

La terapia antiviral en la infección por el virus **SARS-CoV-2 (COVID-19)**



Por Juan Navarrete Castro *

INTRODUCCIÓN

En diciembre del 2019, se informó que en Wuhan se presentó un brote de una infección por un virus aún no conocido, posteriormente la organización mundial de la salud lo determinó como virus SARS CoV 2, una clona viral de la familia de los coronavirus. Hasta hoy febrero del 2022 se han afectado más de 191 países, documentado 385,257,599 casos confirmandos y de ellos 5,731,026 han fallecido, siendo la letalidad más alta en septiembre del 2021.

Los países han realizado un gran esfuerzo para reducir el impacto de esta infección, pero hasta hoy, da la impresión de que no ha sido suficiente. El virus continúa su historia natural, su genética viral evoluciona, modifica escenarios epidemiológicos y clínicos. De lo que no tenemos duda, es que la población en general debe mejorar su cultura sanitaria y que la mejor táctica es la inmunoprotección con vacunas eficaces y seguras, para lo cual se requiere una estrategia más innovadora para estimar las mutaciones y nuevas variantes; de esa manera podrán desarrollarse vacunas de nueva generación más predictoras a la genética viral o en todo caso que incluyan variantes con mutaciones recientes que permitan tener impacto en la inmunoprotección, en las infecciones interrumpidas y/o cuadros clínicos menos severos. Para todo esto, se requiere incrementar el presupuesto mundial en las políticas públicas sanitarias.

Es importante entender que las personas con síntomas y signos, ya tienen una infección activa por SARS CoV2 y que, aunque algunos podrán desarrollar síndrome leve, otros desarrollarán casos muy graves y con alta probabilidad de morir. Este espectro clínico que se observa, es una infección que debe tratarse de inmediato

de manera eficiente y específica para reducir el riesgo de mortalidad.

Los pacientes con síndrome de COVID-19, requieren tratamiento antiviral, con el objetivo de inhibir la replicación viral, bajar la carga viral y los viriones. Con ello reducir las proteínas (antígeno) que estimulan las viro-quinas (citocinas) responsables de la “tormenta de citocinas”. Esta terapia antiviral, como en toda infección debe ser oportuna y eficaz.

En este artículo nos centraremos a la terapia antiviral específica contra el virus SARS CoV 2, aprobada por la FDA y COFEPRIS en México.

El desarrollo de antivirales se ha enfocado en la estructura, en el RNA viral (RNA_v) y proteínas relacionadas a la replicación para inhibir el virus SARS CoV 2, tales como: proteína spike, proteína N (núcleo cápside), proteasa principal (M_{pro}), proteína similar a la papaína (PL_{pro}) y la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRP); en forma complementaria la inhibición de los receptores (RBD) de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).

Hasta hoy febrero del 2022, se cuentan con cuatro antivirales que han demostrado ser eficaces y seguros en estudios fase III: Favipiravir, Molnupiravir, Nirmatrelvir/ritonavir y Remdesivir.

FAVIPIRAVIR

La modificación estructural bioquímica de la pirazina demostró su actividad antiviral en el virus de influenza *in vitro* en cultivos celulares, observando su inhibición selectiva y eficaz de la ARN polimerasa por lo que su actividad antiviral se centra en los RNA virus, para el caso del SARS CoV 2.

Estudios en diferentes células (riñón canino MadinDarby-MDCK) detectaron que el favipirivir y sus metabolitos (Favipiravir ribofuranosil 5B trifosfato (RTP), Favipiravir ribofuranosa® y Favipiravir ribofuranosil 5B monofosfato (RMP) se activan cuando se incorporan a las células, fosfo-ribosila intracelularmente convirtiéndose en su forma activa Favipiravir-RRP, inhibiendo la replicación viral al interactuar con la ARN polimerasa viral. (1)

