

Tratamientos farmacológicos: balance de la investigación farmacológica en torno a la COVID-19

Magí Farré

La aparición hace menos de un año, en diciembre de 2019, de los primeros casos de infección por SARS-CoV-2 y su globalización como pandemia ha representado un reto sin precedentes recientes en la investigación biomédica, afectando desde aspectos genéticos y moleculares hasta clínicos. Destacan los esfuerzos para determinar el agente causal, sus principales características y estructura, la definición de la COVID-19, su curso clínico y sus consecuencias a corto y largo plazo, la búsqueda de nuevos tratamientos o el nuevo uso de otros conocidos, y el desarrollo de vacunas con distintas características.

En este capítulo se desarrollan, desde el punto de vista del autor, algunos de los retos que ha presentado la investigación

farmacológica en torno a la COVID-19 y el balance de los aspectos positivos y negativos resultantes de la necesidad de disponer de tratamientos eficaces para la enfermedad y de vacunas para su prevención. En las tablas 1 y 2 se detallan algunos de los aspectos positivos y negativos que ha tenido la COVID-19 en los procesos de investigación biomédica y de desarrollo de tratamientos, que se exponen brevemente a continuación.

La concentración de la actividad de investigación en la COVID-19 tiene aspectos positivos y negativos. Trasladar la investigación a este campo ha abierto nuevas vías de colaboración entre grupos básicos y clínicos. Esto ha permitido un avance significativo en la velocidad de obtención de resultados,

pero ha perjudicado las líneas habituales, suponiendo en muchos casos retrasos relevantes. Hay que considerar también que, durante la pandemia, muchos laboratorios académicos cerraron y los hospitales concentraron sus facultativos en el tratamiento de los pacientes con COVID-19, sin poder realizar otras actividades. Cabe destacar la aparición de convocatorias específicas de financiación de la investigación en COVID-19 junto a las habituales.

Un aspecto relevante fue buscar tratamientos para una nueva enfermedad. Los cribados masivos de compuestos, evaluando su posible actividad antiviral o antiinflamatoria, condujeron a la evaluación y la reposición de medicamentos (*drug repurposing*) conocidos o ya presentes en las librerías de

Tabla 1. Principales aspectos positivos sobre la investigación farmacológica.

- Concentración de la actividad científica básica y clínica en la COVID-19.
- Creación de consorcios nacionales e internacionales.
- Convocatorias de ayudas específicas para la investigación.
- Incremento de la investigación clínica y de los ensayos clínicos independientes y promovidos por la industria.
- Reposicionamiento de medicamentos ya conocidos.
- Aceleración de los procesos de aprobación de los ensayos clínicos.
- Adaptación del proceso de investigación clínica y garantía de calidad.
- Aceleración de la autorización de tratamientos farmacológicos.
- Adaptación rápida al cambio y trabajo en equipo.
- Adaptación de los procesos editoriales de las revistas y publicación en abierto.
- Aceptación de la publicación en repositorios abiertos de *preprint* para facilitar el intercambio de conocimiento.

Tabla 2. Principales aspectos negativos sobre la investigación farmacológica.

- Urgencia por encontrar un tratamiento.
- Fundamentación de los estudios y los ensayos clínicos muchas veces muy débil.
- Politerapia basada en datos insuficientes básicos y clínicos.
- Uso de medicamentos fuera de indicación aprobada por ficha técnica (*off-label*).
- Concentración de la investigación que puede perjudicar a otras áreas.
- Falta de colaboración real, muchos estudios locales con pocos pacientes.
- Predominio de estudios observacionales que incluyen resultados de tratamiento farmacológico, especialmente series de casos y cohortes retrospectivas sin garantías.
- Proceso de revisión editorial acelerado y poco selectivo en revistas biomédicas, que resulta en demasiadas publicaciones repetitivas.
- Incremento desmedido del número de publicaciones y merma de su calidad.
- Muchas publicaciones *preprint* sin revisión por pares y que al final no son aceptadas por ninguna revista.
- Las grandes revistas también publican estudios de baja calidad e incluso fraudulentos.

