



# Medicina de precisión y COVID-19

Entrevistando a Carlos D. Crisci

26 de mayo de 2020

- » Profesor de Neumología, Alergia e Inmunología, Universidad Nacional de Rosario, Argentina
- » Presidente de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología, periodo 1999-2001
- » Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Asma, Alergia e Inmunología, periodo 2003-2006
- » Outstanding Clinician Award, World Allergy Organization (WAO), 2007

---

## **Coordinadores**

**Diana Andrea Herrera Sánchez**  
Servicio de Alergia e Inmunología Clínica,  
Hospital de Especialidades,  
Centro Médico Nacional Siglo XXI,  
Instituto Mexicano del Seguro Social

**Jorge Andrés Paniagua Santos**  
Servicio de Alergia e Inmunología Clínica,  
Hospital de Especialidades,  
Centro Médico Nacional la Raza,  
Instituto Mexicano del Seguro Social

1. **¿Cuáles son los retos que presenta América Latina en el control de la pandemia de COVID-19?**

En estos últimos meses hemos escuchado sobre la necesidad de “aplanar la curva” y demorar la llegada del “pico”, a fin de evitar que los sistemas de salud se vean desbordados. Prefiero pensar esta pandemia como una gran ola, que comenzó a gestarse en China y luego se fue extendiendo hacia el este y el oeste, llegando a Europa y América del Norte como un *tsunami* que tomó por sorpresa y desbastó a muchas poblaciones, mientras otras se arreglaban para “surfear” de la mejor manera posible. En el último mes la ola se extiende por América Latina. No podemos alegar sorpresa, sabemos lo que tenemos delante y, dentro de las posibilidades de nuestras economías, los sistemas de salud han mejorado sus instalaciones y los profesionales estamos atentos a las novedades terapéuticas y a las estrategias de manejo de COVID-19.

El panorama no es uniforme. La ola arribó a las costas de algunos de nuestros países con marcada intensidad y el daño ha sido más notable cuando las medidas de contención y mitigación resultaron insuficientes o se aplicaron tardíamente. Todavía falta tiempo antes de que la ola se retire y podamos evaluar las consecuencias. Probablemente se abrirá una ventana temporal hasta el arribo de la segunda ola (el rebrote, el cual ya se está observando en las primeras regiones afectadas), que nos encontrará mejor preparados, con investigaciones en curso, mejor provistos de herramientas y, eventualmente, esperando la protección de las vacunas.

2. **¿Qué es la medicina de precisión y cómo podemos aplicarla a COVID-19?**

La *medicina de precisión* constituye un nuevo paradigma en la atención de la salud. En oposición al paradigma clásico centrado en la enfermedad, la medicina de precisión se enfoca en la persona y se sustenta en cuatro pilares: predicción, prevención, personalización y participación. La medicina de precisión se vale del notable desarrollo reciente en las ciencias ómicas, en particular en genómica, ambiómica y epigenómica, para detectar los

factores de riesgo que permiten predecir el desarrollo de enfermedades y la respuesta a las estrategias que permitan prevenir su aparición en un individuo o una comunidad.

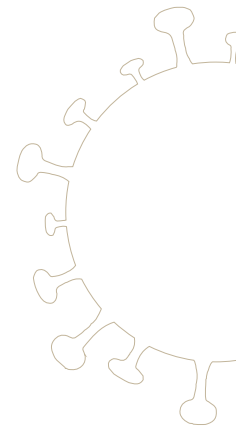
Asimismo, la medicina de precisión echa mano de los avances en proteómica y en metabolómica para dilucidar los mecanismos fisiopatogénicos íntimos que definen los diversos endotipos que caracterizan a las enfermedades, lo que permite “personalizar” las estrategias terapéuticas.

Finalmente, la medicina de precisión pretende hacer participar a todos los actores del sistema de salud en el manejo del proceso salud-enfermedad, incluidos investigadores, académicos, educadores, industria farmacéutica, sociedades científicas, Estado (que debe garantizar el derecho a la salud de sus ciudadanos) y, fundamentalmente, el paciente, como protagonista central.

