

Tratamientos y bioterapias para COVID-19

Aída E. Sterin Prync^{1,✉}, Franco R. Fasciolo^{2,✉}, Agustina Rosales^{2,✉}, Nayla S. Vázquez² y Adriana M. Carlucci^{3,✉}

1. Departamento de Bioquímica aplicada, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

2. Carrera de Farmacia, Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

3. Departamento Farmacia, Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires Buenos Aires, Argentina

INTRODUCCIÓN

Un nuevo brote de coronavirus surgió en 2019 en Wuhan, China, causando conmoción en el sistema sanitario de todo el mundo; el Comité Internacional de Taxonomía de Virus lo denominó SARS-CoV-2, agente causante de la enfermedad COVID-19.

El espectro de gravedad de la enfermedad es muy amplio: la mayoría de los pacientes no presentan gravedad, pero otros pueden desarrollar neumonías, y la insuficiencia respiratoria aguda es la causa más frecuente de mortalidad.

Objetivo: analizar y desarrollar las distintas alternativas terapéuticas aportadas por la Biotecnología para tratar los síntomas de aquellos pacientes con COVID-19.

Metodología: se realizó una revisión de la bibliografía disponible, a partir de enero de 2020 en PubMed, acerca de los tratamientos que se encuentran aún en ensayos clínicos y aquellos que cuentan con aprobación bajo uso de emergencia para la enfermedad COVID-19. También se realizaron búsquedas a través de Google y Google Académico para publicaciones de organismos de Salud en referencia a políticas de salud establecidas para la terapéutica durante dicha pandemia.

Resultados: este trabajo aborda las nuevas alternativas terapéuticas para COVID-19 derivadas de la Biotecnología, que se encuentran tanto en uso como en etapas de ensayos clínicos comprendidos dentro del segmento de los biofármacos y las bioterapias. Se incluye un breve resumen del estatus regulatorio de entidades de salud, el mecanismo de acción de dichas terapias y características generales de cada uno. Se incluyen novedosas bioterapias que se empezaron a implementar para afrontar la pandemia.

Conclusiones: la pandemia de coronavirus está poniendo a prueba el sistema sanitario internacional, para brindar soluciones tanto desde el diagnóstico y prevención como para el tratamiento de la población a fin de disminuir la mortalidad. Esto incluyó, obviamente también, al área de la Biotecnología aplicada a la salud, que ha aportado en los tres aspectos mencionados; el presente trabajo se centra en las respuestas de tipo terapéutico que ha brindado y que están comercializadas o en fases clínicas.

Palabras clave: biofármacos, bioterapias, microbiota, ECA-2, anticuerpo monoclonal, COVID-19, SARS-CoV-2.

Therapeutics and biotherapies for covid-19

INTRODUCTION

A new coronavirus outbreak emerged in 2019 in Wuhan, China, causing a shock to the healthcare system around the world; the International Committee on Taxonomy of Viruses named it SARS-CoV-2, the infectious agent of the COVID-19 disease.

Autor para correspondencia: aida.sterin@hospitalitaliano.org.ar, Sterin Prync AE.

Recibido: 6/07/22 Aceptado: 2/12/22 En línea: 30/12/2022

DOI: <http://doi.org/10.51987/revhospitalbaire.v42i4.237>

Cómo citar: Sterin Prync AE, Fasciolo FR, Rosales A, Vázquez NS y Carlucci AM. Tratamientos y bioterapias para COVID-19. Rev. Hosp. Ital. B.Aires. 2022;42(4):231-239.

The spectrum of severity of the disease is very wide, most patients are not serious, but others can develop pneumonia, with acute respiratory failure being the most frequent cause of mortality.

Objective: to analyze and develop the different therapeutic alternatives provided by Biotechnology dedicated to Health, to treat the symptoms of those COVID-19 patients who require it, and thus reduce mortality.

Methodology: a review of the available literature from January 2020 in PubMed of the treatments that are still in clinical trials and those that have been approved under emergency use for the disease COVID-19 was performed. Searches were also carried out through Google and Google Scholar for publications of Health organizations in reference to health policies established for therapeutics during the mentioned pandemic.

Results: this work addresses the new therapeutic alternatives derived from Biotechnology, which are both in use and in stages of clinical trials, to treat patients who developed COVID-19 included within the segment of biopharmaceuticals and biotherapies. A brief summary of the regulatory status of health entities, the mechanism of action of said therapies and general characteristics of each one is included. Innovative biotherapies that began to be implemented to face the pandemic are included.

Conclusions: The coronavirus pandemic has driven the international health system to the test, to provide solutions both from the diagnosis, prevention and treatment of the population to reduce the mortality of patients. This obviously also included the area of Biotechnology applied to health, which has contributed in the three aspects mentioned. The present work focuses on the therapeutic responses that it has provided and that are commercialized or in clinical phases.

Key words: biopharmaceuticals, biotherapies, microbiota, ACE 2, monoclonal antibody, COVID-19, SARS-CoV-2

INTRODUCCIÓN

Un nuevo brote de coronavirus en la ciudad de Wuhan, China, fue comunicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 31 de diciembre de 2019 causando conmoción entre la comunidad médica y el resto del mundo. Este nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, según el Comité Internacional de Taxonomía de Virus, causa la enfermedad COVID-19.