compuestos. De estos estudios surgieron medicamentos inicialmente pensados para otras virusis, como el remdesivir, y se descubrió la actividad *in vitro* de otros, como la hidroxicloroquina y la azitromicina. Algunos de ellos pasaron a evaluación

en ensayos clínicos controlados, fundamentalmente promovidos por grupos independientes. Al no existir un tratamiento específico para la enfermedad, estas novedades hicieron que muchos de los medicamentos estudiados

se utilizaran de forma masiva en la asistencia sanitaria de la primera ola de la pandemia sin garantías de utilidad real, resultando ineficaces tras los resultados de los ensayos clínicos controlados (p. ej., hidroxicloroquina, azitromicina,

lopinavir y ritonavir combinados, entre otros). Como consecuencia de este uso clínico, los médicos diseñaron y realizaron estudios observacionales retrospectivos en los que se compararon pacientes que recibieron el fármaco de interés frente a pacientes que no lo recibieron. La mayoría de estos estudios proporcionaron resultados aparentemente positivos de eficacia, que después no se confirmaron en los ensayos clínicos controlados. Los sesgos de selección de este tipo de diseño explican las diferencias encontradas cuando existe un control concurrente y aleatorizado. De hecho, las autoridades sanitarias insistieron mucho en que las terapias no aprobadas (al inicio lo eran todas) solo se debían utilizar en el marco de ensayos clínicos controlados y no de forma masiva en la asistencia clínica. No fueron ajenos a este uso fuera de indicaciones aprobadas las noticias de la prensa, los expertos comunicadores y los gobiernos de algunas naciones para contentar a sus ciudadanos.

La utilización masiva para asistencia clínica de medicamentos reposicionados resultó en una falta de suministro de algunos de ellos para pacientes que los recibían como tratamiento estándar de sus enfermedades, como la hidroxiclороquina o el tocilizumab en pacientes con diferentes tipos de enfermedades reumáticas.

La industria farmacéutica también se concentró en buscar un nuevo tratamiento para la enfermedad y vacunas para su prevención. Los esfuerzos llevaron a una velocidad en el proceso de desarrollo inimaginable en otras circunstancias; así, por ejemplo, en menos de un año salieron al mercado las primeras vacunas, investigadas de forma muy rápida, pero cumpliendo con los requisitos de eficacia y seguridad exigidos por las autoridades reguladoras para el estado de emergencia sanitaria. Lo mismo puede decirse del único antivírico aprobado, el remdesivir. Todos ellos mediante la figura de autorización de comercialización condicional a la espera de nuevos resultados para conocer definitivamente su balance de beneficios y riesgos. Esta concentración y la conversión de muchos hospitales y centros de asistencia primaria en centros casi exclusivamente dedicados a la COVID-19 han retrasado de manera considerable la investigación de otras enfermedades y el reclutamiento de otros ensayos clínicos, y en definitiva alargará el tiempo de desarrollo de la mayoría de los medicamentos que no sean para la COVID-19.

Esta rapidez fue consecuencia de una adaptación en los procesos de evaluación de protocolos de los comités de ética de la investigación clínica y de las agencias reguladoras

de medicamentos. Se produjeron aprobaciones expeditivas, algunas de ellas en el plazo de un par de semanas, especialmente si el medicamento en estudio era conocido y estaba comercializado para otras indicaciones. Las evaluaciones de los comités de ética de la investigación clínica fueron casi diarias y en conexión directa con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Muchos de los ensayos clínicos, al ser de promotor independiente, se realizaron con un diseño abierto (no ciego) y con una asignación aleatoria repartida entre recibir la terapia de base habitual y comparar con la suma en uno de los grupos del fármaco en estudio. Otro reto importante fue la adaptación de las actividades de monitorización de los ensayos clínicos, que por las limitaciones de entrada en los centros sanitarios se desplazó a visitas de seguimiento telefónico de los pacientes y a una monitorización de los estudios a distancia, con reuniones de investigadores y promotores o monitores *online* mediante programas informáticos de intercambio. Estos aspectos posiblemente se quedarán para siempre con el descubrimiento del teletrabajo y las reuniones y los congresos virtuales.

