



El reto del tratamiento anti-COVID, ¿cuánto hemos avanzado? ¿cómo estamos a enero 2022?

Publicado por: Mirador Salud Fecha: 18 enero, 2022 En: Salud Pública 2 Comentarios

Otro año culmina. De nuevo, múltiples informaciones acerca de la evidencia clínica sobre cómo tratar la Covid-19 nos rodean. Un universo de cientos de miles de artículos, preimpresos, comunicados de prensa, ensayos clínicos, entre otras publicaciones, que intentan ofrecer información confiable sobre el punto donde se encuentra la terapéutica contra la enfermedad.

Para el personal de salud, y especialmente los médicos, este ha sido un periodo incierto lleno de dilemas: esperar resultados de ensayos clínicos como *standard* de oro y evidencia científica para proceder con la terapia, u ofrecer a los pacientes gravemente enfermos lo que tienen a mano intentando salvarlos. Como humanos, afrontan una incertidumbre inmensa y ofrecen esperanza a las personas con enfermedad grave, no quieren verlas morir. Se sienten indefensos. Hacen lo posible por salvar a sus pacientes. Esta es quizás una de las razones por la cual medicamentos no comprobados se transformaron en tratamientos “de primera línea”. Así, hidroxicloroquina o ivermectina son ejemplos claros de esta situación al igual que antibióticos como azitromicina y doxiciclina que resultaron ser ineficaces. Aunado a esto, las pautas de tratamiento cambian a una velocidad de vértigo y cada paciente constituye un nuevo reto. Durante la pandemia no ha habido un *standard* de atención único.

Cierto es que la patología de la enfermedad se comprende mejor y las estrategias de tratamiento parecen estar más claras: Al comienzo, el objetivo es evitar la enfermedad grave e impedir la replicación del virus. Si avanza la infección el reto principal lo constituye la respuesta inmune hiperactiva que causa estragos en los órganos. Terapias, principalmente de medicamentos reutilizados, han demostrado su valía en estas circunstancias. Dexametasona, esteroide común y económico reduce la mortalidad de los pacientes; otro antiinflamatorio, tocilizumab, también ha sido efectivo en aumentar la supervivencia de los pacientes. El antiviral remdesivir, con resultados aún controversiales, se usa ampliamente en pacientes hospitalizados, Parece ser útil en pacientes ambulatorios con enfermedad leve a moderada, con un alto riesgo de Covid-19 grave. En pacientes hospitalizados la situación es más compleja y depende de si el paciente está o no bajo un régimen de ventilación asistida. Finalmente, es necesario seguir investigando sobre la seguridad del remdesivir en pacientes con función renal reducida y en pacientes inmunodeprimidos con replicación viral incontrolada, así como abordar la evidencia sobre la efectividad del remdesivir según la carga viral.

Parte de la población es contraria a la vacunación y, en consecuencia, representa un grupo en riesgo de contraer la enfermedad grave. Según encuestas realizadas en Venezuela (Marino González, comunicación personal, Funindes, Instituto Delphos), esta población es un poco menos de 14%. En América Latina asciende a un 8%, aunque puede ser mucho más alto en algunos países. En una recuperación desigual: Tomando el pulso de América Latina y el Caribe después de la pandemia puede revisarse la información, con detalles gráficos por país en la página 42.

Igualmente, existen millones de personas inmunodeprimidas que potencialmente podrían no generar una respuesta inmunitaria protectora después de ser vacunados.

Los medicamentos antivirales constituyen, entonces, una herramienta fundamental para todos y especialmente para estas poblaciones, a fin de contener la carga viral y minimizar la transmisión y el desarrollo de variantes

emergentes del SARS-CoV-2 más virulentas; el riesgo de que las vacunas puedan ser menos efectivas contra ellas es real. Por ello, a medida que la pandemia avanza, los investigadores continúan buscando tratamientos efectivos. El curso de la enfermedad de Covid-19 representa, además, un desafío sustancial para los investigadores clínicos por la necesidad de identificar las poblaciones de pacientes que podrían beneficiarse preferencialmente de las diferentes intervenciones.