En el caso específico de SARS CoV-2, estudios *in vitro* han mostrado que Favipiravir requiere la mitad de la dosis efectiva máxima para reducir la replicación viral en células vero E6. Estudios clínicos de tamaño, mostraron eficacia en el tratamiento de la infección por SARS CoV 2, con reducción en la replicación viral, mejoría clínica y radiológica; también muestran menos efectos adversos que otros antivirales (Remdesivir, cloroquina, arbidol, oseltamivir, umifenovir, lopinavir/ritonavir), sin embargo, el tamaño de estudio alcanzó apenas 240 pacientes, lo que para este momento se consideró mejorar el nivel de confianza estadística. (2)

En mayo del 2021, se reporta un metaanálisis de ensayos clínicos de Favipiravir, donde se evaluaron 1,340 trabajos científicos, de los cuales solo 9 fueron incluidos. Este metaanálisis mostró significancia clínica, aclaramiento virológico, menos requerimiento de oxígeno suplementario, y menos letalidad. (3-4)

La dosis que mostró eficacia y seguridad del Favipiravir es de 60 a 300 mg/le/día, reduciendo la carga viral. Sin embargo, los metaanálisis más recientes han logrado demostrar eficacia virológica, sin reducción de la mortalidad, por lo que no tenemos evidencia consistente para su recomendación. (4)

MOLNUPIRAVIR

Es un fármaco desarrollado para tratar la infección por influenza, pero con la presencia de la infección emergente por el virus de SARS CoV-2, se inició su estudio en modelos animales. Posteriormente evaluada en ensayos clínicos no sesgados, demostrando ser uno de los antivirales de mejor opción en el tratamiento para la infección del virus SARS CoV 2. (5)

El molnupiravir es un profármaco de isopropil-éster del análogo de nucleósido B-d-N4-hidroxicitidina (NHC o EIDD -1931). (6) Dicho metabolito se difunde en varios tejidos y se convierte en forma de trifosfato; el molnupiravir afecta la función mitocondrial del virus y condiciona errores en la replicación del ARN, inhibiendo la replicación viral. Así mismo ha mostrado ser efectivo en pacientes con resistencia al remdesivir. (7).

Los ensayos de farmacocinética, muestran que el Molnupiravir debe administrarse cada 12 horas, para mantener la concentración intracelular capaz de inhibir la replicación viral a dosis de entre 50 a 1600 mg. Así mismo, se demostró que al administrarse con alimentos disminuye la absorción, pero en otros estudios muestran que no hay diferencia por lo que podrá administrarse con o sin alimentos. (8)

Diferentes ensayos clínicos fase I, II y III, han evaluado la eficacia y la seguridad de molnupiravir como terapia antiviral en la infección del virus SARS CoV 2, demostrando reducción en la hospitalización y muerte a los 29 días si se inicia en los primeros cinco días de iniciados los síntomas, así mismo mostró mínimos efectos adversos, siendo muy evidente en un metaanálisis publicado el 21 de enero del 2022 con una reducción de la mortalidad hasta un 67%. (9)

Consideramos que el Molnupiravir, es un antiviral para la infección por el virus SARS CoV 2, con eficacia y seguridad, que debe administrarse una vez que se inician los síntomas, sin recomendación en el embarazo ni en niños. (10)

NIRMATRELVIR/RITONAVIR

Nirmatrelvir fue aprobado para su uso emergente por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). El nirmatrelvir/ritonavir inhibe la replicación del virus de SARS CoV 2, en la fase de proteólisis, antes de la replicación de ARN, mostrando una reducción de la replicación viral. Está actividad antiviral se observó en células DNHBE, una línea celular epitelial alveolar en pulmón humano primario (CE50 de 61.8 NN y valor EC90 de 18nm) contra variante beta, alfa, pero no hay información en variante ómicron.

