

De la ciencia básica a la clínica: experiencias en el reposicionamiento de compuestos bioactivos durante la pandemia por COVID-19

Marco Antonio Loza-Mejía¹, Valente Maldonado-Ríos², Rodolfo Pinto-Almazán³,
Alonso Vivar-Sierra¹, Juan Rodrigo-Salazar¹

¹Departamento de Ciencias Químicas, Vicerrectoría de Investigación, Universidad La Salle México

²Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México.

³Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, México

marcoantonio.loza@lasalle.mx

Resumen. El reposicionamiento de fármacos durante la pandemia por COVID-19 surgió como una estrategia prometedora para identificar los medicamentos existentes que podrían ser eficaces en el tratamiento del virus. Al aprovechar los medicamentos que ya han sido aprobados para otras indicaciones, los investigadores pudieron acelerar el proceso de encontrar tratamientos seguros y efectivos. En nuestro grupo de trabajo utilizamos el reposicionamiento de fármacos utilizando química computacional y la evidencia existente sobre el mecanismo de acción de la pentoxifilina y los ácidos grasos omega-3, sustancias con efecto antiinflamatorio que podrían ayudar a disminuir las secuelas en los pacientes y disminuir los tiempos de hospitalización. Para nuestro grupo, representó la primera experiencia de pasar de la ciencia básica a la clínica, al participar en dos estudios piloto en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Palabras Clave: Reposicionamiento de fármacos, omega-3, pentoxifilina, SARS-CoV-2, COVID-19

1 Generalidades de COVID-19

La pandemia por COVID-19, desatada por la propagación del coronavirus SARS-CoV-2, dejó una huella indeleble en la historia reciente de la humanidad, transformando radicalmente nuestra forma de vivir tal como la conocíamos. Desde su aparición a finales de 2019 en la ciudad de Wuhan, China, hasta su rápida expansión por todos los países del mundo, COVID-19 provocó una crisis de salud pública sin precedentes, desafiando a los sistemas sanitarios, la economía global y en general la conducta de la sociedad. La magnitud y la velocidad de la propagación del virus obligaron a las naciones a enfrentar una serie de desafíos multifacéticos, desde la contención de la enfermedad y el desarrollo de vacunas, hasta la adaptación a nuevas formas de vida y trabajo en medio de restricciones sin precedentes.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se han reportado más de 300 millones de casos confirmados de COVID-19 en todo el mundo, con más de 5 millones de fallecimientos causados por la enfermedad y aún un número no estimado con certeza de pacientes con afectaciones y secuelas relacionadas con el padecimiento. Estas cifras son el resultado de la rápida propagación del virus a lo largo de múltiples oleadas pandémicas, que han afectado a casi todos los países y territorios del planeta. Aunque las tasas de casos y muertes varían significativamente

de un país a otro, es evidente que ninguna región puede considerarse como exenta de los efectos por COVID-19.

2 Reposicionamiento de fármacos durante la pandemia por COVID-19

Durante la pandemia por COVID-19, el reposicionamiento de fármacos surgió como una estrategia en la búsqueda de tratamientos efectivos contra el virus. El reposicionamiento de fármacos (*drug repurposing*) consiste en investigar medicamentos previamente estudiados para tratar enfermedades diferentes de aquellas para las que fueron inicialmente desarrollados. La ventaja de esta estrategia es que no se parte de cero, ya que se cuenta con evidencia experimental de los efectos biomoleculares de las sustancias bioactivas en modelos animales, en ensayos clínicos o de farmacovigilancia para fármacos ya aprobados. Por ello, el reposicionamiento ofrece la posibilidad de encontrar tratamientos rápidamente disponibles y potencialmente efectivos, disminuyendo los tiempos de desarrollo.

