

# Monodosis

## EL PAPEL DE LA ANTICOAGULACIÓN, ¿CLAVE EN LA REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD DE LA COVID-19?

En las últimas semanas, diversas evidencias han apuntado a la generación de eventos tromboembólicos (ictus o infartos) como uno de los procesos fisiopatológicos que en mayor medida complica el manejo clínico y conduce a una mayor mortalidad de los pacientes con infección por el coronavirus SARS-CoV-2; parece incluso que las personas infectadas tienen un mayor riesgo de padecer una enfermedad tromboembólica venosa (trombosis venosa o embolia pulmonar). Se han iniciado, en este sentido, varios ensayos clínicos con opciones terapéuticas enfocadas a combatir ese riesgo tromboembólico, favorecido por la respuesta inflamatoria desencadenada por el virus. Por ejemplo, en España, un grupo de investigadores del Hospital Virgen de la Arrixaca (Murcia) están coordinando un estudio multicéntrico que pretende investigar si el fármaco defibrotide –un antiinflamatorio y antitrombótico autorizado por la EMA para el tratamiento de la enfermedad veno-oclusiva hepática– es capaz de reducir la mortalidad en pacientes con COVID-19 y distintos grados de gravedad.

En ese nuevo enfoque terapéutico se enmarca un trabajo recientemente publicado, también con participación española, representada en la figura del Dr. Valentín Fuster. Los investigadores del hospital Monte Sinaí (Nueva York, EE.UU.) han evaluado los datos de 2.773 pacientes hospitalizados con diagnóstico microbiológico confirmado de COVID-19 entre el 14 de marzo y el 11 de abril de 2020, centrándose fundamentalmente en las tasas de supervivencia. Del total de pacien-

tes, 786 (el 28%) fueron tratados con diversos anticoagulantes sistémicos a dosis terapéuticas (más altas que las dosis profilácticas normalmente usadas en pacientes ingresados) ajustadas de forma individualizada, bien por vía oral, subcutánea o intravenosa. La mediana de la duración de la hospitalización fue de 5 días y de 2 días hasta el inicio del tratamiento anticoagulante, el cual duró una mediana de 3 días.

Los resultados revelan que la tasa global de mortalidad en pacientes anticoagulados (22,5%) fue significativamente ( $p < 0,001$ ) menor que en los no tratados con anticoagulantes (22,8%), mostrando una mediana de supervivencia superior entre los fallecidos (21 días vs. 14 días en los no tratados). Los pacientes más graves (que requirieron ventilación mecánica,  $N = 395$ ) se beneficiaron en mayor medida de la anticoagulación: la tasa de mortalidad de los tratados con anticoagulantes fue del 29,1% y la mediana de supervivencia de 21 días, frente a una mortalidad del 62,7% y una supervivencia de 9 días entre los no anticoagulados. Un análisis multivariable demostró, además, que una mayor duración del tratamiento anticoagulante se asociaba con un riesgo de mortalidad un 14% menor (HR: 0,86; IC<sub>95%</sub> 0,82-0,89;  $p < 0,0001$ ). La anticoagulación no se correlacionó con un riesgo incrementado de hemorragias (tasa de eventos del 3% vs. 1,9% sin anticoagulación;  $p = 0,2$ ).

Estos resultados, aunque con las limitaciones propias de un estudio observacional, plantean la posibilidad de que se modifiquen las guías de tratamiento de COVID-19 a fin de iniciar tratamiento anticoagulante cuando los pacientes ingresan en el hospital (al menos en los pacientes más graves). No obstante, esta posibilidad debe analizarse de forma individualizada y se requiere la realización de estudios

prospectivos y aleatorizados más amplios para confirmar si la anticoagulación sistemática aporta un beneficio real en términos de supervivencia frente a esta nueva enfermedad.

Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak A, Glicksberg BS, Levin MA, Charney AW *et al.* Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020. DOI:10.1016/j.jacc.2020.05.001.

## SE AMPLÍA EL ABANICO DE POSIBLES DIANAS TERAPÉUTICAS FRENTE A SARS-CoV-2: MANTENGAMOS LA ESPERANZA

Bien es sabido por los que nos movemos en el mundo farmacéutico que, por ahora (principios del mes de mayo), no se dispone en Europa de ningún tratamiento farmacológico antiviral autorizado para la prevención o el manejo clínico sistemático de la infección por el nuevo coronavirus. No obstante, academia, instituciones científicas e industria están aunando esfuerzos y la investigación farmacéutica lleva un ritmo frenético, con numerosos ensayos pre-clínicos y clínicos en marcha en que se valoran diversas opciones terapéuticas y preventivas. Mayoritariamente, como reflejan los protocolos de manejo de pacientes recomendados por el Ministerio de Sanidad<sup>1</sup>, se están investigando frente a la COVID-19 fármacos que están autorizados para otras patologías: es lo que se conoce como el reposicionamiento terapéutico.