Los estudios de gradiente biológico, mostraron eficacia y seguridad a una dosis de 300/100 mg dos veces al día por 5 días. Por ello, consideramos la FDA autorizó por uso de emergencia, sustentado en la ficha técnica por Pfizer, al observar que solo el 0.8% de los pacientes tratados en los primeros 3 días requirieron hospitalización y sin mortalidad. Y solo 19% de efectos adversos de intensidad leve comprado con 21% del grupo placebo. (11)

En un estudio de revisión, solo encontramos un metaanálisis que evalúa, molnupiravir, nirmatrelvir y flux anime, mostrando reducción del ingreso hospitalario y la mortalidad. (10) En un ensayo clínico no sesgado publicado el 19 de febrero del 2022, este antiviral mostró una reducción de hospitalización y muerte de hasta el 89% de los pacientes infectados por

el virus de SARS CoV 2, con escasos efectos secundarios. (12)

REMDESIVIR

Es un profármaco en forma de mono fosfato, requiere ser metabolizado en trifosfato de adenosina con actividad antiviral. El remdesivir (GS-5734) fue estudiado contra el virus de Ébola y Marburg y el desarrollo de ensayos clínicos de manera temprana a inicios de la pandemia por el virus de SARS CoV 2.

El remdesivir es un análogo de la adenosina con actividad antiviral de amplio espectro contra los virus RNA. Su metabolito activo interfiere en la enzima RdRp retrasando la terminación de la cadena viral, originando inhibición de la replicación viral. Los estudios en células epiteliales de las vías respiratorias de pacientes tratados con remdesivir han demostrado una inhibición de la replicación viral a través de la medición intracelular del ARN viral genómico y sub genómico a través de RT-PCR.

Los estudios en humanos muestran que a pesar de reducir la carga viral en células epiteliales pulmonares no reduce la inflamación pulmonar y la gravedad, lo que indica que deberá considerarse como opción terapéutica en las fases iniciales de la infección.

Los resultados en estudios experimentales y en humanos son consistentes en inhibir la replicación viral, reduce la gravedad clínica y la patología pulmonar. En el ámbito clínico los estudios contra la infección aguda de MERS CoV, no muestran resultados consistentes de una eficacia substancial comparada con otras terapias como anticuerpos monoclonales. Partiendo de esta evidencia en Estados Unidos

se administró en un paciente con infección por el virus de SARS CoV2, de 35 años, al 11 día de evolución; mostrando mejoría clínica en las siguientes 24 horas. Posterior a este reporte de caso se han desarrollado ensayos clínicos investigando su eficacia y seguridad.

En marzo del 2021, un metaanálisis de ensayos clínicos no sesgados, mostró que los pacientes con infección por el virus SARS CoV-2, que recibieron cinco días de tratamiento presentaron mejoría clínica, mayor probabilidad de alta clínica y pronta recuperación. (13)

En febrero del 2022, un nuevo estudio (metaanálisis) de ensayos clínicos mostró resultados con beneficio a favor del remdesivir, mayor tasa de recuperación (21% más), requirieron menos oxígeno suplementario de alto flujo, menos ventilación mecánica invasiva y menos mortalidad y los efectos adversos fueron mínimos. Con estos resultados, se observa que el remdesivir es efectivo en la etapa temprana de la infección por el virus de SARS CoV-2 a dosis de 100 mg cada 12 horas en el primer día y 100 mg cada 24 horas, por cinco días en los pacientes no hospitalizados y 10 días en los pacientes hospitalizados. (14-15)

Conclusiones

Nosotros consideramos que el manejo de los pacientes con infección por el virus de SARS CoV 2, debe estar enfocado en varios objetivos:

1. Terapia antiviral. Inicialmente se buscaron opciones terapéuticas buscando inhibir la replicación viral para bajar la viremia como Cloroquina, hidroxiclороquina, azitromicina, ivermectina, lopinavir/ritonavir, por mecanismo secundarios.

Pero hoy no son opción, ya que no son antivirales, y las moléculas actualmente son específicos para el virus de SARS CoV 2, y para la viremia, reducen la progresión a un síndrome de COVID-19 grave o severo y que las personas no mueran por sepsis viral si se inician en forma temprana, es decir en los primeros cinco días de haber iniciados los síntomas.

