

Monodosis

LA CICLOSPORINA EMERGE COMO UNA OPCIÓN PROMETEDORA EN EL TRATAMIENTO DE LA COVID-19

Ante las desfavorables –y, en parte, desesperanzadoras– conclusiones reveladas por el ensayo clínico SOLIDARIDAD de la Organización Mundial de la Salud (que se comentarán más adelante), la ciclosporina (o ciclosporina A) ha sido una de las últimas alternativas que se han planteado como eficaces para reducir la mortalidad por COVID-19. Hasta ahora, solo dexametasona ha demostrado una eficacia significativa en este sentido.

Este fármaco, un polipéptido cíclico formado por 11 aminoácidos con importantes propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias, es ampliamente conocido y empleado desde los años 80 del siglo pasado para la prevención del rechazo de órganos trasplantados, especialmente en trasplantes alogénicos de riñón, de corazón, de pulmón, de hígado y de páncreas; también se usa en el trasplante alogénico de médula ósea, para prevenir y tratar la “enfermedad de injerto frente a huésped”, o frente a diversas enfermedades de naturaleza autoinmune (uveítis, psoriasis vulgar, artritis reumatoide o dermatitis atópica), por lo general en casos graves y/o cuando otros tratamientos previos son ineficaces. Mediante su unión a la proteína citosólica ciclofilina de los linfocitos inmunocompetentes, es capaz de inhibir la calcineurina, la cual es responsable, en condiciones normales, de activar la transcripción de la IL-2. Así, se ha descrito que la ciclosporina ejerce su efecto farmacológico a través de la disminución de la respuesta inmunitaria celular, la inhibición de la producción de anticuerpos dependientes de células T colaboradoras (Th), la

supresión de la producción y liberación de citocinas proinflamatorias (sobre todo, la IL-2) y la reducción de la actividad de los linfocitos T efectores; además, se sabe que aumenta la liberación de citocinas antiinflamatorias. A diferencia de los agentes citostáticos, no deprime la hematopoyesis y no ejerce efecto alguno sobre la función de los fagocitos.

Recientemente se han divulgado los resultados de un estudio retrospectivo observacional con datos clínicos de 607 pacientes (mediana de edad 69 años, 65% hombres) hospitalizados con confirmación epidemiológica o microbiológica de COVID-19 grave en el Hospital Universitario Quirónsalud Madrid durante los meses de marzo y abril de 2020. Las comorbilidades más comunes en esa cohorte fueron hipertensión (47%), diabetes (16%) y enfermedades crónicas cardiovasculares (23%) y respiratorias (19%), y 141 pacientes (23,2%) murieron. El análisis por regresión logística multivariada puso de manifiesto que el riesgo de muerte aumentaba con una mayor edad (razón de probabilidades u *odds ratio* – OR= 1,15; IC_{95%} 1,11-1,2), el tratamiento con tocilizumab (OR= 2,4; IC_{95%} 1,13-5,11), niveles de proteína C reactiva al ingreso (OR= 1,07 por cada 10 mg/ml; IC_{95%} 1,04-1,10), niveles de dímero-d > 2,5 µg/ml (OR= 1,99; IC_{95%} 1,03-3,86) y la coexistencia de diabetes mellitus (OR= 2,61; IC_{95%} 1,19-5,73). De manera interesante, entre los tratamientos empleados a nivel intrahospitalario para el abordaje de la COVID-19 (tocilizumab, glucocorticoides, lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina y ciclosporina), solo la ciclosporina se asoció con una significativa reducción en la mortalidad, de casi el 80% (OR= 0,24; IC_{95%} 0,12-0,46; p < 0,001).

Estos resultados sugieren que, en la práctica clínica real, la inhibición de la señalización mediada por la calcineu-

rina (la ruta del factor NF-κB) puede reducir la fase hiperinflamatoria de la COVID-19. Si bien la evidencia que aportan es de calidad limitada, por tratarse de un estudio observacional y unicéntrico, y teniendo en cuenta que por ahora no puede recomendarse su uso en el tratamiento sistemático –o en la profilaxis– de la infección por SARS-CoV-2, los ensayos clínicos que actualmente se están desarrollando con ciclosporina en todo el mundo (en España, hay 3 autorizados y en marcha en estos momentos) permitirán esclarecer en un futuro próximo el valor terapéutico de ciclosporina.

Guisado-Vasco P, Valderas-Ortega S, Carralón-González MM, Roda-Santacruz A, González-Cortijo L, Sotres-Fernández G et al. Clinical characteristics and outcomes among hospitalized adults with severe COVID-19 admitted to a tertiary medical center and receiving antiviral, antimalarials, glucocorticoids, or immunomodulation with tocilizumab or cyclosporine: A retrospective observational study (COQUIMA cohort). *EClinicalMedicine*. 2020; DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100591.

UN PASO MÁS HACIA LA APLICACIÓN TERAPÉUTICA DE CRISPR

La tecnología CRISPR ha estado el pasado mes de octubre en el candelero de la ciencia por la concesión del Premio Nobel de Química a las científicas Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna, las primeras en adaptar esta herramienta en la edición genética. De modo resumido, se designa con las siglas CRISPR (del inglés *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*, esto es, repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas) a las familias de secuencias de ADN presentes en las bacterias procariotas que contienen secuencias de material genético de virus que previamente han infectado a dichas bacterias; esas