



COVID-19

Tratamientos orales: otro hito contra la covid-19

Las 12 mil millones de vacunas contra la covid-19 producidas hasta febrero de 2022 han resultado en la mayor campaña de inmunización en la historia. De acuerdo con Our World in Data, más de 60% de la población mundial ha recibido por lo menos una dosis; en México, un 61% de la población se encuentra completamente vacunada. La inmunización, un pilar esencial para frenar la emergencia sanitaria, avanza de manera decidida en el mundo.

Los esfuerzos de la industria farmacéutica, sin embargo, no se han limitado al terreno de las vacunas. En diciembre de 2021, la FDA de Estados Unidos dio autorización de uso de emergencia a los primeros dos tratamientos antivirales orales dirigidos contra el coronavirus causante de la covid-19, que fueron desarrollados por Pfizer y por MSD. La Cofepris les dio la misma autorización para México en enero de este año. Estos tratamientos serán una herramienta fundamental para impedir hospitalizaciones y muerte entre las personas que tengan mayor riesgo de presentar casos graves de covid-19.



JAVIER BÁEZ-VILLASEÑOR MORENO, director médico asociado de virología en MSD.

¿Cómo funciona su antiviral?

Los virus, recordemos, no se reproducen, se replican al copiar su material genético. Este antiviral introduce errores en la replicación del virus, el cual va acumulando mutaciones y rápidamente llega a un umbral por arriba del cual no es funcional y no puede seguir replicándose. Es un mecanismo de acción muy distinto a los anticuerpos monoclonales, a los inhibidores de proteasa, a los antiinflamatorios, es un mecanismo de acción específico para los virus de RNA.

El tratamiento hace que el virus mute tan rápido que deja de ser viable antes de que se pueda transmitir. Hemos visto una y otra vez en los estudios que esto disminuye el lapso durante el cual los pacientes pueden infectar a otras personas.

Tiene muchas virtudes, pero lo más importante es ser un tratamiento oral que permite que los pacientes no lleguen al hospital, no ingresen a terapia intensiva, no sean intubados



RAFAEL VALDEZ, director médico de América Latina para la Unidad de Productos Hospitalarios de Pfizer.

¿Cómo funciona su antiviral?

Durante la epidemia ocasionada por el virus SARS-CoV en 2003, empezamos a estudiar este virus y encontramos un componente esencial, que es una proteína que se conoce como 3CL proteasa. Esta proteasa, que es común a todos los coronavirus, se encarga de romper largas cadenas de proteína en las partes que el virus requiere para su replicación.

En 2020 se retomó la investigación de diferentes compuestos y se encontró uno que era un fuerte inhibidor de esta proteasa. Al inhibir la proteasa, impide que el virus sea capaz de replicarse. Empezó entonces un programa de fase preclínica para poder encontrar si era capaz de poder inhibir de forma específica y eficiente al SARS-CoV-2, causante de la covid-19.

Hay distintas proteasas en muchos otros virus, como el virus de inmunodeficiencia humana, y los inhibidores de proteasa ya se utilizan, por ejemplo, como antirretrovirales

ni, en el peor de los desenlaces, lamentablemente fallezcan.

Su mecanismo de acción es uniforme para todos los virus de RNA, lo cual abre un panorama muy interesante, porque va a haber otros virus contra los cuales podríamos utilizar el producto, como son los de zika, chikungunya, ébola, influenza, sincicial respiratoria y norovirus, entre otros.

El producto resulta de una colaboración exitosa. Fue descubierto por el Emory Institute for Drug Discovery. Este tiene la capacidad de descubrir estas moléculas, pero es una institución educativa, no puede producir a gran escala. Ellos se lo dieron a Ridgeback Biotherapeutics, una empresa biotecnológica, que se hizo cargo de los ensayos fase 2. MSD se asoció para desarrollar, en colaboración con ellos, y realizó la fase 3 y se encargará de producirlo masivamente.

¿Qué ventajas implica que sea administrado por vía oral?