2. Terapia anticitocinas Una vez que las partículas virales han propiciado la tormenta de citocinas, es necesario restringir su liberación para reducir la inflamación severa sistémica, es donde los esteroides muestran utilidad y los inhibidores selectivos de interleucinas. Para lo cual, la determinación de biomarcadores es fundamental para la toma de decisiones.
3. La Terapia anti trombótica; en la infección por el virus SARS CoV 2, se desarrolla el síndrome clínico conocido como endoteliosis, centrado en las células endoteliales, atribuido a las citocinas que condicionan un estado trombótico generalizado y que es el responsable de un estado catastrófico y de la alta mortalidad, por ello en la mayoría de los estudios realizados hasta este momento muestran que la Enoxaparina (Heparina de bajo peso molecular) ha mostrado resultados clínicos significativos, reduciendo el impacto letal.
4. El oxígeno suplementario, es crucial en los pacientes que desarrollan insuficiencia respiratoria, ya que se requiere oxígeno suplementario, en sus diferentes niveles de biodisponibilidad como: puntas nasales, mascarilla reservorio, cánulas de alto flujo, ventilación no invasiva y la ventilación mecánica.
5. Atención de las comorbilidades como diabetes mellitus tipo 1 o 2, el control de la presión arterial, de la insuficiencia cardiaca,

del síndrome metabólico, la disfunción tiroidea, manejo de la insuficiencia renal y control de otras comorbilidades preexistente o desarrollada durante la infección aguda por el virus de SARS CoV-2. Así mismo también lo es el monitoreo, diagnóstico oportuno y el tratamiento correcto de las infecciones asociadas a la atención en los pacientes hospitalizados y/o con ventilación mecánica asistida.

Referencias

1. Yousuke F, Takashi K, Takaaki N, (2017). Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. Proc. Jpn. Acad. Ser. B 93, 449-463. <https://doi.org/10.2183/pjab.93.027>
2. Boretti A,(2020). Favipiravir use for SARS CoV-2 infection. Pharmacological Reports. 72, 1542-1552. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00175-2>
3. Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani B, Heidarzad F, Fathalipour M, & Martínez R, (2021). The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Scientific Reports. 11,11022. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90551-6>
4. Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani B, Heidarzad F, Fathalipour M, & Martínez R, (2021). The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Scientific Reports. 12, 1996. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05835-2>
5. Dey R, Nayak S, Das P, Yadav S, (2021). Short Synthesis of Molnupiravir (EIDD-2801) via a Thionated Uridine Intermediat. ACS Omega. 6, 28366-283726. <http://pubs.acs.org/journal/acsofd>
6. Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, Dienemann C, Kokic G, Hauke S, Hillen H, Höbartner C, Cramer P, (2021). Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. Nature Structural & Molecular Biology. Vol. 28, 740-746. <https://doi.org/10.1038/s41594-021-00651-0>
7. Waters M, Warren S, Hughes G, Lewis Ph, Zheng F, (2022). Human Genetic risk of treatment with antiviral nucleoside analog drugs that induce lethal mutagenesis: the special case of molnupiravir. Environ Mol Mutagen. 63, 37-63. DOI: 10.22541/au.163603698.81246011/v1
8. Fariba Pourkarim, Samira Pourtaghi-Anvarian, Haleh Rezaee. Molnupiravir: A new candidate for COVID-19 treatment. Pharmacol Res Perspect. 10, 1-7. <https://doi.org/10.1002/prp2.909>
9. A. Jayk Bernal, M.M. Gomes da Silva, D.B. Musungaie, E. Kovalchuk, A. Gonzalez, V. Delos Reyes, A. Martín-Quirós, et all. for the MOVE-OUT Study Group*. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19n in Nonhospitalized Patients. Engl J Med 386;6, 509-520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044>
10. Wen W, Chena C, Tanga J, et all, (2022). Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19-a meta-analysis. ANNALS OF MEDICINE. 54,516-523. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2034936>
11. Pfizer, (2021) Pfizer's Novel COVID-19 oral antiviral treatment candidate reduced risk of hospitalization or death by 89% in interim analysis of phase EPIC-HR Study. Recuperado de: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate>
12. Jennifer Hammond J, Leister H, et all ,(2022). Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults