



ACCESO AL DESARROLLO DE MOLÉCULAS ANTIHIPERGLICEMIANTES Y SU FARMACOCINÉTICA EN LA COVID-19

María del Carmen Gómez Chávez^a, Lucia Matilde Nava-Barrios^a, Cesar R. Solorio-Alvarado^b,
Rafael Ortiz-Alvarado^a

^a Facultad de Químico Farmacobiología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Calle Tzintzuntzan No. 173, Col., Matamoros, C.P. 58240. ^b División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N; C.P. 36050; Guanajuato, Gto.

rafael.ortiz@umich.mx

1800369a@umich.mx

Resumen

La dinámica poblacional actual, ha permitido la rápida proliferación y diseminación de agentes infecciosos emergentes, los cuales, han causado una disrupción dentro de la inercia en la incidencia de enfermedades no infecciosas, como la diabetes mellitus (DM) y sus complicaciones, vasculares. La pandemia, provocada por el SARS-CoV-2 y su enfermedad la COVID-19; agravó la salud de personas diagnosticadas con DM, por lo que la terapéutica se volvió complicada. El presente trabajo de investigación aborda el uso de fármacos, ya desarrollados y probados previamente, en enfermedades emergentes y la presencia de patologías no infecciosas. Metodología. A través del uso de herramientas informáticas y bibliográficas especializadas, se generó una matriz respecto al tipo de fármaco utilizado para el tratamiento de la COVID-19, el éxito terapéutico, la supervivencia, costo y acceso a los fármacos en países, con sistemas de salud como el de México. Resultados. Se evidenció que las moléculas terapéuticas, como la dexametasona (antiinflamatorio, esteroideo) y la metformina (antihiperglicemiante, tipo biguanidas), tienen un éxito terapéutico, efectivo en pacientes con COVID-19, así como el acceso adecuado dentro de los esquemas de atención médica de tipo primario hasta terciario, comparado con las moléculas novedosas con actividad antiviral, no obstante estas no son de manera general las que tienen el mayor éxito terapéutico y el costo-terapéutico, limitan su acceso en el nivel de atención primario, por lo que urge un cambio en la estrategia para la atención de la COVID-19, considerando los aspectos inmunológicos previos del paciente, su estado de salud y el acceso farmacológico con vigilancia médica desde la atención primaria.

Palabras clave: Acceso a la Salud; SARS-CoV2; Diabetes Mellitus.



Abstract

The current population dynamics has allowed the rapid proliferation and dissemination of emerging infectious agents, which have caused a disruption within the inertia in the incidence of non-infectious diseases, such as diabetes mellitus (DM) and its vascular complications. The pandemic, caused by SARS-CoV-2 and its disease COVID-19; worsened the health of people diagnosed with DM, so therapeutics became complicated. This research work addresses the use of drugs, already developed and previously tested, in emerging diseases and the presence of non-infectious pathologies. Methodology. Through the use of specialized computer and bibliographic tools, a matrix was generated regarding the type of drug used for the treatment of COVID-19, therapeutic success, survival, cost and access to drugs in countries with health systems. like the one in Mexico. Results. It was shown that therapeutic molecules, such as dexamethasone (anti-inflammatory, steroid) and metformin (antihyperglycemic, biguanide type), have therapeutic success, are effective in patients with COVID-19, as well as adequate access within medical care schemes from primary to tertiary type, compared to novel molecules with antiviral activity, however, these are not generally the ones with the greatest therapeutic success and therapeutic cost, limiting their access at the primary care level, for which it is urgent a change in the strategy for the care of COVID-19, considering the previous immunological aspects of the patient, their health status and pharmacological access with medical surveillance from primary care.

Keywords: Acces to Health; SARS-CoV-2; COVID-19, Diabetes Mellitus

1. Introducción

La dinámica poblacional actual, ha permitido la rápida proliferación y diseminación de agentes infecciosos emergentes, los cuales, han causado una disrupción dentro de la inercia en la incidencia de enfermedades no infecciosas, como la diabetes mellitus (DM) y sus complicaciones, vasculares (Javelot, 2020). La pandemia, provocada por el SARS-CoV-2 y su enfermedad la COVID-19. La pandemia, provocada por el SARS-CoV-2 y su enfermedad la COVID-19; agravó la salud de personas diagnosticadas con DM, por lo que la terapéutica se volvió complicada (Atkins, 2020, Ejaz, 2020). La Diabetes Mellitus tipo II (DM2) es una enfermedad crónico-degenerativa caracterizada por el aumento de marcadores glucémicos. Con diferentes complicaciones en diferentes sistemas, como el vascular, inmunológica, metabólica, neurovascular, renal, hepática, (Lima-Martínez, 2021) Figura 1. La Diabetes Mellitus (DM) es una condición agravante de

la complicaciones infecciosas, entre ellas la Covid-19, esto explicado en parte porque, la DM tiene como sistema orgánico mayormente comprometido al sistema vascular, el cual es reactivo a los aspectos fisiológicos como a los patológicos como la hemodinamia, que afectan a los fenómenos que dependen del gasto cardiaco, en los órganos de mayor demanda metabólica, como: sistema cardiaco, pulmonar, renal, hepático y coagulación sanguínea, Sistemas que se ven mayormente comprometidos en la Covid-19 (Siddiqi, 2020).