Los coronavirus son virus envueltos de ARN de sentido positivo no segmentados que pertenecen a la familia *Coronaviridae* y al orden *Nidovirales*, y se distribuyen ampliamente en los seres humanos y otros mamíferos, originando múltiples afecciones que van desde una gripe común hasta la muerte. La estructura del SARS-CoV-2 comprende una nucleocápside helicoidal (N) y una envoltura externa compuesta de una matriz proteica (M), una proteína de envoltura (E) y una proteína *spike* (S). Esta última proteína presenta un dominio capaz de unirse a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) y, de esta forma, ingresar en las células (Fig. 1)¹.

En el presente trabajo analizaremos y desarrollaremos las distintas alternativas terapéuticas estudiadas por la Biotecnología.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de la bibliografía disponible en PubMed acerca de los tratamientos que se encuentran aún

en ensayos clínicos y aquellos que cuentan con aprobación bajo uso de emergencia para la enfermedad COVID-19. Se utilizaron todos los artículos publicados entre enero de 2020 y noviembre de 2021 con relación directa a los protocolos y ensayos clínicos que se realizaron con ellos; también se efectuaron búsquedas a través de buscadores de publicaciones de organismos de Salud en referencia a políticas de salud establecidas para la terapia durante dicha pandemia.

RESULTADOS MEDICAMENTOS CONVENCIONALES *Fármacos tradicionales*

Se vieron resultados favorables con el uso de corticosteroides para disminuir o prevenir efectos hiperinflamatorios en el paciente infectado. El 4 de agosto de 2021, la Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA) aprobó una nueva solicitud abreviada de fármaco para la inyección de fosfato sódico de dexametasona, como política temporal para la combinación de ciertos medicamentos en pacientes hospitalizados por COVID-19².

Antivirales

Con respecto a los fármacos antivirales ya conocidos, se comenzaron a realizar ensayos clínicos pero, de todos los probados, se evidencian pocos resultados favorables contra el SARS-CoV-2, aunque el remdesivir es el único aprobado por la FDA en pacientes hospitalizados mayores de 12 años. Es un profármaco análogo de nucleótido

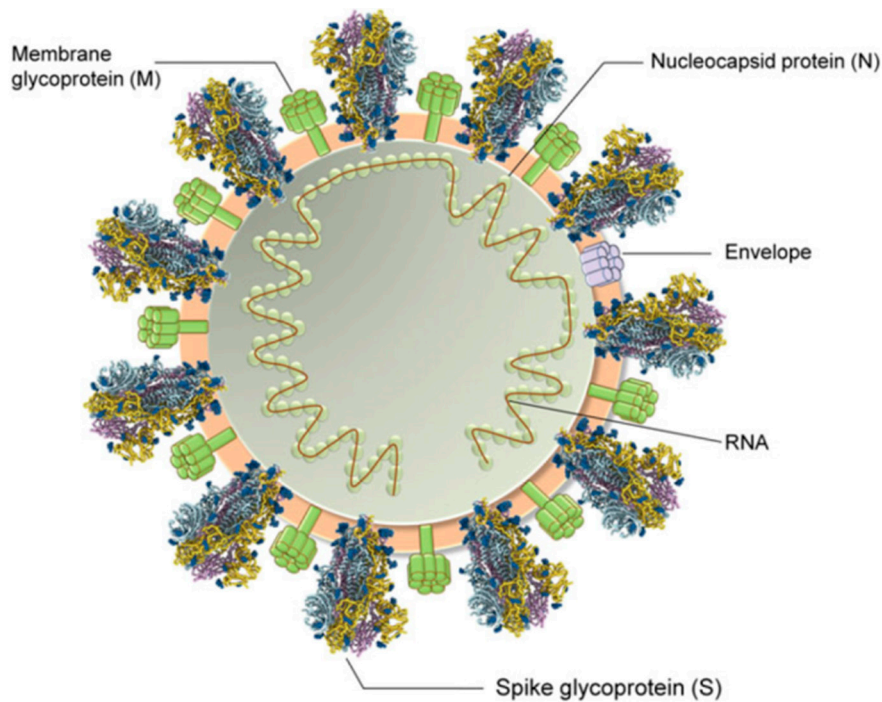


Figura 1. Estructura del SARS-CoV-2².

de adenosina sustituido con 1'-ciano, que fue desarrollado originalmente para el tratamiento del virus de Ébola, pero ha mostrado actividad antiviral *in vitro* contra un amplio espectro de virus de ARN, incluido el virus SARS-CoV-2. Con respecto al mecanismo de acción, se une a la ARN polimerasa viral dependiente de ARN, inhibiendo la replicación viral a través de la terminación prematura de la transcripción del ARN³.

Otros compuestos estudiados fueron la cloroquina o hidroxicloroquina y/o azitromicina, nitazoxanida, ivermectina, lopinavir/ritonavir, pero en ningún caso se recomienda su uso en pacientes con COVID-19, en función de que los resultados clínicos no permiten concluir que su uso sea beneficioso.

La FDA emitió una autorización de uso de emergencia para Paxlovid® de Pfizer, compuesto por los fármacos nirmatrelvir y ritonavir, que se administran en forma conjunta en el mismo comprimido para uso oral. Se aprobó para el tratamiento de la enfermedad leve a moderada por COVID-19 en pacientes mayores de 12 años. Estos deben haber dado positivos a la prueba directa de SARS-CoV-2, y tener un alto riesgo de progresión a enfermedad grave. Paxlovid® demostró una reducción en el riesgo de hospitalización y/o muerte en el 89% de los pacientes en estudio. Se administra bajo prescripción médica lo antes posible después del diagnóstico de COVID-19 y dentro de los cinco días posteriores al inicio de los síntomas. Este es un fármaco inhibidor de la replicación viral por

inhibir justamente la proteasa necesaria para esa etapa; la administración conjunta con ritonavir está justificada por el aumento que se observa en el tiempo de vida media en el organismo⁴.