Una realidad contundente es que las prácticas de cuidados intensivos en apoyo a los pacientes en estado crítico de la enfermedad se han optimizado de manera importante. Sin embargo, a estas alturas de la pandemia los médicos anhelan tratamientos que eviten la hospitalización de los pacientes. Las vacunas frenan las infecciones graves en algunas zonas del mundo, pero la cobertura de la vacunación sigue siendo muy baja.

A principios de 2021 Anthony Fauci, director del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos de Norte América señaló que “El enfoque terapéutico real debería ser un antiviral directo”. Y añadió, “Se necesitan medicamentos que silencien las señales celulares que provocan la exacerbada respuesta inflamatoria para detener el número de fallecidos”. Por ello, es fundamental definir una terapéutica que al ser administrada reduzca la necesidad de atención médica o, alternativamente, reduzca la infectividad del patógeno. Urgen estrategias para identificar candidatos a fármacos – profilácticos y terapéuticos – para un despliegue clínico rápido en contra de la pandemia.

Por otra parte, hasta la fecha, los avances en el tratamiento de Covid-19 se han centrado principalmente en pacientes hospitalizados y se apoyan en un supuesto acceso adecuado a las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Una terapéutica administrada temprano en el curso de la infección, que reduzca la necesidad de atención médica o la infectividad, podría impactar positivamente la situación global. Se hace un breve resumen de la situación en este momento.

Plasma de pacientes convalecientes

Una de las primeras terapias prometedoras consideradas fue el plasma de pacientes convalecientes. Los resultados han sido controversiales. De hecho, el Grupo de colaboración RECOVERY (por *Randomized Evaluation of COVid-19 thERapY*) ha aportado conclusiones valiosas contra el uso de plasma de pacientes convalecientes en pacientes hospitalizados con Covid-19. Ellos mismos plantean que poblaciones especiales, como pacientes con inmunidad humoral deteriorada, no considerados inicialmente en los estudios de RECOVERY, podrían beneficiarse de esta terapia. El plasma de pacientes convalecientes también podría ser una opción terapéutica para pacientes con Covid-19 leve a moderado en un entorno ambulatorio, aunque algunos ensayos clínicos han determinado que es poco probable que esta cohorte se beneficie de esta terapia. Una conclusión importante de estos estudios es que es fundamental detallar los criterios de elegibilidad para identificar la población con más probabilidades de beneficiarse de la terapia. Esto es significativo puesto que el esfuerzo invertido en cada transfusión de plasma de pacientes convalecientes (donante-banco de sangre-equipo médico-paciente) es inmenso y esta es sólo valiosa si proporciona algún beneficio.

Anticuerpos monoclonales

Una segunda opción terapéutica han sido los anticuerpos monoclonales que parecen funcionar adecuadamente al ser administrados tempranamente durante la enfermedad, aunque existen controversias a resolver.

Así, anticuerpos como bamlanivimab y etesevimab, casirivimab e imdevimab están presentes en el léxico anti-Covid-19. Una realidad, además del costo de estos (se estima en £ 1000 o £ 2000 por tratamiento), es que son complejos de administrar a pacientes ambulatorios y algunos de ellos parecen ser menos potentes contra nuevas variantes virales. El inmenso costo de esta terapia es un hecho que la coloca fuera del alcance de la mayoría de las personas que viven en países en desarrollo, quienes también tienen un porcentaje de vacunación menor que los países desarrollados.

Reutilización de medicamentos

Una tercera opción es la reutilización de medicamentos, un enfoque prometedor; su implementación reduce plazos y costos en el desarrollo y culminación de las fases de certificación de las medicinas. En esta era de los macrodatos, la inteligencia artificial y la medicina en red son herramientas que permiten establecer pautas para acelerar el reposicionamiento de medicamentos.

De hecho, se han identificado unos 200 fármacos que atacan vías metabólicas inducidas por el SARS-CoV-2. Su análisis mediante redes neuronales artificiales permitió clasificar estos fármacos en nueve vías metabólicas distintas y dos mecanismos generales de acción, la replicación viral y la respuesta inmune. Unos 40 de esos compuestos están ya a nivel de ensayos clínicos.