El reposicionamiento de fármacos durante la pandemia involucró medicamentos de muchas clases; desde antivirales conocidos como el remdesivir o el oseltamivir y compuestos destinados originalmente a tratar otras enfermedades, como la malaria o el ébola. Otros fármacos más bien se trataron se ubicar para paliar los efectos debidos a la desregulación del sistema inmune. Algunos ejemplos fueron:

Hidroxicloroquina: Originalmente utilizada para tratar la malaria y enfermedades autoinmunes como el lupus y la artritis reumatoide, la hidroxicloroquina fue objeto de atención durante la pandemia debido a su posible actividad antiviral. Sin embargo, estudios posteriores arrojaron resultados contradictorios sobre su eficacia y seguridad en el tratamiento del COVID-19.

Remdesivir: Inicialmente desarrollado para tratar el ébola, el remdesivir es un antiviral de amplio espectro que mostró actividad contra varios virus, incluido el coronavirus en estudios de laboratorio. Fue uno de los primeros medicamentos autorizados para uso de emergencia en pacientes hospitalizados con COVID-19 en varios países.

Ivermectina: Utilizada principalmente como antiparasitario en humanos y animales, la ivermectina ha sido objeto de interés como posible tratamiento para el COVID-19. Algunos estudios preliminares sugieren que podría tener actividad antiviral, aunque la evidencia aún es escasa y contradictoria.

Azitromicina: Un antibiótico ampliamente utilizado para tratar infecciones bacterianas en vías aéreas superiores, la azitromicina fue objeto investigación para su posible actividad contra el COVID-19.

Dexametasona: Un corticosteroide que se utiliza principalmente como agente antiinflamatorio, la dexametasona atrajo la atención durante la pandemia por su potencial para reducir la inflamación pulmonar grave asociada con el COVID-19. Estudios clínicos han demostrado que puede mejorar significativamente la supervivencia en pacientes con enfermedad respiratoria aguda severa relacionada con el virus.

Tocilizumab: Un anticuerpo monoclonal que bloquea la interleucina-6 (IL-6), una proteína implicada en la respuesta inflamatoria, el tocilizumab fue investigado como tratamiento para la tormenta de citocinas observada en algunos pacientes graves con COVID-19.

Favipiravir: Un antiviral utilizado en el tratamiento de la influenza, el favipiravir ha sido objeto de interés como posible tratamiento para el COVID-19 debido a su mecanismo de acción que interfiere con la replicación viral.

3 Experiencia con el reposicionamiento de ácidos grasos omega-3

El SARS-CoV-2 infecta las células huésped mediante la interacción de su proteína spike con los receptores superficiales de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), expresados en el pulmón y otros tipos celulares. Aunque varios factores de riesgo podrían explicar por qué algunos países tuvieron tasas de incidencia y letalidad más bajas que otros, deben tenerse en cuenta factores ambientales como la dieta. Nosotros observamos en las estadísticas reportadas por la OMS que los países con una elevada ingesta de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA por sus siglas en inglés) presentaron un menor número de víctimas de COVID-19 y una mayor tasa de recuperación de la enfermedad. Por otra parte, un grupo de investigadores en Reino Unido halló que el ácido linoleico, un PUFA omega-6, podía estabilizar la proteína spike en una conformación cerrada, bloqueando su interacción con ACE2 impidiendo la infección.

Estos hechos nos motivaron a realizar simulaciones computacionales para determinar si otros PUFA también podrían estabilizar la conformación cerrada de la proteína espiga y conducir potencialmente a una reducción de la infección por SARS-CoV-2. En este estudio con un enfoque novedoso computacional-epidemiológico hallamos que: (a) los países cuya fuente de omega-3 es de origen marino tienen menores tasas de letalidad; y (b) al igual que el ácido linoleico, los PUFA omega-3 también podrían unirse a la conformación cerrada de la proteína spike y, por tanto, podrían ayudar a reducir las complicaciones del COVID-19 mediante dos vías: reduciendo la entrada viral en las células y regulando la respuesta inmunológica.