Sin embargo, cabe destacar que en la Guía de tratamientos para COVID-19 del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH, por sus siglas en inglés, <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/ritonavir-boosted-nirmatrelvir--paxlovid-/>) hay una alerta especial sobre las interacciones de ambos fármacos. El nirmatrelvir reforzado con ritonavir tiene interacciones farmacológicas significativas, principalmente debido al componente ritonavir de la combinación. El ritonavir es un potente inhibidor de CYP3A (Citocromo P450 familia 3, subfamilia A, enzima muy importante en el metabolismo de fármacos) y un inhibidor de la glicoproteína P. Se requiere un refuerzo de ritonavir para aumentar la exposición de nirmatrelvir a una concentración que sea eficaz contra el SARS-CoV-2. Esto puede requerir aumentar las concentraciones de ciertos medicamentos dados en forma concomitante, lo que aumenta el potencial de toxicidad farmacológica grave y, en ocasiones, potencialmente mortal. Además, el ritonavir es un inhibidor, inductor y sustrato de varias otras enzimas metabolizadoras de fármacos y/o transportadores de fármacos.

Debido a que el nirmatrelvir potenciado con ritonavir es el único antiviral oral altamente eficaz para el

tratamiento de la COVID-19, las interacciones farmacológicas que pueden manejarse de manera segura no deben impedir el uso de este medicamento.

El curso de tratamiento de nirmatrelvir potenciado con ritonavir para COVID-19 es de 5 días. La inhibición de CYP3A4 ocurre rápidamente después de iniciar ritonavir, y la inhibición máxima ocurre dentro de las 48 horas. Después de suspender ritonavir, un 70 a 90% de la inhibición de CYP3A4 se resuelve dentro de los 2 a 3 días. El tiempo hasta la resolución de la inhibición varía según ciertos factores, como la edad del paciente; por lo tanto, la resolución puede tardar más en algunas personas, como en los ancianos. Cuando se usa ritonavir durante 5 días, es menos probable que sus propiedades de inducción sean clínicamente relevantes que cuando el fármaco se usa de manera crónica (p. ej., en personas que toman inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]). Tanto el nirmatrelvir como el ritonavir son sustratos de CYP3A. Por lo tanto, el nirmatrelvir reforzado con ritonavir no debe administrarse dentro de las 2 semanas posteriores a la administración de un inductor potente de CYP3A4 (rifampicina). El nirmatrelvir potenciado con ritonavir está contraindicado en este contexto, ya que la compensación tardía de la inducción enzimática puede reducir las concentraciones de nirmatrelvir y ritonavir, lo que puede hacer que el tratamiento sea ineficaz contra el SARS-CoV-2. En su lugar, se debe prescribir un tratamiento alternativo para COVID-19.

Por otro lado, la farmacéutica Merck propuso el Molnupiravir®, para reducir las hospitalizaciones y muertes por COVID-19; en los resultados preliminares se observó una reducción de estos eventos en el 50% de los casos. El 23 de diciembre de 2020, la FDA aprobó también este medicamento para el tratamiento de COVID-19 de leve a moderado en adultos, que deben ser mayores de 18 años (porque puede afectar el crecimiento óseo y cartilaginoso) y que además presenten un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave. También para quienes las opciones de tratamiento de COVID-19 autorizadas no son accesibles o clínicamente apropiadas. El momento para la prescripción de Molnupiravir a un paciente es idéntico al de Paxlovid; se administra en cuatro cápsulas de 200 miligramos por vía oral cada 12 horas durante un máximo de cinco días consecutivos. Su mecanismo de acción se ejerce por inhibición de la replicación viral, a través de la introducción de errores en el código genético del virus SARS-CoV-2⁴.

Según algunos expertos, estas formas farmacéuticas ofrecen ventajas comparativas con otros tratamientos propuestos como, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales, que requieren mayores cuidados de conservación y deben ser aplicados vía parenteral, lo que conlleva la necesidad de hospitalización. Los antivirales, en cambio, se pueden prescribir al comienzo de los síntomas y seguir la evolución del paciente de forma ambulatoria. Por tales factores se considera que estos fármacos pueden traer un cambio en el paradigma de cómo se afronta la pandemia, puesto que podrían reducir la presión en el sistema sanitario.

BIOFÁRMACOS

Los biofármacos son medicamentos cuyo principio activo es de naturaleza biológica y es producido por biotecnología. Incluyen, entre otros, sueros terapéuticos, antitoxinas, vacunas, componentes o derivados de la sangre, anticuerpos monoclonales y proteínas recombinantes usadas para una gran variedad de objetivos terapéuticos diferentes. Las fuentes y métodos de producción comprenden, pero no se limitan al cultivo de células, microorganismos, extracción a partir de tejidos o fluidos biológicos, técnicas del ADN recombinante, técnicas de hibridoma, etc. Se utilizan para prevención, tratamiento, o diagnóstico *in vivo* de ciertas enfermedades. En la tabla 1 se resumen los biofármacos pioneros propuestos para el tratamiento de la COVID-19.

