteína de la espícula (S) de longitud completa del SARS-CoV-2 en una conformación estabilizada. Tras la administración, la glucoproteína S del SARS-CoV-2 se expresa de manera transitoria, estimulando tanto los anticuerpos neutralizantes como otros anticuerpos funcionales específicos anti-S, así como respuestas inmunes

celulares dirigidas contra el antígeno S, que pueden contribuir a la protección frente a COVID-19. Los resultados de su eficacia se basaron en un estudio en el que se aleatorizó en paralelo a un total de 44.325 personas en proporción 1:1 para recibir una inyección intramuscular de COVID-19 Vaccine Janssen o placebo. Un total de 21.895 adultos recibieron COVID-19 Vaccine Janssen, y 21.888 adultos recibieron placebo. Los análisis de eficacia actualizados al final de la fase doble ciego (fecha de corte, 09 de julio de 2021) se realizaron con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante la fase de seguimiento ciego, controlado con placebo, con una mediana de seguimiento de 4 meses, después de una dosis única de COVID-19 Vaccine Janssen. Más allá de los 14 días posteriores a la vacunación, 18 frente a 74 casos de COVID-19 confirmados molecularmente, fueron hospitalizados en el grupo COVID-19 Vaccine Janssen y en el grupo placebo respectivamente, lo que resultó en un 76,1% (IC ajustado del 95%: 56,9; 87,7) de eficacia de la vacuna. Un total de 5 casos en el grupo de COVID-19 Vaccine Janssen frente a 17 casos en el grupo de placebo precisaron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y 4 frente a 8 casos en los grupos de COVID-19 Vaccine Janssen y placebo respectivamente, precisaron ventilación mecánica. La eficacia de la vacuna frente a infecciones asintomáticas al menos 28 días después de la vacunación fue del 28,9% (IC del 95%: 20,0; 36,8) y frente a todas las infecciones por SARS-CoV-2 fue del 41,7% (IC del 95%: 36,3; 46,7)⁸.

Nuvaxovid®: se compone de la proteína recombinante de la espícula del SARS-CoV-2 purificada y de longitud completa estabilizada en su conformación prefusión. La adición del adyuvante Matrix-M basado en saponina facilita la activación de las células del sistema inmunitario innato, lo que mejora la magnitud de la respuesta inmunitaria específica de la proteína S. Los dos componentes de la vacuna desencadenan respuestas inmunitarias de linfocitos B y T a la proteína S, incluidos los anticuerpos neutralizantes, lo que puede contribuir a la protección frente a COVID-19. La eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad clínicas de Nuvaxovid están siendo evaluadas en dos estudios fundamentales en fase III controlados con placebo: el Estudio 1 (2019nCoV-301) realizado en América del Norte y el Estudio 2 (2019nCoV-302) realizado en el Reino Unido, y un estudio en fase IIa/b, el Estudio 3 realizado en Sudáfrica. El estudio 1 (2019nCoV-301) es un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, enmascarado para el observador y controlado con placebo en participantes de 18 años de edad y mayores en Estados Unidos y México. Los participantes fueron estratificados por edad (18 a 64 años y ≥65 años) y asignados en una proporción 2:1 para recibir Nuvaxovid o placebo. La eficacia de la vacuna para evitar la aparición de COVID-19 a partir de siete días después de la dosis 2 fue del 90,4 % (IC del 95 %, 82,9 – 94,6). No se notificaron casos de COVID-19 grave en los 17.312 participantes que

recibieron Nuvaxovid en comparación con 4 casos de COVID-19 grave notificados en los 8.140 participantes que recibieron placebo en el conjunto de análisis de eficacia por protocolo. El estudio 2 (2019nCoV-302) es un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, enmascarado para el observador y controlado con placebo en participantes de 18 a 84 años de edad en el Reino Unido. Tras la inscripción, los participantes fueron estratificados por edad (18 a 64 años; 65 a 84 años) para recibir Nuvaxovid o placebo. No se notificaron casos de COVID-19 grave en los 7.020 participantes que recibieron Nuvaxovid en comparación con 4 casos de COVID-19 grave notificados en los 7.019 participantes que recibieron placebo en el conjunto de análisis de eficacia por protocolo. El Estudio 3 (2019nCoV-501) es un estudio de fase IIa/b, multicéntrico, aleatorizado, enmascarado para el observador y controlado con placebo en participantes sin infección por el VIH de entre 18 y 84 años de edad y en personas con VIH de entre 18 y 64 años de edad en Sudáfrica. En el análisis de eficacia, aparecieron 51 (3,62 %) casos con Nuvaxovid frente a 96 (7,05 %) casos con placebo. La eficacia vacunal resultante de Nuvaxovid fue del 48,6 % (IC del 95 %: 28,4; 63,1). La eficacia de Nuvaxovid fue uniforme entre personas de edad avanzada (≥65 años) y personas más jóvenes (de 18 a 64 años). Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año⁹.

No he querido entrar a comentar pautas de dosificación, ni poblaciones diana, puesto que han ido cambiando a lo largo de estos meses anteriores y, cabe esperar que lo sigan haciendo.

Como se puede apreciar, hay una enorme investigación en marcha, con muchas alternativas y, sin duda, debemos ser optimistas.

BIBLIOGRAFÍA

1. <https://covdb.stanford.edu/page/susceptibility-data/>
2. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/criterios-para-valorar-la-administracion-de-las-nuevas-alternativas-terapeuticas-antivirales-frente-a-la-infeccion-por-sars-cov-2-por-orden-de-priorizacion/#Anexo1>
3. (<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiZDM0N2VhMTYtOTM5MS00-MDEyLTg1YmYtNTQzYzYzMDMWFjNTc3IiwidCI6IjJkM2I1MGUwLTZl-ZjQtNGViYy05MjQ2LTdkMWNiYjc3MDg5YyIsImMiOiJh9>).
4. <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/informacion-sobre-investigacion-clinica-sobre-la-covid-19/estudios-observacionales-con-medicamentos-sobre-la-covid-19/>
5. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201528002/FT_1201528002.pdf
6. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201507001/FT_1201507001.pdf
7. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1211529001/FT_1211529001.pdf
8. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201525001/FT_1201525001.pdf
9. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1211618001/FT_1211618001.pdf