La medicina de precisión, aunque no lo percibamos a simple vista, subyace en todas las acciones que se han realizado a lo largo de esta pandemia de COVID-19. Siguiendo las cuatro “P” que caracterizan el enfoque de la medicina de precisión para el manejo de una enfermedad, en la **primera fase**, las estrategias de contención se orientan a prevenir la circulación viral en la población. En esta fase, la participación de la sociedad, respetando las medidas higiénicas y de aislamiento, resulta esencial.

Una vez que los contagios han tenido lugar, las estrategias de mitigación en la **segunda fase** deben ser capaces de predecir los casos sospechosos, confirmar el diagnóstico y aislar a los pacientes y sus contactos para reducir la propagación de la enfermedad. Cuando se ha instalado la transmisión comunitaria sostenida, las autoridades sanitarias deben garantizar la gestión oportuna de la emergencia y la disponibilidad de suficientes recursos sanitarios y logísticos, haciendo participar a grupos de asesores, industrias, organizaciones, desarrolladores de tecnologías de la información y de la comunicación y a toda la comunidad.

La **tercera fase** se inicia con la confirmación de los casos sospechosos mediante un



análisis ultra específico (rtPCR SARS-CoV-2); a partir de allí, el manejo se torna personalizado. Los casos leves solo recibirán tratamiento paliativo en el hogar, apelando a la responsabilidad individual tanto en el aislamiento como en el reporte de síntomas. Los pacientes más sintomáticos o en riesgo requerirían hospitalización y, eventualmente, asistencia y medidas de sostén en una unidad de cuidados intensivos. La evaluación de diversos biomarcadores específicos permitiría la administración de un tratamiento personalizado basado en los endotipos que identifican los diferentes mecanismos patogénicos de la enfermedad.

La estrategia de medicina de precisión para la pandemia de COVID-19 no estaría completa ni podría llevarse a cabo con éxito sin el compromiso participativo de los comités de asesoramiento científico, la gestión oportuna y firme por parte de las autoridades sanitarias, la colaboración de los investigadores básicos y clínicos, el involucramiento de la industria farmacéutica y el apoyo financiero de los gobiernos.

Para poner fin al aislamiento, en la **cuarta fase**, los gobiernos deben instrumentar medidas específicas para controlar la transmisión del virus, para garantizar la continuidad de la atención de los enfermos y la salud pública, minimizando los contagios en ambientes laborales, aplicando medidas de prevención en escuelas y lugares de afluencia pública, anticipando el riesgo que significa el ingreso de nuevos casos importados, esforzándose en promover la participación y responsabilidad de toda la población.

### 3. ¿Qué nos ha enseñado esta pandemia?

La pandemia ha sido una gran educadora. Hemos aprendido y seguiremos aprendiendo en los planos científico, psicológico, emocional, económico y cultural. Esta pandemia, que con el crecimiento de los desplazamientos internacionales seguramente no será la última, ha desnudado las marcadas desigualdades socioeconómicas que caracterizan a Latinoamérica.

La propagación acelerada de los conta-

gios en los asentamientos densamente poblados y de bajos recursos, la fragilidad de los sistemas de salud que siempre se encuentran en equilibrio inestable, la precariedad de los sistemas productivos incapaces de sobrellevar una cuarentena sin el auxilio de los Estados, que por lo general no cuentan con los recursos para brindar esa asistencia, son solo algunos ejemplos, más allá de los progresos que nos enorgullecen, de una inmensa deuda pendiente que nuestro continente tiene con sus pueblos.

### 4. ¿Cuál es el papel de la inmunología como especialidad en la situación actual de la pandemia por COVID-19?

El SARS-CoV-2 es un virus nuevo para el cual no tenemos anticuerpos, medicamentos ni vacunas. En los diversos estadios de la enfermedad solo se está usando un pequeño grupo de medicamentos ya disponibles comercialmente. En los más de 400 ensayos clínicos en curso no se está estudiando ninguna nueva molécula. Tampoco sería práctico hacerlo, considerando los tiempos que transcurren hasta su aprobación y distribución.