Por otra parte, con el fin de seleccionar inhibidores eficaces contra el SARS-CoV-2 se ha evaluado la mejor biblioteca de reutilización de fármacos de su clase ReFRAME, en ensayos de infección en células HeLa que expresan el receptor ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2, receptor que permite la entrada del coronavirus en las células) o células epiteliales pulmonares Calu-3. De unos 12.000 compuestos se han identificado 49 (en HeLa-ACE2) y 41 (en Calu-3), capaces de inhibir selectivamente la replicación del SARS-CoV-2. Dos compuestos, el nelfinavir y el profármaco MK-4482 con actividad in vitro adecuada y farmacocinética y perfiles de seguridad apropiados, reducen la replicación del SARS-CoV-2 en los modelos celulares y el MK-4482 bloquea eficazmente la infección por SARS-



CoV-2 en un modelo de hámster.

Adicionalmente, se han examinado más de 6 millones de compuestos, incluidos todos los medicamentos aprobados por la FDA, los medicamentos en ensayo clínico (> 3000) y unos 30 millones de quimio-tipos adicionales seleccionados de librerías de fragmentos de compuestos, con resultados que sugieren un conjunto inicial de 350 fármacos potencialmente valiosos -nuevos y aprobados por la FDA, que se pueden evaluar experimentalmente en modelos biológicos.

Fluvoxamina

En otro orden de ideas, la fluvoxamina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina comúnmente indicado para el tratamiento de la depresión, los trastornos obsesivo-compulsivos y otras afecciones de salud mental, presenta potenciales efectos antiinflamatorios en estudios experimentales no clínicos. Se ha propuesto a la fluvoxamina como terapia potencial contra Covid-19. Evidencia observacional en dos ensayos, uno con 152 pacientes, y otro con 1497 pacientes, utilizando fluvoxamina (100 mg) 3 o 2 veces al día, respectivamente, han sugerido que el uso de la fluvoxamina podría ser exitoso en la resolución de síntomas y hospitalizaciones en Covid-19. De ser esto cierto, la fluvoxamina sería una opción efectiva, segura, económica y relativamente bien tolerada para el manejo de pacientes ambulatorios con Covid-19, particularmente útil a entornos de bajos recursos. Sin embargo, hay preguntas por responder, una de ellas es la utilidad real de un medicamento diseñado contra condiciones mentales en una enfermedad infecciosa, así como su eficacia y seguridad en pacientes con Covid-19.

Disulfiram

Por su parte, el disulfiram, un fármaco para uso oral utilizado para tratar trastornos por consumo de alcohol es un potente agente antiinflamatorio e inhibidor de proteasas virales. Los efectos potenciales del disulfiram en la infección por SARS-CoV-2 y la gravedad de la enfermedad se han evaluado en un estudio observacional que utilizó una gran base de datos de registros clínicos del sistema nacional de atención médica de Asuntos de Veteranos de EE. UU. Una regresión de Cox multivariable ajustada para la información demográfica y el diagnóstico del trastorno por consumo de alcohol sugirió un riesgo reducido de infección por SARS-CoV-2 con el uso de disulfiram. No hubo muertes relacionadas con Covid-19 entre los 188 pacientes positivos para SARS-CoV-2 tratados con el medicamento, en contraste con un mayor número de muertes en la población no tratada. Los resultados sugieren que el disulfiram podría contribuir a reducir la incidencia y gravedad de Covid-19 pero una nota de cautela es importante a fin de confirmar los resultados aquí descritos.