Anticuerpos monoclonales e inmunomoduladores

Entre los biofármacos usados en pacientes que cursan la enfermedad COVID-19, se encuentran disponibles combinaciones de anticuerpos monoclonales que tienen como blanco terapéutico la proteína *spike* del SARS-CoV-2, entre ellos:

- Bamlanivimab + etesevimab: se vio una reducida eficacia del uso de este esquema en la variante gamma y beta.
- Casirivimab + imdevimab: recomendado como profilaxis posexposición en pacientes susceptibles a infectarse. La dosis es casirivimab 600 mg + imdevimab 600 mg por vía intravenosa.
- Sotrovimab: anticuerpo que tiene afinidad por un epítipo en la proteína *spike* del SARS-CoV-2. La dosis es de 500 mg por vía intravenosa. Por otro lado, existen anticuerpos monoclonales dirigidos a interleuquinas proinflamatorias, entre los que se encuentran:
 - Tocilizumab y sarilumab: son humanizados, e inhiben el receptor de la interleuquina 6 (IL-6), una citocina involucrada en procesos inflamatorios; de esta manera disminuyen el proceso inflamatorio desencadenado por el virus SARS-CoV-2. El Ministerio de Salud de la Nación (MSAL) (21/5/2021) indica que existe una relación equilibrada riesgo-beneficio para su uso en pacientes graves. En pacientes no graves no se recomienda este tratamiento⁵. La FDA (24/7/2021) autorizó su uso de emergencia para el tratamiento en adultos hospitalizados y pediátricos que reciben corticosteroides y requieren oxígeno.
 - Siltuximab: es quimérico recombinante humano-ratón que también se une a IL-6, inhibiendo sus efectos.

El MSAL indica que no hay evidencia a la fecha que permita emitir una recomendación a favor o en contra de terapias inmunomoduladoras, excepto en el marco de un ensayo clínico. La FDA ha aprobado ensayos de fase III para evaluar anticuerpos bloqueantes de la interleuquina 1, inhibidores JAK, interferones e inhibidores de quinasas y complementos; hasta el momento no hay evidencia segura para recomendar su uso en pacientes infectados.

Tabla 1. Biofármacos pioneros propuestos para el tratamiento de la COVID-19, distribuidos según su blanco terapéutico

Biofármacos		
Anticuerpos monoclonales inmunomoduladores		
Contra el virus		
Banlanimimab + etesevimab		
Casirivimab + imdevimab		
Sotrovimab		
Dirigidos a interleuquinas		
Tocilizumab y sarilumab	Inhibidores del receptor de IL-6	FDA autoriza su uso en emergencia MSAL* determinó buena relación riesgo-beneficio
Siltuximab	Se une a IL-6	FDA aprueba ensayos en fase II MSAL no encuentra evidencia para recomendar su uso

*MSAL: Ministerio de Salud de la Nación.

Suero hiperinmune de equinos

Se trata de una inmunoterapia pasiva con fragmentos F (ab')₂ de inmunoglobulinas equinas policlonales con gran capacidad neutralizante anti-SARS-CoV-2. El objetivo es que los anticuerpos policlonales reconozcan y se unan en varias regiones a la molécula clave del virus, bloqueando los sitios de interacción con sus receptores. Para su obtención, primeramente se produce el antígeno, para lo cual se transfectan células de la línea celular HEK (del inglés *Human Embionary Kidney*) con un plásmido de expresión que contiene ADN con la región codificante del dominio de unión al receptor RBD (del inglés *Receptor Binding Domain*) de la proteína espiga (*spike*) del virus SARS-CoV-2. A continuación, se cultivan las células transfectadas; la proteína RBD recombinante se obtiene en forma soluble, se purifica, dializa, concentra y esteriliza. Luego se utiliza para inmunizar a caballos de entre 6 y 10 años de edad, obteniéndose altos títulos de anticuerpos que se testean y controlan adecuadamente. Finalmente, se digiere con pepsina el plasma de caballo inmunizado para obtener los fragmentos de unión al antígeno F (ab')₂ (por sus siglas en inglés) de las moléculas de inmunoglobulina. Se seleccionan y purifican los fragmentos F (ab')₂ con mayor afinidad por RBD. La solución a granel obtenida se esteriliza por nanofiltración y se fracciona en viales de vidrio estériles⁶.

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprobó su uso en "condiciones especiales" para tratar pacientes con COVID-19 moderada y severa^{7,8}. Sin embargo, se establece que la evidencia actual no permite recomendar su uso en forma rutinaria. El 21/04/2021 el Gobierno de la Nación Argentina publicó que el balance riesgo-beneficio no favorece su uso en pacientes con COVID-19 en cualquier estadio, debido a la baja certeza sobre su eficacia y sus altos costos de implementación⁹.

Plasma de pacientes recuperados de COVID-19

El plasma de donantes puede contener anticuerpos contra el SARS-CoV-2 que ayudarían a suprimir el virus y modificar la respuesta inflamatoria; se trata de una inmunoterapia pasiva. Se obtiene por aféresis (técnica mediante la cual se separan los componentes de la sangre); para ello se recoge el plasma donado de pacientes con COVID-19 sanos y recuperados asintomáticos durante más de 14 días^{10,11}.

El MSAL indica que no hay evidencia que permita recomendar, a favor o en contra, el uso de plasma de convalecientes⁵.

Estrategias para evitar el desequilibrio de ECA/ECA2

El SARS-CoV-2 ingresa en las células humanas a través de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) de la superficie celular, el cual es un componente clave del sistema renina-angiotensina (RAS); este sistema es un mecanismo fisiológico con un papel regulador clave en varias funciones del sistema cardiovascular.

En la vía enzimática principal (clásica), la renina convierte el angiotensinógeno en angiotensina I (Ang I). La Ang I luego se convierte en angiotensina II (Ang II) por la enzima de conversión de angiotensina (ECA).