El SARS-CoV-2 tiene diversas particularidades que le permiten infectar y propagarse con una relativa facilidad entre los seres humanos (Harrison, 2020). Para tratar de entender las peculiaridades del presente virus pandémico, es necesario tener como antecedente que se presentó un brote infeccioso por el SARS-CoV, un coronavirus que provocó un brote pequeño en 2003, que fue controlado y eliminado en la región



asiática de Taiwán, en Julio del 2003, como lo reportó en su momento la Organización Mundial de la Salud (OMS). El SARS-CoV y el SARS-CoV-2, se propagan de una manera diferente aun cuando utilizan el mismo receptor: la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2), que es una enzima expresada en las membranas celulares de los órganos y sistemas con mayor gasto cardiaco como son los pulmones, las arterias, vasos capilares, tejido cardiaco, los riñones y los intestinos (Scialo, 2020). Ante el cual no se

contaban con herramientas terapéuticas efectivas por lo que se tuvieron que utilizar herramientas farmacológicas ya probadas ante otras, patologías no infecciosas, que buscaron aumentar el bienestar del paciente (Trogakos, 2021). El objetivo del presente trabajo es comprender los mecanismos moleculares y celulares que dan fundamento a la utilización de moléculas farmacológicas ya aprobadas en otras patologías, frente al proceso infeccioso emergente, por SARS-CoV-2 cuya manifestación clínica es la Covid-19.

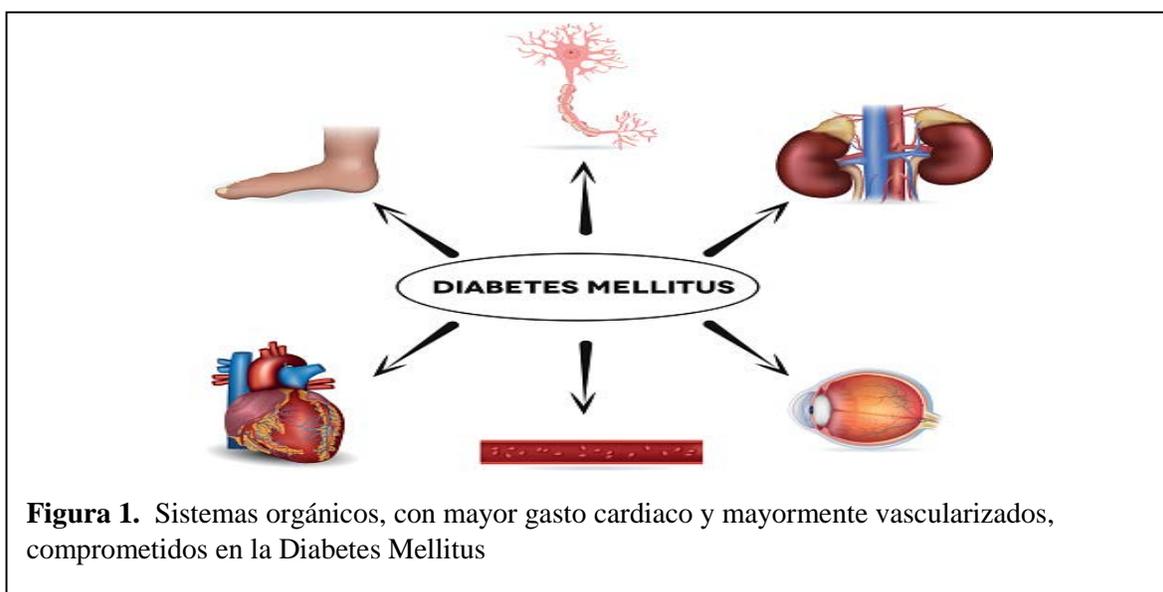


Figura 1. Sistemas orgánicos, con mayor gasto cardiaco y mayormente vascularizados, comprometidos en la Diabetes Mellitus

2. Material y Métodos

Se utilizó un enfoque transdisciplinar y epistemológico, en el contexto Histórico Social de Lev Semiónovich Vygotsk, se aborda la problemática de Salud denominada Pandemia por el SARS-CoV-2, abordando desde un aspecto comparativo el contexto de la pandemia del Covid-19 y la Peste Negra del siglo XIV, utilizando los hechos históricos y los conocimientos científicos, abarcando asuntos relacionados con las actividades científicas y el proceso investigativo de aplicación del método científico, se utilizaron

herramientas que incluyeron revisión exhaustiva en plataformas científicas, que mostraron el crecimiento exponencial de la literatura científica y la teoría de redes aplicada a los estudios cuantitativos sobre las citas entre los artículos científicos referentes a aspectos de salud y pandemia, aplicando el modelo de teoría de redes de Herbert Simon y Derek John de Solla Price (Schubert, 2015). Que permita la clasificación de Medicamentos de acuerdo a su actividad Farmacológica



específica en pacientes sin comorbilidades y comorbilidades, para la Covid-19.