En una segunda etapa del proyecto decidimos pasar a la parte clínica. Soportados en la evidencia computacional y epidemiológica y la baja toxicidad de los PUFA omega-3, sometimos el protocolo ante los comités de investigación y bioética del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca (HRAEI), que fue uno de los principales centros de atención de COVID-19 desde inicios de la pandemia y con experiencia en llevar protocolos clínicos. El protocolo fue aprobado y en una muestra inicial, una dosis de 2g/día durante el periodo de hospitalización, logró mejorar los marcadores pronóstico de la enfermedad como proteína-C reactiva, LDH y algunos metabólicos como niveles de LDL, glucosa y triglicéridos.

Este estudio, que partió de la idea de un estudiante, es para nuestro grupo la primera experiencia de pasar de resultados *in silico* a estudios clínicos, lo cual nos motiva a continuar explorando nuevos tratamientos para otras enfermedades.

En este estudio participaron los estudiantes Alonso Vivar-Sierra, Alonso, María José Araiza-Macías, José Patricio Hernández-Contreras, la jefa de carrera de QFB Dra. Gabriela Ramírez-Vélez, los investigadores Dra. Arely Vergara-Castañeda, Dr. Rodolfo Pinto-Almazán (en ese momento investigador del HRAEI, hoy en la ESM-IPN), Dr. Juan Rodrigo Salazar y Dr. Marco A. Loza-Mejía y los resultados se publicaron en las revistas *Molecules* (Vivar-Sierra et al., 2021) y *Diseases* (Rodríguez-Vera et al., 2024).

4 Experiencia con el reposicionamiento de la pentoxifilina

La pentoxifilina (PTX) es un inhibidor de la fosfodiesterasa que aumenta los niveles de monofosfato de adenosina cíclico, que a su vez activa la proteína cinasa, lo que conduce a una reducción de la síntesis de citocinas proinflamatorias para, en última instancia, influir en el sistema renina-angiotensina (SRA) *in vitro* mediante la inhibición de la expresión del receptor de angiotensina 1 (AT1R). Las propiedades reológicas, antiinflamatorias y del eje renina-angiotensina de la PTX

permiten suponer que este fármaco podría ser una alternativa terapéutica de tratamiento para los pacientes con COVID-19 al ayudar a reducir la producción de las citocinas inflamatorias sin efectos deletéreos sobre el sistema inmunitario para retrasar la eliminación viral. Además, la PTX puede restablecer el equilibrio de la respuesta inmunitaria, reducir el daño al endotelio y a las células epiteliales alveolares, mejorar la circulación y prevenir la trombosis microvascular. Existen pruebas adicionales de que el PTX puede mejorar los parámetros ventilatorios, algo crítico en las complicaciones de la enfermedad.

Estos hechos nos impulsaron a proponer el reposicionamiento de PTX en el tratamiento de COVID-19. La principal ventaja de reposicionar PTX es que se trata de un fármaco asequible que ya está disponible en todo el mundo con un perfil de seguridad establecido, ofreciendo además la posibilidad de analizar inmediatamente el resultado de su uso y las tasas de éxito asociadas.

En un estudio piloto externo en 38 pacientes con COVID-19 moderada y grave llevado a cabo en el Hospital General de Zona número 27 del IMSS entre Junio y Agosto del 2020 para comprobar el efecto de la pentoxifilina en parámetros como la LDH, el recuento de linfocitos, los días de hospitalización, la mortalidad y la proporción de pacientes que precisaron intubación. Veintiséis pacientes fueron aleatorizados para recibir 400 mg de pentoxifilina más tratamiento estándar (grupo pentoxifilina), mientras que el resto recibió el tratamiento estándar (grupo control). El tratamiento con pentoxifilina se asoció con un aumento del 64,25% (IC95% 11,83, 116,68) en el recuento de linfocitos y una disminución del 29,61% (IC95% 15,11, 44,10) en la LDH sérica. Aunque se observó una tendencia a la reducción de los días de hospitalización, la mortalidad y la proporción de pacientes que requirieron intubación, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para estos parámetros, pero sin duda permitió identificar a la PTX como un potencial fármaco para el manejo de las complicaciones por COVID-19.