En la vía enzimática no clásica, la ECA-2 convierte la Ang II en angiotensina 1-7 (Ang 1-7) y la Ang I en angiotensina 1-9 (Ang 1-9). La Ang-II se une a los receptores AT-1r (Receptor de Angiotensina I) y AT-2r (Receptor de Angiotensina II), mientras que la Ang 1-7 y la Ang 1-9 se unen al receptor Mas (MASr)¹² (Fig. 2).

La evidencia muestra que la infección por SARS-CoV-2 produce un aumento de la ECA-2 en las primeras etapas de la infección y, luego, una rápida disminución en las etapas más graves debido a la endocitosis de esta provocada por ser receptor del virus, lo que determina

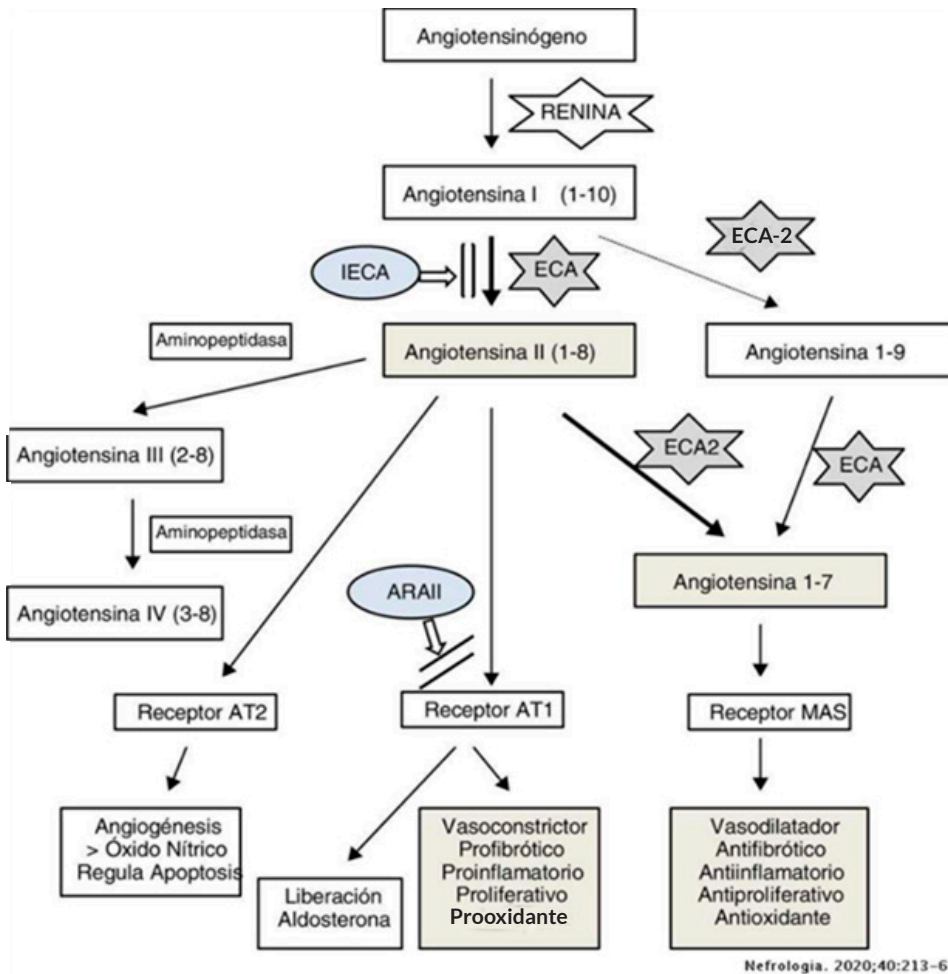


Figura 2. Componentes clave del sistema renina-angiotensina para esquematizar las vías enzimáticas clásica y no clásica de la que participan las angiotensina I y II¹³.

un aumento de la angiotensina II circulante. Esta evidencia sugiere el importante papel que desempeña el RAS durante la infección viral por COVID-19, en particular, por el desequilibrio de ECA/ECA-2, lo que crea una mayor activación del eje ECA/Ang II/AT1-r con una mayor estimulación de AT1r por Ang II con efectos biológicos dañinos conocidos, como el aumento de la inflamación, la vasoconstricción, la actividad profibrótica y una disminución de la Ang 1-7 (acción protectora)¹⁴ (Fig. 3).

Por estas razones surgieron tres estrategias farmacológicas que apuntan a restablecer el equilibrio ECA1/ECA-2 a favor del eje ECA-2/Ang¹⁻⁷; a continuación, en las tablas 2 y 3, se señalan las que han llegado a instancias clínicas:

- 1) Bloquear la accesibilidad del virus a la ECA-2 unida a la membrana celular (ECA-2 como receptor)
- 2) Modular la respuesta inflamatoria apuntando a la ECA-2 como enzima (tabla 2)
- 3) Bloquear el receptor de angiotensina II (AT1R) para reducir la inflamación (tabla 3)

El grupo de fármacos antihipertensivos que bloquean el receptor AT1 de la angiotensina II se han postulado como agentes farmacológicos provisionales para tratar la inflamación pulmonar inducida por el COVID-19. Un análisis farmacológico²⁴ sugirió que el telmisartán era el mejor candidato. Se estudió en pacientes²⁵ y se concluyó que, administrado en dosis altas, tiene efecto antiinflamatorio y podría reducir la morbilidad y la mortalidad en los pacientes hospitalizados infectados con SARS-CoV-2.

BIOTERAPIAS

Microbiota intestinal

La microbiota es el conjunto de microorganismos (bacterias, virus, hongos, arqueas, protistas) que habitan nuestro cuerpo y se encuentran en relación simbiótica con él. La ruptura de dicho equilibrio (disbiosis) se asocia con enfermedades y cambios en la composición taxonómica, diversidad y función de la microbiota intestinal causando malestares (diarrea, estreñimiento, obesidad, etc.)^{26,27}.