Un aspecto muy preocupante al inicio fue la obtención del consentimiento informado de los participantes. Se sumaban

el aislamiento de los pacientes, la gravedad de su estado clínico y la prohibición de presencia de los acompañantes, que solo estaban disponibles mediante llamadas telefónicas. Diferentes organizaciones independientes, sociedades científicas y las propias agencias reguladoras publicaron guías para la obtención del consentimiento informado, permitiendo el consentimiento oral por parte de los participantes o sus tutores y la ratificación por escrito del propio sujeto una vez que se pudiera obtener de forma segura.

El número de proyectos de investigación clínicos comunicados en registros públicos como clinicaltrials.gov creció de manera descomunal (más de 4000 hasta noviembre de 2020, de los que unos 2300 eran ensayos clínicos controlados). Lamentablemente, muchos de los proyectos de investigación y ensayos eran repetitivos y unicéntricos o poco ambiciosos en cuanto al número de sujetos. Por desgracia, muchos ni siquiera se iniciaron, resultando en una pérdida de tiempo y de oportunidades. Esta atomización de estudios retrospectivos y de ensayos clínicos pequeños produjo una disparidad en los resultados que incluso afectó a las revisiones sistemáticas y los metaanálisis.

También hay que destacar iniciativas independientes de origen académico

o de organizaciones internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), para evaluar sistemáticamente la eficacia de los posibles nuevos tratamientos en diferentes lugares y con un número elevado de participantes. Iniciativas como los estudios RECOVERY británico o SOLIDARITY de la OMS, con diseños relativamente sencillos y una aleatorización a una nueva intervención frente a la terapia habitual, han permitido descartar medicamentos ampliamente usados y reposicionar otros, entre los que destaca la dexametasona.

Cabe mencionar la adaptación rápida al cambio y el trabajo en equipos multidisciplinares; nunca hasta ahora distintos especialistas habían compartido el día a día de un paciente y de forma simultánea. La adaptación al cambio frecuente y la introducción casi inmediata de las novedades en la asistencia clínica han marcado el manejo clínico de la COVID-19 y han implicado la cancelación y el replanteamiento de muchos proyectos de investigación. Esto podría explicar en parte la gran diferencia entre los proyectos registrados y los proyectos iniciados o finalizados por completo.

En cuanto a los aspectos negativos, se puede destacar, además de los anteriormente mencionados, la pobre fundamentación científica de muchas investigaciones, basadas en resultados mínimos y escudándose

en que al tratarse de medicamentos ya comercializados era conocido su perfil de seguridad. Muchos estudios se iniciaron con datos muy preliminares de actividad antiviral *in vitro* o de actividad antiinflamatoria sobre la llamada tormenta de citocinas que acompaña a los casos graves de COVID-19. No se tuvieron en cuenta, a veces por no existir datos, las diferencias entre los modelos *in vitro* o en animales de experimentación y la extrapolación a la farmacocinética en humanos, o las concentraciones que debe alcanzar el fármaco en su lugar de acción o biofase, por ejemplo los pulmones.

Ya se ha comentado que la necesidad de un tratamiento hizo que se utilizaran muchos medicamentos sin evidencia y el aprovechamiento de los resultados clínicos mediante estudios retrospectivos cargados de sesgos, que al final casi siempre resultaron no adecuados.