Numerosos centros de investigación, universidades y prestigiosos laboratorios farmacéuticos, con el apoyo de inversores privados y de algunos gobiernos, están inmersos en una carrera para lograr la vacuna que alcance a proteger a la población antes de la llegada de las próximas olas.

La inmunización pasiva con plasma de personas convalecientes que han superado la enfermedad y los sueros ricos en anticuerpos producidos a partir de éstos, están comenzando a mostrar resultados alentadores, los cuales orientan a que la respuesta inmune eficiente contra los antígenos del SARS-CoV-2 es el punto clave para superar la enfermedad, en ausencia de vacunas y medicamentos específicos.

En toda respuesta inmune primaria, como ocurre ante cualquier nuevo germen, el reconocimiento de los antígenos resulta esencial. Ello depende de la vía de entrada, la dosis infectante y la tasa de replicación. La reducción de la cantidad de copias virales mediante inhibidores de la replicación viral, así como el

reclutamiento de un mayor número de células procesadoras y presentadoras de los antígenos virales empleando inmunomoduladores, ayudan a mejorar la eficiencia de ese proceso. Posteriormente, la regulación de la respuesta inmune, evitando o controlando la tormenta de citocinas y la consecuente hiperinflamación local y sistémica, representa otra oportunidad para la aplicación de moléculas biológicas de naturaleza inmunológica y específica.

No cabe duda que la identificación de los antígenos virales relevantes y de los mecanismos inmunológicos que lleven a una respuesta inmune eficiente, la cual permita superar el daño tisular ocasionado por el proceso inflamatorio y los trastornos trombóticos asociados, ponen a la inmunología en el centro de la atención científica.

**5. ¿Cuál de las estrategias inmunomoduladoras que se están realizando (macrólidos, hidroxicloroquina, etcétera) pudiera ser la de mayor utilidad para el tratamiento de los pacientes infectados con SARS-CoV-2?**

Debido a la necesidad urgente de medicamentos que sirvan para tratar la infección por SARS-CoV-2, se ha propuesto el empleo de numerosos fármacos en función de su actividad farmacológica y de las experiencias previas con otros patógenos. En una revisión que publicamos hace algo más de un mes en *Current Treatment Options in Allergy*, identificamos centenares de ensayos clínicos en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), 280 de ellos catalogados como estudios de intervención orientados al tratamiento de los síntomas respiratorios, especialmente a la inflamación que ocurre en los casos severos, y a reducir la replicación viral.

Así, por ejemplo, la hidroxicloroquina se está investigando en ensayos clínicos tanto para la profilaxis previa o posterior a la exposición a la infección por SARS-CoV-2, como para el tratamiento de pacientes con COVID-19 leve, moderada y grave. Este conocido antimalárico tiene algunos efectos inmunomoduladores mediante la supresión de la liberación de TNF $\alpha$  e IL-6, lo que puede ayudar a prevenir la tormenta de citocinas que lleva al rápido deterioro de los pacientes con COVID-19.

Se ha observado una reducción sustancial en la carga viral y una eliminación más rápida del virus en pacientes tratados con una combinación de hidroxicloroquina y azitromicina. La azitromicina tiene una actividad bacteriostática bien caracterizada; sin embargo, también tiene un efecto inmunomodulador al disminuir en la fase aguda la producción de citocinas proinflamatorias, como IL-6 e IL-8, y promueve la resolución de la inflamación crónica en las fases posteriores. Específicamente, la azitromicina tiene actividad directa en las células epiteliales de las vías respiratorias para mantener su función y reducir la secreción de moco.