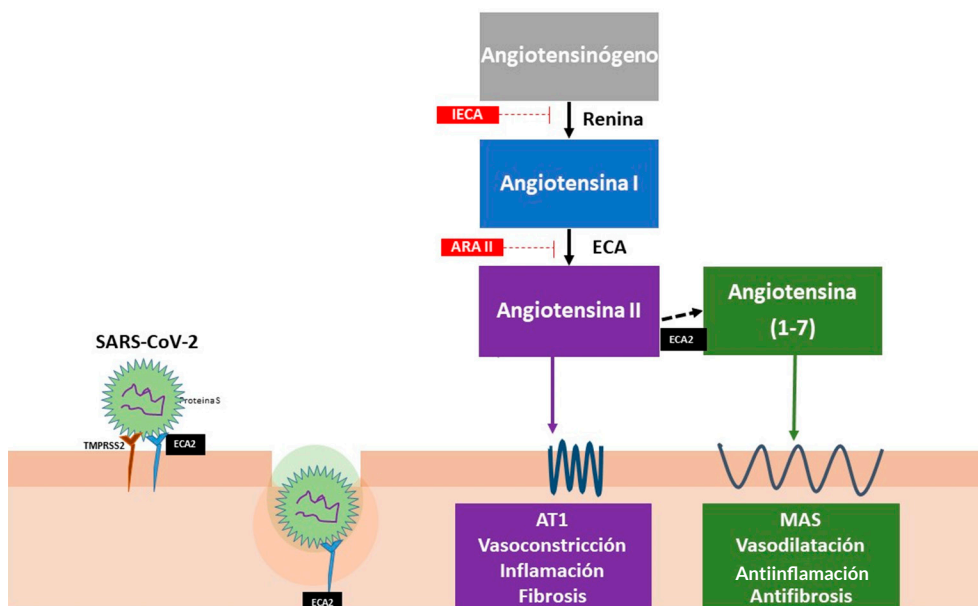


Figura 3. Esquema representativo de las vías de señalización que se disparan luego de la infección por SARS-CoV-2¹⁵.

Tabla 2. Estrategia farmacológica para restablecer el equilibrio ACE1/ACE2. 1) Bloquear la accesibilidad del virus a la ACE2 unida a la membrana celular (ACE2 como receptor)

Estrategia diseñada	Tipo de agente terapéutico	Ensayos y estatus regulatorio
ECA-2 exógena capaz de atrapar al virus e impedir su unión a las células	ECA-2 humana recombinante	Tres productos en fase clínica en humanos ^{16,17}
Agentes que promueven o inhiben la internalización de la ECA-2	Arbidol (umifenovir, favipiravir)	Fármaco aprobado por la FDA como antiviral ¹⁸

Tabla 3. Estrategia farmacológica para restablecer el equilibrio ACE1/ACE2. 2) Modular la respuesta inflamatoria apuntando a la ACE2 como enzima

Estrategia diseñada	Tipo de agente terapéutico	Ensayos y estatus regulatorio
Agentes que potencian la actividad enzimática de la ECA-2	Aceturato de diminaceno (DIZE)	Fase clínica en humanos ^{19,20}
Agentes que simulan la actividad de la ECA-2	Ang-(1-7) o AVE0991	Fase clínica en humanos ²¹
Agentes que reducen la degradación de la ECA-2	Inhibidores de la TMPRSS2 (camostat, cafamostat)	Camostat y nafamostat están aprobadas en Japón para el tratamiento de pancreatitis, en estudios de fase clínica y preclínica para COVID-19 ^{22,23}

El SARS-CoV-2 puede infectar a las células intestinales generando disbiosis, inflamación intestinal y síntomas en el tracto gastrointestinal (TGI), y es de peor pronóstico en los pacientes que poseen una respuesta inmunitaria desequilibrada, debido a que la microbiota regula factores de la inmunidad y secreción masiva de

citocinas inflamatorias. Dichas condiciones propician un medio inflamatorio disbiótico que induce la expresión de ECA-2, aumentando la replicación del SARS-CoV-2 en el TGI y la diseminación a otros sitios. La ECA-2 captura aminoácidos de la dieta, regula la expresión de péptidos antimicrobianos (inmunidad innata) y es un regulador

del microbioma intestinal y la inmunidad^{26,27}. Se vio que existen interacciones bidireccionales de la mucosa respiratoria y la microbiota intestinal, conocidas como eje intestino-pulmón. Diversos estudios realizados en pacientes que padecen COVID-19 demuestran que existe un desequilibrio de la microbiota faríngea y pulmonar, lo que refuerza la hipótesis de que las superficies mucosas pueden estar conectadas y que todo lo que ocurre en la mucosa del TGI puede tener consecuencias sobre otros sitios del organismo²⁸.