En relación con la traslación de la investigación a través de su difusión a ámbitos científicos o a los ciudadanos se han producido cambios muy relevantes y que sedimentarán en el futuro. Ha habido un incremento brutal del número de documentos indexados en bases de datos como PubMed, donde el 30 de noviembre de 2020 el número de artículos sobre la COVID-19 ya era de 78.810. Si bien es cierto que

hay un predominio de artículos básicos o sobre la definición de la enfermedad y su diagnóstico, una parte importante son investigaciones clínicas, entre las que predominan los estudios observacionales que incluyen resultados de tratamiento farmacológico, y demasiadas publicaciones de series casos y cohortes retrospectivas sin garantías de reproducibilidad ni evidencia final. También se han visto afectadas las revisiones sistemáticas y los metaanálisis, que se quedaban anticuados en pocos días, además de la dificultad de incluir o no en los análisis los datos preliminares (prepublicaciones) o solo aquellos publicados definitivamente en una revista. Se ha vivido la consolidación de los llamados «metaanálisis vivos», con actualizaciones cada vez que aparece un estudio que pueda incluirse.

Las revistas biomédicas se adaptaron a un proceso acelerado de revisión por pares, con tiempos tan cortos como una semana y reducciones en promedio a la mitad del tiempo de evaluación y publicación. Esta revisión tan rápida y en un área de

novedades diarias ha resultado en demasiadas publicaciones repetitivas y una merma de su calidad. Hay que mencionar, como novedad, que la mayoría de las revistas han publicado en abierto, sin necesidad de suscripción y de forma gratuita, los artículos sobre COVID-19, lo que ha facilitado el acceso a toda la literatura a los investigadores y los clínicos.

Un aspecto positivo y negativo al mismo tiempo ha sido el crecimiento exponencial de las publicaciones en *preprint*, colgadas en un repositorio abierto y que se presentan sin revisión previa por pares. De nuevo, esto ha supuesto que haya miles de prepublicaciones, muchas de ellas nunca aceptadas por revistas o que cuando han sido aceptadas han sufrido cambios sustanciales entre la prepublicación y el manuscrito finalmente publicado en la revista. Todo ello ha significado que algunas revistas de prestigio hayan publicado estudios de baja calidad e incluso fraudulentos, sobre todo en los tiempos de la primera ola de la pandemia.

No comentaremos aquí el papel de los medios de comunicación

al público general sobre el conocimiento de la pandemia y su tratamiento, y tampoco la contribución de los «expertos» o de los investigadores deseosos de explicar a los ciudadanos los resultados de las investigaciones, desde las más básicas hasta las epidemiológicas, las clínicas y las terapéuticas. Otros capítulos de esta monografía tratan sobre estos aspectos y los fenómenos asociados.

En resumen, la investigación farmacológica se ha adaptado al reto de la pandemia, fortaleciendo la idea de la necesidad de ensayos clínicos controlados que evalúen los tratamientos nuevos o reposicionados para determinar su eficacia. Los avances en la investigación de las vacunas son un hito sin precedentes en la historia de la investigación farmacológica y un ejemplo de cómo se puede acelerar, en caso de necesidad, el desarrollo y la aprobación de medicamentos mediante la colaboración estrecha de todos los implicados, promotores e industria, investigadores y agencias de evaluación de medicamentos.

Bibliografía

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Información sobre investigación clínica sobre la COVID-19. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/informacion-sobre-investigacion-clinica-sobre-la-covid-19/>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso 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/>
- Alvi MM, Sivasankaran S, Singh M. Pharmacological and non-pharmacological efforts at prevention, mitigation, and treatment for COVID-19. *J Drug Target.* 2020;28:742-54.
- Else H. How a torrent of COVID science changed research publishing – in seven charts. *Nature.* 2020;588:553.
- European Medicines Agency. Humans regulatory. Guidance for medicine developers and other stakeholders on COVID-19. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/guidance-medicine-developers-other-stakeholders-covid-19>
- Food and Drug Administration. U.S. Department of Health and Human Services. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/covid-19-developing-drugs-and-biological-products-treatment-or-prevention>
- Gianola S, Jesus TS, Barger S, Castellini G. Characteristics of academic publications, preprints, and registered clinical trials on the COVID-19 pandemic. *PLoS One.* 2020;15:e0240123.
- Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Alemany A, Suñer C, Tebé C, et al.; BCN-PEP-CoV2 Research Group. A cluster-randomized trial of hydroxychloroquine for prevention of Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:417-27.