En virtud de lo anterior, el tratamiento combinado se ha indicado en muchos pacientes hospitalizados con COVID-19 de moderada a severa, y también se ha sugerido para la profilaxis de poblaciones expuestas. Sin embargo, en un estudio muy reciente publicado en *Lancet* el 22 de mayo, que abarcó a pacientes internados en 271 hospitales de todos los continentes, no fue posible confirmar estos datos; por el contrario, destacó la mayor incidencia de evoluciones fatales y arritmias.

Como sabemos, COVID-19 induce la generación de citocinas proinflamatorias, entre ellas, la secreción de IL-6.

Tocilizumab y sarilumab son anticuerpos monoclonales contra el receptor de IL-6, que actualmente se consideran en el tratamiento de los pacientes con COVID-19 que desarrollan el síndrome de liberación de citocinas. Los marcadores inflamatorios, incluidos los niveles de IL-6, deben controlarse durante el tratamiento. Los resultados aún son incipientes, pero, en todo caso, esta modalidad terapéutica solo repercute en uno de los múltiples factores involucrados en esta enfermedad. Otra preocupación para nuestros sistemas de salud es el alto costo y la escasa disponibilidad.

Aunque existen otros objetivos potenciales en la vía JAK-STAT que pueden manipularse en el tratamiento de las infecciones por coronavirus, y es evidente que la IL-1 está elevada en pacientes con COVID-19, actualmente no hay evidencia del papel de estos fármacos en el tratamiento de la enfermedad.

**6. ¿Existe alguna escala o predictor de gravedad según las alteraciones bioquímicas observadas en pacientes con SARS-CoV-2?**

Durante las distintas etapas de la infección por SARS-CoV-2, el daño de las células del epitelio respiratorio y del endotelio vascular da origen a una respuesta inflamatoria, primero local y luego sistémica, muchas veces asociada a severos trastornos de la coagulación. La evolución y magnitud de la respuesta inflamatoria pueden ser seguidas mediante la cuantificación periódica de numerosos biomarcadores inflamatorios, incluyendo PCR, LDH y ferritina, que incrementan sus niveles paralelamente al agravamiento del cuadro clínico. De igual manera, la linfopenia característica se acentúa con el progreso de la enfermedad y se reducen los niveles de linfocitos CD4 y CD8.

Durante la instalación del síndrome de liberación de citocinas se incrementan los niveles de las interleucinas IL-6, IL-10, IL-2, IL-1B, IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, INF $\gamma$ , TNF $\alpha$ , VEG, FGF, GM-CSF, G-CSF, MCP1, así como de numerosas quimiocinas: CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9 y CXCL10, lo que da lugar a la llamada “tormenta de citocinas”.

Por otro lado, los biomarcadores que caracterizan al síndrome trombotico incluyen el incremento progresivo en los niveles del dímero-D, el descenso de las plaquetas y la aparición de títulos crecientes de anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos antifosfolípidos y del factor activador del plasminógeno.

**7. ¿En qué casos estaría indicada la terapia con plasma de pacientes recuperados de COVID-19?**

El plasma de personas convalecientes (PC) se ha aplicado para mejorar la tasa de supervivencia de los pacientes en las dos epidemias recientes causadas por otros coronavirus (SARS y MERS) y también durante las epidemias de influenza y Ébola.

En Argentina tuvimos una amplia y exitosa experiencia con el empleo del PC para tratar los casos severos de la fiebre hemorrágica argentina, causada por el virus Junín. Esta forma de tratamiento llevó a la creación de un laboratorio específico para la producción de

plasma de pacientes recuperados, que estuvo en operación hasta el advenimiento de la vacuna para prevenir la infección en la población rural expuesta. En la actual pandemia, los casos de COVID-19 también han mostrado mejoría, hasta cierto punto, con esta forma de inmunización pasiva.

Aunque algún estudio ha indicado que la aplicación con PC podría reducir la “tormenta de citocinas”, se especula que la infusión de PC presenta el riesgo latente de agravar este proceso inflamatorio, dependiendo del momento de su administración. Esto implica que el tratamiento con PC sería más efectivo en la etapa temprana de la enfermedad.