El objetivo de este tratamiento es mantener a las personas fuera del hospital. Los tratamientos que teníamos antes –sin menospreciarlos en los más mínimo, ya que juegan un papel que sigue siendo muy relevante para el paciente hospitalizado– requieren un modo de administración muy complicado. Este tratamiento es sencillo, se administra durante cinco días, diez tomas en total, de forma ambulatoria. De este modo el paciente no tiene que ir al hospital, que

para el tratamiento del VIH Sida. Pero este inhibidor de proteasa es una molécula de diseño específico para el SARS-CoV-2.

Hoy, esta molécula, que fue un desarrollo propio de Pfizer, ha pasado por toda una serie de ensayos clínicos rigurosos, en los cuales ha demostrado que tiene una alta efectividad para impedir la progresión hacia la gravedad y evitar hospitalización y muerte, en pacientes con alto riesgo, como muestra el estudio que recientemente se publicó en una revista de alto impacto.

El tratamiento está dirigido a personas que tengan riesgo de progresión hacia la gravedad, y que se encuentren en los primeros cinco días de inicio de los síntomas.

¿Qué ventajas implica que sea administrado por vía oral?

Primero, la accesibilidad: que no se requiere, por ejemplo, de un centro de infusión para la aplicación intravenosa, ni de personal entrenado para su administración, y que se puede utilizar en el ámbito ambulatorio. Y por otro lado, su perfil de seguridad, que también se mostró en este ensayo clínico recientemente publicado que es bastante aceptable, e inclusive permitió la aprobación de las diferentes agencias regulatorias internacionales.

¿En cuántos países llevaron a cabo ensayos clínicos? ¿Participaron instituciones o pacientes mexicanos?

por definición es un entorno mucho más riesgoso.

Es muy importante enfatizar que esto no sustituye a la vacunación. Podemos pensar en un triángulo de medidas frente a la covid-19, formado por las vacunas, las medidas de prevención y, ahora, los tratamientos orales. En el momento en que tienes un triángulo con el coronavirus en medio, entonces ya no puede ir a ningún lado, ya lo vamos a cercar. Ese triángulo no sería posible si los tratamientos hubieran sido inyectados, porque el paciente tendría que entrar al hospital para recibir el tratamiento a través de un catéter o una venoclisis. Administrarlo oralmente simplifica mucho el tratamiento.

¿En cuántos países llevaron a cabo ensayos clínicos? ¿Participaron instituciones o pacientes mexicanos?

El estudio MOVE-OUT se realizó en más de 170 sitios en 23 países. 11 de esos sitios estuvieron en México. Latinoamérica aportó 46% de los pacientes que participaron en el estudio. Eso es una muestra de que en México puede hacerse investigación de primera, a nivel de cualquier país del mundo.

¿En la breve historia de la pandemia, por qué llegaron después los tratamientos de las vacunas?

Cuando el SARS-CoV apareció en 2002, se puso en marcha el proceso de buscar una vacuna contra ese virus. Pero cuando se había avanzado muchísimo,

Se realizó en 359 sitios en todo el mundo, en Norte y Sudamérica, Europa, África y Asia. En Latinoamérica participaron sitios en México, Colombia, Brasil y Argentina. México participó con 15 sitios y aportó una buena cantidad de pacientes para evaluar la seguridad y eficacia, en un estudio que se conoce como Epic HR, haciendo referencia a pacientes de alto riesgo (*high risk*) de progresión a la gravedad. El estudio incluyó a pacientes adultos y que tuvieran alguna comorbilidad o factor de riesgo, tales como edad, diabetes, hipertensión, obesidad, alto consumo de tabaco, enfermedad cardíaca o pulmonar, entre otras. Este estudio demostró la alta efectividad en reducir el riesgo de hospitalización y muerte hasta en un 89%.

¿En la breve historia de la pandemia, por qué llegaron después los tratamientos de las vacunas?