Hay un número creciente de estudios que evalúan el efecto de la administración de probióticos y prebióticos en la reducción de incidencia, duración y gravedad de las infecciones respiratorias virales en los seres humanos. Los probióticos (microorganismos vivos que, cuando son administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del hospedero) pueden tener dos diferentes impactos inmunomoduladores: 1) una respuesta inmunoestimulante, con aumento en la actividad fagocítica de macrófagos, células dendríticas y neutrófilos, además de un aumento de la actividad de células *natural killer* (NK), liberación de citocinas inflamatorias y Th1/Th17 en la mucosa intestinal. Y 2) una respuesta antiinflamatoria, en la que algunas cepas probióticas pueden inducir células T reguladoras, a través de células dendríticas en la mucosa intestinal, induciendo IL-10, TGF- β e incrementando la producción de inmunoglobulina A (IgA) y de la función de la barrera intestinal. Dada la tormenta de citocinas observada en COVID-19, esta terapéutica podría beneficiar a los pacientes por mecanismos como el establecimiento de la barrera intestinal por una mayor expresión del sello intercelular y producción de ácidos grasos de cadena corta aumentada, que provoca un efecto antiinflamatorio y podría, teóricamente, reducir la invasión de colonocitos de SARS-CoV-2.

La modulación de la microbiota intestinal está siendo investigada como una posible terapia adyuvante para COVID-19. Esto permite pensar la modulación del microbioma intestinal como un blanco terapéutico prometedor²⁷.

Células madre mesenquimales

La evidencia clínica indica que los pacientes críticos, y especialmente los ancianos, requieren terapias adyuvantes eficaces además de los tratamientos de atención estándar para reducir la tasa de mortalidad y mejorar la recuperación.

Las actuales terapias adyuvantes basadas en la regeneración que han sido aceptadas o se encuentran en ensayos clínicos incluyen la infusión de plasma de convalecientes, el trasplante de células madre mesenquimales (MSC, por sus siglas en inglés) y vesículas extracelulares (EV, por sus siglas en inglés) derivadas de MSC.

Las MSC se pueden aislar de diversas fuentes de tejido, como médula ósea, tejido adiposo, sangre periférica, placenta, cordón umbilical, líquido amniótico y tejidos gingivales. Tienen excelente capacidad proliferativa y un potencial de diferenciación intrínseco que no se ha

encontrado en otro tipo de células. Su utilización ha exhibido un excelente perfil de seguridad en más de 950 ensayos clínicos registrados y con más de 10 000 pacientes tratados; presenta propiedades reparadoras, regenerativas, inmunomoduladoras y endógenas. En el pasado, las MSC se han probado clínicamente para el tratamiento de enfermedades de injerto contra huésped, y anomalías inmunitarias asociadas a varios virus, como el HIV, hepatitis B e influenza. Más recientemente se vieron resultados variables pero prometedores en el síndrome agudo respiratorio con etiología viral o no viral, a través de mecanismos paracrinos, que incluyen la secreción de factores de crecimiento y citocinas, así como la liberación de vesículas extracelulares que comprenden exosomas y microvesículas.

Alternativamente, el aprovechamiento de la capacidad de secreción paracrina regenerativa de las MSC alogénicas, a través de goteo intravenoso en COVID-19, podría demostrarse como una terapia adyuvante eficaz. Uno de los obstáculos traslacionales que deben superarse para este tipo de terapia, actualmente, es su alto costo^{29,30}.

CONCLUSIÓN

La pandemia de coronavirus sigue avanzando en el mundo, pero afortunadamente, también lo hacen los estudios y la evidencia científica sobre el virus SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19. La comunidad dedicada a la Biotecnología aplicada a la salud humana ha redoblado sus esfuerzos para aportar distintas estrategias: secuenciar genéticamente el virus, desarrollar pruebas diagnósticas, vacunas, y ayudar a sobrellevar los síntomas para disminuir la mortalidad de los pacientes.

En el presente trabajo se tratan las alternativas terapéuticas ofrecidas, muchas de las cuales continúan en fase de desarrollo clínico o preclínico, por lo que se debe esperar a obtener más información con respecto a estos prometedores tratamientos, para ir incorporándolos paulatinamente a las actualizaciones basadas en evidencia, que cada país lleva a cabo en pos de la disminución de la mortalidad y un manejo más apropiado de los síntomas.

Agradecimientos: agradecemos a la Dra. Susana Llesuy y al Dr. Miguel Ángel De Cristóforo, por su apoyo y colaboración en la corrección de este artículo. También a los siguientes alumnos que no integran la Revisión pero que participaron a través del material de sus parciales: Sol Ana Bahillo Cozza, María Laura Barberis, Lucía Micaela Chaves, Juana Freggiaro, Nicole Schweid, Camila Ernestina Antonelli, Juan Martín Ermocida y Sofía Carla Raventos.

La revisión fue realizada en la asignatura Biotecnología y Biotecnología Farmacéutica del último año de las carreras de Bioquímica y Farmacia, del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