3. Resultados

Se encontraron que los tratamientos específicos de tipo antiviral e inmunológicos, no existían, para el tratamiento de la Covid-19, sea en pacientes con comorbilidades y sin comorbilidades, encontrando que el tratamiento antiviral recomendado según la OMS y con autorización de la FDA, es el remdisivir, el cual es antiviral diseñado para virus como el ébola, el cual tiene protección por patente con un costo elevado, efectividad antiviral baja menor al 47%, diseño inicial contra otros procesos infecciosos (ebola) no, es específico para SARS-Cov-2, contra-indicaciones en daño renal y hepático, contra los sistemas de citocromo (CYP 450, CYP2c8, CYP2d6 y CYP3a4), humanos.

Por lo tanto, el condensado de su uso se puede encontrar en la siguiente Tabla 1.

3.1 Uso de moléculas para tratamiento de síntomas y comorbilidades subyacentes en la Covid-19

Los medicamentos que se utilizaron con un éxito mayor a los antivirales y tratamientos biotecnológicos como los anticuerpos monoclonales, permitieron mejorar los síntomas y signos de afección vascular por la Covid-19 y por ende el bienestar de los pacientes con y sin comorbilidad, aumentando las expectativas de supervivencia y recuperación en los pacientes con Covid-19. Se enumeran a continuación los diferentes tipos de moléculas con acción farmacológica declarada y conocida hasta este momento que se utilizan con éxito en la Covid-19.

3.1.1 Hemodinámicos y Coagulometría

Heparina sódica de bajo peso molecular y enoxaparina, Abordaje anti-trombótico, Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa desventajas: aumentan el riesgo de sangrados, en pacientes con implantes cardíacos se debe observar mayor cuidado médico.

3.1.2 Anti-inflamatorios no esteroideos

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES), aumentan el riesgo de sangrados, interacción de Ciclooxygenasas y aumento de sangrado de tubo digestivo, acción farmacológica no sistémica y que no involucra tejido vascular, pueden presentar complicaciones en Sistema Nervioso Central, Síndrome de Reye.

3.1.3. Anti-inflamatorios esteroideos

Moléculas de tipo esteroideo (Dexametasona), la dexametasona es un corticosteroide, es decir, es similar a una hormona natural producida por las glándulas suprarrenales. Actúa como antiinflamatorio e inmunomodulador, lo cual permite que los pacientes puedan responder de una mejor manera a los procesos vasculares y pulmonares, permitiendo una mejor ventilación y aumentar la saturación de oxígeno, en pacientes con Covid-19, con comorbilidades y sin comorbilidades.

3.1.4. Hipoglicemiantes

En pacientes con DM y que presentan Covid-19 se utilizó el medicamento de base denominado glibenclamida, para evitar la hiperglicemia en Covid-19 en paciente con DM, sin embargo, activa la gluconeogénesis, lo que compromete la conversión a Triglicéridos con el consecuente aumento del Índice aterogénico y el riesgo de aumento en lactato deshidrogenasa y daño cardíaco.



3.1.5. Antihiperlipemiantes

En pacientes con DM y que presentaron Covid-19 se utilizó el medicamento de base metformina en diversas posologías, el cual disminuye la resistencia a la Insulina, permitiendo mejorar el control de la Hiperlipemia en el paciente con DM y Covid-19, este medicamento mostró mejor comportamiento farmacológico, no obstante, debe observarse control de los parámetros renales de depuración y tasa glomerular, en lo referente a valores de urea y creatinina.

3.1.6. Hipolipemiantes

En pacientes con dislipidemias y Covid-19 se utilizaron, las estatinas (atorvastatina) actúan

reduciendo la cantidad de colesterol que produce el hígado, ayudándolo a eliminar el que ya circula por la sangre, y mejorando el índice aterogénico y evitando el compromiso vascular y cardiaco, sin embargo, es necesario observar posibles complicaciones biliares, por lo que los estudios de función hepática son fundamentales. De esta manera la literatura y los modelos de redes mostraron que los medicamentos antes mencionados son los que exhibieron una mayor expectativa en los pacientes con Covid-19 con y sin comorbilidad, teniendo en consideración su acceso, costo y terapéuticas, ya probada, así, como las autorizaciones por las entidades gubernamentales como FDA y COFEPRIS.