Poder tener una molécula de diseño en tan poco tiempo ha sido un hito dentro de la historia de la medicina. Lógicamente se tuvieron que enfrentar retos importantes, como es en primer lugar garantizar la seguridad del medicamento, primero en humanos, y encontrar la dosis adecuada. Pero la tecnología, el apego a las buenas prácticas en investigación clínica y la rapidez en la implementación de los estudios nos llevaron a poder contar con una molécula que ojalá pueda estar lo más pronto posible disponible para beneficiar al mayor número de pacientes.

el virus desapareció, y con él, la urgencia para buscar la vacuna. Diez años después surgió el MERS, y se retomó el trabajo, pero ese virus desapareció también.

De ese modo, al surgir el SARS-CoV-2 ya existía un conocimiento acumulado sobre la vacuna y por eso el último trecho fue más rápido. Pero no se privilegió buscar la vacuna encima de los tratamientos: algunas compañías que tenían más experiencia en vacunas se lanzaron por la vacuna, los que tenemos experiencia en tratamientos seguimos esa ruta. Ambas rutas no son excluyentes, son sinérgicas. Se ha trabajado de manera paralela, buscando prevenir y tratar.

¿Qué retos enfrentaremos conforme la covid-19 transite de una fase pandémica a una fase endémica?

El primero es tener una conciencia planetaria. Esto no se va a resolver país por país, y tenemos que recordar que nadie va a estar a salvo hasta que todos estemos a salvo. Eso lo perdemos de vista muy fácilmente, como sociedad, con las vacunas. Algunos países han alcanzado unas tasas de vacunación increíbles, mientras que otros apenas llegan al 10% de la población con una dosis. Tiene que haber rapidez, eficacia e igualdad en las vacunas, y lo mismo con los tratamientos orales: debemos pensar como hacerlos llegar a una población planetaria.

Mantener las medidas de prevención es otro reto. La población quiere

Ahora bien, la piedra angular de una epidemia, y en este caso de una pandemia, sigue siendo la vacunación, es decir, el poder incrementar la capacidad de respuesta del sistema inmunológico de las personas, precisamente para evitar la progresión hacia una enfermedad grave o complicada. Sin duda, al tener una mayor inmunidad en la población se tendrá un menor número de casos graves, y esto podrá mitigar el daño ocasionado por la enfermedad. Por eso es que los esfuerzos en un inicio se dirigieron a poder tener una vacuna segura y eficaz, que además se pudiera masificar.

¿Qué retos enfrentaremos conforme la covid-19 transite de una fase pandémica a una fase endémica?

La vacuna va a seguir siendo la piedra angular para el manejo de la pandemia y también en el escenario endémico, cuando esta enfermedad se presente, como es lo esperado, de manera estival o estacional o por temporadas.

Pero un antiviral altamente efectivo contra el SARS-CoV-2 puede evitar que aquellas personas que a pesar de la vacuna no puedan montar una respuesta inmune adecuada, ya sea por inmunosupresión, enfermedad concomitante o enfermedad debilitante, progresen hacia la gravedad. El reto será que el tratamiento se utilice en el paciente correcto y en el momento adecuado.

Adicionalmente, la necesidad de contar con un tratamiento se transforma

volver a un pasado que ya no va a ser igual. Algunas cosas se van a parecer mucho a 2019, pero otras van a ser totalmente diferentes. Tenemos que tener claro cuáles son responsabilidades individuales y cuáles son del gobierno. Al combinar medidas de prevención en distintos niveles, es posible que el surgimiento de otro virus respiratorio, que abundan, no nos agarre tan desprevenidos.

en una demanda importante, y el lograr un suministro bajo los principios de equidad sin duda es uno de los retos. Hemos hecho una inversión muy grande para poder habilitar la manufactura del mayor número de tratamientos. Se espera que podremos tener alrededor de 30 millones de tratamientos dentro de la primera mitad de este año, y alrededor de 120 millones de tratamientos ya para final del año. Esto, con un esquema de distribución de acuerdo a las necesidades y las negociaciones que se estén llevando con cada uno de los países y las regiones.



Este artículo fue publicado en el número 9 (marzo / junio 2022) del *Tamiz Cuatrimestral*

[Leer aquí](#)