Por otro lado, el efecto terapéutico del PC sobre COVID-19 depende del título de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2. La cantidad de anticuerpos IgG comienza a aumentar alrededor de la semana 3 después del inicio de la infección y alcanza su punto máximo en la semana 12, lo que limita la elección de donantes cuando el país se encuentra en la etapa ascendente de la curva de contagios.

El uso del PC puede estar indicado como profilaxis posterior a la exposición, antes que se hayan manifestado los primeros síntomas. Su utilidad sería muy importante en el personal sanitario expuesto.

Alternativamente, el PC puede ayudar a los pacientes que inicialmente presentan síntomas leves de la enfermedad, sobre todo en quienes tienen comorbilidades, al prevenir la hipoxemia y la progresión a una enfermedad grave que requiera hospitalización. En pacientes hospitalizados con enfermedad moderada que no requieran atención en la unidad de cuidados intensivos, el empleo de PC podría reducir los requerimientos de ventilación mecánica, disminuyendo el uso de recursos de cuidados críticos, actualmente escasos. Finalmente, el PC podría emplearse como una intervención de rescate en pacientes que necesitan ventilación mecánica debido a COVID-19.

Más allá de los deslumbrantes resultados anecdóticos en un limitado número de casos, se encuentran en marcha varios ensayos clínicos controlados en diversas partes del mundo, incluyendo diversos países de Latinoamérica,

que permitirán dilucidar, con evidencia científica relevante, la verdadera eficacia, los riesgos y beneficios del tratamiento con PC para prevenir o ayudar a controlar la COVID-19.

**8. ¿Por qué algunos pacientes infectados con SARS-CoV-2 son asintomáticos o desarrollan solo enfermedad leve?**

Hoy por hoy, la respuesta a este interrogante es meramente especulativa. Algunos factores dependen del estado del huésped e incluyen la edad de los pacientes (jóvenes por lo general), la inexistencia de comorbilidades, otras condiciones que hagan referencia a la etnia, el sexo, las condiciones socioeconómicas y los esquemas de vacunaciones previas (se ha postulado a la vacunación con BCG en algunas regiones geográficas). Otros factores dependen del virus, incluyendo la carga vi-

ral inicial, la vía de entrada al organismo, la existencia de mutaciones menos agresivas, etcétera.

**9. ¿Los pacientes que se han recuperado de COVID-19 pueden enfermar nuevamente? De ser así, ¿existe alguna explicación?**

La pregunta resulta inquietante y la respuesta debe esperar. Aún estamos transitando la primera ola. No sabemos cuántos pacientes desarrollaran una inmunidad eficiente ni cuánto durará esta protección. ¿Funcionará la “inmunidad de rebaño”? ¿Tendremos acceso a una vacuna efectiva antes de que sobrevenga la próxima ola? ¿Aparecerán cepas diferentes del mismo virus, como ocurre con el dengue? De tal forma, esta pregunta genera más interrogantes que respuestas, las deberán esperar para el siguiente año.

---

**Bibliografía recomendada**

1. Crisci CD, Arduso LRF, Mossuz A, Müller L. A precision medicine approach to SARS-CoV-2 pandemic management. *Curr Treat Options Allergy*. 2020;1-19 DOI: 10.1007/s40521-020-00258-8
2. Mehra M, Desai S, Ruschitzka F, Patel A. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: A multinational registry analysis. *Lancet*. 2020;395:e102. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31290-3
3. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: A descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):33. DOI: 10.1038/s41392-020-0148-4
4. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 12: ciaa248. DOI: 10.1093/cid/ciaa248
5. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China. *Clin Immunol*. 2020a. [Citado 2020 Apr 11]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102614/>
6. Zhang C, Wu Z, Li J-W, Zhao H, Wang G-Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55:105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
7. Casadevall A, Pirofski L. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest*. 2020;130(4):1545-1548. DOI: 10.1172/JCI138003