En este estudio participaron Valente Maldonado, Claudia Hernández-Ramírez, Eniel Alonso Oliva-Pérez, César Omar Sánchez-Martínez, Jorge Fabián Pimentel-González, José Raúl Molina-Sánchez, Yeimmy Zuyenn Jiménez-Villalba, Jaime Chávez-Alderete y Marco A. Loza-Mejía y sus resultados se publicaron en las revistas *Medical Hypothesis* (Maldonado, Loza-Mejía, & Chávez-Alderete, 2020) e *International Immunopharmacology* (Maldonado et al., 2021).

6 Conclusiones y perspectivas futuras

En tiempos recientes se ha puesto en tela de juicio el papel de la investigación básica en una visión en la cual se privilegia únicamente aquello que ofrece beneficios inmediatos o tangibles al corto plazo, mientras que la llamada ciencia básica, suele enfocarse en la explicación de fenómenos o en el estudio de estrategias que contribuyen al crecimiento del marco de conocimiento que una vez fortalecido, conducirá a productos de aplicación del conocimiento más sólidos y que podrán ayudar de manera más efectiva a la sociedad.

Como se apreció definitivamente en esta pandemia, la inversión en investigación en ciencia básica es, en todo caso un “mal menor”. Las vacunas que surgieron a los meses de haber iniciado la contingencia no hubiesen sido posible sin la inversión de más de 20 años en investigación básica sobre los coronavirus, ni sin la ruptura de paradigma que representó crear vacunas a partir de RNA, idea que se consideró en su momento poco viable técnica y financieramente.

En nuestro caso, la pandemia nos obligó a retribuir a la sociedad la inversión que ha hecho en nuestra formación especializada y en los proyectos financiados: no era posible quedarnos de

brazos cruzados ante una sociedad necesitada. Y en efecto, a partir de los ensayos computacionales y la revisión profunda de los mecanismos de acción de los compuestos estudiados, se lograron colocar dos moléculas que fueron estudiadas en estudios clínicos durante la pandemia con resultados favorecedores y que lograron mejorar las condiciones de los pacientes que participaron en los mismos. Ello nos obliga y motiva a continuar estudiando desde la ciencia básica los padecimientos que aquejan a la población, sin que ello implique que somos actores pasivos en la búsqueda de nuevos tratamientos para las enfermedades actuales y futuras de nuestra sociedad.

4 Referencias

1. Maldonado, V., Hernandez-Ramírez, C., Oliva-Pérez, E. A., Sánchez-Martínez, C. O., Pimentel-González, J. F., Molina-Sánchez, J. R., ... Loza-Mejía, M. A. (2021). Pentoxifylline decreases serum LDH levels and increases lymphocyte count in COVID-19 patients: Results from an external pilot study. *International Immunopharmacology*, *90*, 107209. <https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2020.107209>
2. Maldonado, V., Loza-Mejía, M. A., & Chávez-Alderete, J. (2020). Repositioning of pentoxifylline as an immunomodulator and regulator of the renin-angiotensin system in the treatment of COVID-19. *Medical Hypotheses*, *144*, 109988. <https://doi.org/10.1016/J.MEHY.2020.109988>
3. Rodríguez-Vera, D., Salazar, J. R., Soriano-Ursúa, M. A., Guzmán-Pérez, J., Vergara-Castañeda, A., Muñoz-Durán, H., ... Pinto-Almazán, R. (2024). Effectiveness of Omega-3 Fatty Acid Supplementation in Improving the Metabolic and Inflammatory Profiles of Mexican Adults Hospitalized with COVID-19. *Diseases*, Vol. 12. <https://doi.org/10.3390/diseases12010028>
4. Vivar-Sierra, A., Araiza-Macías, M. J., Hernández-Contreras, J. P., Vergara-Castañeda, A., Ramírez-Vélez, G., Pinto-Almazán, R., ... Loza-Mejía, M. A. (2021). In Silico Study of Polyunsaturated Fatty Acids as Potential SARS-CoV-2 Spike Protein Closed Conformation Stabilizers: Epidemiological and Computational Approaches. *Molecules*, *26*(3), 711. <https://doi.org/10.3390/molecules26030711>