Profusa ha sido también la divulgación de estudios sobre aspectos moleculares, fisiopatológicos y epidemiológicos del SARS-CoV-2, que facilitan un mejor enfoque en la búsqueda de nuevos candidatos (si se compara al escaso conocimiento imperante allá

por finales de enero cuando se crecía la epidemia en China). Un interesante estudio publicado en *Nature* amplía el abanico de posibilidades. Los autores clonaron, marcaron y expresaron 26 de las 29 proteínas descritas para SARS-CoV-2 en cultivos de células de origen humano e identificaron las proteínas humanas que interaccionaban con las virales a través de técnicas espectroscópicas (en concreto, espectrometría de masas de purificación por afinidad): un total de 66 proteínas del hospedador, que establecían hasta 332 interacciones “de alta confianza” con las virales. Sus resultados sugieren también que hasta 69 fármacos conocidos pueden potencialmente actuar frente al coronavirus por su acción sobre esas proteínas: 29 ya autorizados por la FDA estadounidense, 12 en investigación clínica y otras 28 moléculas en estadios preclínicos. Seguidamente, realizaron un *screening* de un subconjunto de esos compuestos en diversos ensayos *in vitro* (entre otros, de viabilidad celular post-infección y de carga viral), y consiguieron identificar dos tipos de fármacos con una prometedora actividad antiviral: inhibidores de la traducción de ARNm (bloqueadores de la síntesis proteica y replicación viral) y reguladores de los receptores Sigma1 y Sigma2 (receptores de expresión multiorgánica e implicados en numerosos procesos celulares).

Entre los primeros, los autores destacan las posibilidades de zotatifin, un potente inhibidor del virus *in vitro* que ya está en fase I, o plitidpsin (Aplidina), un fármaco estudiado en ensayos multicéntricos en diversas fases clínicas. Entre los dirigidos a los receptores Sigma1 y Sigma2, que parecen poder atacar también al virus desde diferentes mecanismos para interrumpir su replicación, sobresalen

algunos antihistamínicos (cloperastina o clemastina), antipsicóticos (haloperidol), antipalúdicos (hidroxicloroquina), hormonas (progesterona), ansiolíticos (siramesina) u otros en fase preclínica. En base a ello, sugieren la posible eficacia de una terapia combinada, desde distintos abordajes, combinando éstos con antivirales directos –como remdesivir– para acabar con el coronavirus.

Aunque los resultados de este y otros estudios similares son preliminares –no extrapolables a la clínica– y deben entenderse como tal por sus múltiples limitaciones (por ejemplo, la línea celular HEK-293T/17 aquí empleada deriva de epitelio renal humano, y no representaría el sitio de infección primario por SARS-CoV-2), debemos subrayar la relevancia de este tipo de trabajos de ciencia básica, que pueden aportar las ideas necesarias para la identificación y el desarrollo de fármacos. Y, sobre todo, ampliar el conocimiento, de interés no solo en la situación actual, sino para una mejor comprensión de la infección por nuevos coronavirus que puedan aparecer en un futuro.

Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM *et al.* A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2286-9.

## UN HORIZONTE PROMETEDOR EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER

El hecho de que la práctica totalidad de tratamientos disponibles para cualquier tipo de cáncer son notablemente más eficaces cuando se administran en las fases tempranas del desarrollo tumoral está de sobra contrastado. El principal reto terapéutico

en muchos tumores es, precisamente, conseguir técnicas –o, incluso, medicamentos– que permitan su diagnóstico en fases tempranas, antes incluso de que aparezca la sintomatología, la cual puede ser inespecífica o no *dar la cara* hasta fases avanzadas (estadios III o IV) en muchos tipos de cáncer, complicando el tratamiento y reduciendo la esperanza de vida.

El reciente estudio DETECT-A, prospectivo e intervencional, realizado en Estados Unidos en 10.006 mujeres de entre 65 y 75 años sin historia ni diagnóstico de cáncer (completaron el estudio 9.911), ha evaluado entre septiembre de 2017 y mayo de 2019 la viabilidad y la seguridad de las pruebas de sangre *multicancerígenas* junto con las imágenes PET-CT (tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada) para detectar el cáncer. En concreto, el test sanguíneo empleado (versión desarrollada del llamado *CancerSEEK*, aún no disponible para el público general) analiza 16 genes en el ADN circulante y los niveles de 9 proteínas vinculadas causalmente a múltiples tipos de cáncer. Con una sensibilidad que se estimó en el 31%, dicho test permitió detectar inicialmente 26 casos de cáncer en 10 tipos de órganos diferentes (2 linfomas, 2 colorrectales, 1 de apéndice, 2 uterinos, 1 tiroideo, 1 de mama, 9 de pulmón, 6 de ovario y 1 de origen primario desconocido), 7 de los cuales actualmente no disponen pruebas de detección estándar. De los 26 casos, 15 pacientes fueron sometidas a imágenes PET-CT para su confirmación independiente y 12 tumores fueron extirpados quirúrgicamente con intención curativa; el test sanguíneo seguido de PET-CT mostró una especificidad del 99,6%, y la mayoría de los tumores (65%) se detectaron en un estadio inicial (local o loco-re-

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

Se recomienda visitar también la información de la AEMPS: Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Disponible 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/?lang=en>