- Defendi HGT, da Silva Madeira L, Borschiver S. Analysis of the COVID-19 vaccine development process: an exploratory study of accelerating factors and innovative environments. *J Pharm Innov.* 2022;17(2):555-571. <https://doi.org/10.1007/s12247-021-09535-8>.
- Saxena SK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapeutics. Singapore: Springer Nature; 2020. 213 p. <https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7>.
- National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): treatment guidelines [Internet]. Bethesda, MD: NIH; last update 2022 Nov 10 [citado 2022 jul 14]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
- U.S. Food & Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes additional oral antiviral for treatment of COVID-19 in certain adults [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 2021 Dec 23 [citado 2022 jul 14]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-oral-antiviral-treatment-covid-19-certain>.
- Argentina. Ministerio de Salud. Actualizaciones basadas en evidencia COVID-19 [Internet]. Buenos Aires: el Ministerio; 2022 jul 7 [citado: 2022 jul 14]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/actualizaciones>.
- Zylberman V, Sanguineti S, Pontoriero AV, et al. Development of a hyperimmune equine serum therapy for COVID-19 in Argentina. *Medicina (B Aires)*. 2020;80 Suppl 3:1-6.
- Argentina. Poder Ejecutivo Nacional. Disposición DI.2020-9175 APN-DGA#ANMAT. Buenos Aires: PEN; 2020 dic 22 [citado 2022 jul 14]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/dispo_anmat-9175-2020.pdf.
- Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. Área de Farmacia. Recomendaciones de organismos, agencias de salud y sociedades científicas nacionales e internacionales para el tratamiento farmacológico de COVID-19 versión 6. Buenos Aires: el Hospital; 2020 dic 30 [citado 2022 jul 14]. Disponible en: https://www.garrahan.gov.ar/PDFS/medicamentos/ROAST_COVID-19.pdf.
- Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC). Actualizaciones basadas en evidencia: inmunoterapia pasiva con anticuerpos policlonales equinos (suero equino hiperinmune) para el tratamiento de pacientes con COVID-19 [Internet]. Buenos Aires; CONETEC; 2021 abril 21 [citado 2021 dic 12]. (Informe de evaluación de tecnologías sanitarias COVID N.º2. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-2-covid-19-suero-equino.pdf>.
- Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, et al. A randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(7):619-629. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031304>.
- Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, et al. Significantly decreased mortality in a large cohort of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients transfused early with convalescent plasma containing high-titer anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike protein IgG. *Am J Pathol.* 2021;191(1):90-107. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.10.008>.
- Ferrara F, Vitiello A. Scientific hypothesis for treatment of COVID-19's lung lesions by adjusting ACE/ACE2 imbalance. *Cardiovasc Toxicol.* 2021;21(6):498-503. <https://doi.org/10.1007/s12012-021-09649-y>.
- Lamas-Barreiro JM, Alonso-Suárez M, Fernández-Martín JJ, et al. Supresión de angiotensina II en la infección por el virus SARS-CoV-2: una respuesta terapéutica. *Nefrología.* 2020;40(3):213-216. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.04.006>.
- Rysz S, Al-Saadi J, Sjöström A, et al. COVID-19 pathophysiology may be driven by an imbalance in the renin-angiotensin-aldosterone system. *Nat Commun.* 2021;12(1):2417. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22713-z>.
- Pérez PC, Fernández LM, García-Cosío MD, et al. Sistema renina-angiotensina-aldosterona y COVID19. Implicaciones clínicas [The renin-angiotensin-aldosterone system and COVID-19. Clinical implications]. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2020;20:27-32. [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(20\)30032-7](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(20)30032-7).
- Haschke M, Schuster M, Poglitsch M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in healthy human subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2013 Sep;52(9):783-92. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0072-7>.
- Khan A, Benthin C, Zeno B, et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2017;21(1):234. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1823-x>.
- Touret F, Gilles M, Barral K, et al. In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication. *Sci Rep.* 2020;10(1):13093. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70143-6>.
- Haber PK, Ye M, Wysocki J, et al. Angiotensin-converting enzyme 2-independent action of presumed angiotensin-converting enzyme 2 activators: studies in vivo, ex vivo, and in vitro. *Hypertension.* 2014;63(4):774-782. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02856>.
- Qi Y, Zhang J, Cole-Jeffrey CT, et al. Diminazene aceturate enhances angiotensin-converting enzyme 2 activity and attenuates ischemia-induced cardiac pathophysiology. *Hypertension.* 2013;62(4):746-752. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01337>.
- Bodiga S, Zhong JC, Wang W, et al. Enhanced susceptibility to biomechanical stress in ACE2 null mice is prevented by loss of the p47(phox) NADPH oxidase subunit. *Cardiovasc Res.* 2011;91(1):151-161. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr036>.
- Hoffmann M, Hofmann-Winkler H, Smith JC, et al. Camostat mesylate inhibits SARS-CoV-2 activation by TMPRSS2-related proteases and its metabolite GBPA exerts antiviral activity. *EBioMedicine.* 2021;65:103255. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103255>.
- Yamamoto M, Kiso M, Sakai-Tagawa Y, et al. The anticoagulant nafamostat potently inhibits SARS-CoV-2 S protein-mediated fusion in a cell fusion assay system and viral infection In vitro in a cell-type-dependent manner. *Viruses.* 2020;12(6):629. <https://doi.org/10.3390/v12060629>.
- Rothlin RP, Vetulli HM, Duarte M, et al. Telmisartan as tentative angiotensin receptor blocker therapeutic for COVID-19. *Drug Dev Res.* 2020;81(7):768-770. <https://doi.org/10.1002/ddr.21679>.
- Duarte M, Pelorosso F, Nicolosi LN, et al. Telmisartan for treatment of Covid-19 patients: an open multicenter randomized clinical trial. *EClinicalMedicine.* 2021;37:100962. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100962>.
- Kim HS. Do an Altered gut microbiota and an associated leaky gut affect COVID-19 severity? *mBio.* 2021;12(1):e03022-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.03022-20>.
- de Oliveira GLV, Oliveira CNS, Pinzan CF, et al. Microbiota modulation of the gut-lung axis in COVID-19. *Front Immunol.* 2021;12:635471. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.635471>.
- Alvarez J, Fernández Real JR, Guarner F, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterol Hepatol.* 2021;44(7):519-535. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>.
- Sharma D, Zhao F. Updates on clinical trials evaluating the regenerative potential of allogenic mesenchymal stem cells in COVID-19. *NPJ Regen Med.* 2021;6(1):37. <https://doi.org/10.1038/s41536-021-00147-x>.
- Shi L, Wang L, Xu R, et al. Mesenchymal stem cell therapy for severe COVID-19. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):339. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00754-6>.