 SÍNTOMAS	<ul style="list-style-type: none"> • De leves a moderados
 REQUISITOS	<ul style="list-style-type: none"> • Recomendación del profesional del cuidado de la salud • Estado de alto riesgo* que incluye: obesidad, diabetes, enfermedad renal crónica, sistema inmunitario debilitado o tomar un medicamento que debilita el sistema inmunitario
 Antivíricos evitan que el virus se multiplique en el cuerpo	
 Anticuerpos monoclonales evitan que el virus se propague por el cuerpo	

Tabla 1. Opciones de Tratamiento específicos para pacientes con Covid-19

4. Conclusiones

Estos datos farmacológicos, actuales, sugieren que en orden de importancia frente al proceso infecciosos emergente denominado SARS-CoV-2:

a) El acceso a medicamentos antivirales, recientes, como remdisivir, se encarece y dificulta su acceso en países como México, Brasil o la India, disminuyendo las expectativas de vida de los Pacientes con Covid-19.



- b) Sigue siendo vigente el uso de medicamento anti-inflamatorios tipo esteroideo, que, no obstante, deben administrarse bajo estricta vigilancia médica, en pacientes con comorbilidades, renales, hepáticas y/o hormonales.
- c) El uso de moléculas ya aprobadas para otros tratamientos y otras afecciones infecciosas y no Infecciosas, debe ampliarse el horizonte de blancos moleculares, así como

ampliar sus indicaciones y contraindicaciones y reacciones secundarias, por parte de los profesionales de la salud.

- d) El conjunto de herramientas moleculares, celulares permiten ampliar el uso de medicamentos frente a procesos emergentes, en tanto se logran conseguir moléculas específicas contra procesos infecciosos, virales, emergentes.

Referencias bibliográficas

Atkins JL, Masoli JAH, Delgado J, Pilling LC, Kuo CL, Kuchel GA, Melzer D. Preexisting Comorbidities Predicting COVID-19 and Mortality in the UK Biobank Community Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020 Oct 15;75(11):2224-2230. doi: 10.1093/gerona/glaa183. PMID: 32687551; PMCID: PMC7454409.

Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, Abosalif KOA, Ahmed Z, Younas S. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health.* 2020 Dec;13(12):1833-1839. doi: 10.1016/j.jiph.2020.07.014. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32788073; PMCID: PMC7402107.

Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020 Dec;41(12):1100-1115. doi: 10.1016/j.it.2020.10.004. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33132005; PMCID: PMC7556779.

Javelot H, Weiner L. Panique et pandémie : revue de la littérature sur les liens entre le trouble panique et l'épidémie à SARS-CoV-2 [Panic and pandemic: Review of the literature on the links between panic disorder and the SARS-CoV-2 epidemic]. *Encephale.* 2020 Jun;46(3S):S93-S98. French. doi:

10.1016/j.encep.2020.05.010. Epub 2020 May 21. PMID: 32507556; PMCID: PMC7241353.

Scialo F, Daniele A, Amato F, Pastore L, Matera MG, Cazzola M, Castaldo G, Bianco A. ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung.* 2020 Dec;198(6):867-877. doi: 10.1007/s00408-020-00408-4. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33170317; PMCID: PMC7653219.

Schubert A. A webometriáról - a 2015. évi Derek John de Solla Price-emlékérem odaítélése alkalmából [Webometrics – on the occasion of the awarding of the Derek John de Solla Price Medal, 2015]. *Orv Hetil.* 2015 Sep 6;156(36):1472-4. Hungarian. doi: 10.1556/650.2015.30226. PMID: 26320601.

Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. *Clin Investig Arterioscler.* 2021 May-Jun;33(3):151-157. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2020.10.001. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33303218; PMCID: PMC7598432.

Siddiqi HK, Libby P, Ridker PM. COVID-19 - A vascular disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2021 Jan;31(1):1-5. doi: 10.1016/j.tcm.2020.10.005. Epub 2020 Oct



Naturaleza y Tecnología
Número Especial
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

Taller simposio internacional
"ESTRATEGIAS SINTÉTICAS DE
FRONTERA EN QUÍMICA ORGÁNICA"
MEMORIAS, Noviembre 2022

14. PMID: 33068723; PMCID:
PMC7556303.

Trougakos IP, Stamatelopoulos K, Terpos E,
Tsitsilonis OE, Aivalioti E, Paraskevis D,
Kastritis E, Pavlakis GN, Dimopoulos MA.

Insights to SARS-CoV-2 life cycle,
pathophysiology, and rationalized treatments
that target COVID-19 clinical complications. *J*
Biomed Sci. 2021 Jan 12;28(1):9. doi:
10.1186/s12929-020-00703-5. PMID:
33435929; PMCID: PMC7801873.