Favipiravir

Una tentadora diana farmacológica es la glicoproteína de pico (SPIKE), la cual promueve la unión del virus a la membrana de células del hospedero al unirse al receptor ACE-2 a través del dominio de unión al receptor. Análisis de secuencias (alineación y filogenéticos) han evidenciado disparidades significativas de esta proteína en SARS-CoV-2 comparada con las de SARS-CoV y MERS-CoV. Un enfoque de reutilización de fármacos en el cual se evaluó la eficacia inhibitoria de un grupo de treinta candidatos (antivirales, antibióticos y fitoquímicos) permitió demostrar que camostat, favipiravir, fenofibrato, raltegravir y stavudine interactúan selectivamente con el dominio de unión al receptor de SPIKE de SARS-CoV-2. Este hecho, en conjunto con datos de adecuada biodisponibilidad y ausencia de toxicidad *in silico* los identificó como alternativas prospectivas para el diseño y desarrollo de formulaciones de terapia combinada en regímenes de tratamiento existentes contra la Covid-19.

El favipiravir (T-705; 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazincarboxamida) es un antiviral que inhibe potente y selectivamente la ARN polimerasa dependiente de ARN de los virus y evita eficazmente la infección por el SARS CoV-2 en células Vero E6 (ATCC-1586). Varios informes y estudios observacionales han reportado una tendencia positiva del uso de favipiravir en pacientes hospitalizados con Covid-19 moderado a grave; sin embargo, ninguno de los estudios ha sido concluyente. Rusia ha registrado y utiliza el medicamento denominado areplivir, como fármaco inyectable y de efecto directo contra el coronavirus. Las agencias rusas informan que se trata de la primera variante inyectable de favipiravir. Así, Rusia se posiciona como un país que lanza dos medicamentos fundamentados en favipiravir, i.e., el avifavir (en mayo 2020) y el areplivir, ambos fabricados en el país.

Medicamentos para Uso Oral

La mayoría de los medicamentos y compuestos hasta aquí comentados deben ser administrados bajo estricta vigilancia médica y casi ninguno puede ser usado de forma oral. Ciertamente, una tableta facilitaría el tratamiento de pacientes en una etapa temprana de la infección, y podría ser más efectivo, y minimizaría el colapso de los hospitales, especialmente en lugares donde las tasas de vacunación aún son bajas, como es el caso de países de América Latina. Por ello, investigadores a nivel mundial se han dedicado a estudiar medicamentos para uso oral, aprobados, para los cuales la farmacodinamia y la farmacocinética, al igual que la toxicidad han sido evaluadas. De igual forma, las compañías farmacéuticas y las empresas de biotecnología están a la búsqueda de cualquier compuesto con actividad antiviral conocida que pudiera detener la infección por SARS-CoV-2 y ser administrado de forma oral.

Esta búsqueda ha sido fructífera. En poco más de un mes, se han publicado datos sobre dos medicamentos antivirales – para uso oral-, que reducen las hospitalizaciones y muertes por Covid-19 en ensayos clínicos. Se presenta un resumen del status actual de su farmacología experimental y terapéutica contra la Covid-19.



Molnupiravir y Paxlovid

El 4 de noviembre, el Reino Unido se convirtió en el primer país en aprobar molnupiravir, después de que Merck anunciara que el medicamento, Lagevrio®, redujo a la mitad el riesgo de hospitalización en personas con formas leves o moderadas de Covid-19. Un día después, Pfizer anunció que su medicamento antiviral Paxlovid® redujo las hospitalizaciones en un 89% y potencialmente también las muertes por Covid-19 al ser administrado poco después de la infección. Las tabletas de Pfizer combinan una molécula propia diseñada específicamente contra Covid-19 (**nirmatrelvir o PF-07321332**) junto a un viejo antiviral, el **ritonavir**. El Paxlovid es la segunda gragea que demuestra eficacia contra Covid-19.

Merck y Pfizer han sido entonces las empresas pioneras en presentar antivirales orales contra el SARS-CoV-2 con el objetivo de que puedan dispensarse en farmacias, prescribirse como tratamientos en el hogar y minimizar la probabilidad de infección después de la exposición al virus en adultos. De hecho, Annaliesa Anderson, una ejecutiva de Pfizer, ha expresado su esperanza “de que Paxlovid pueda tener un gran impacto en ayudar a que nuestras vidas vuelvan a la normalidad y podamos vislumbrar el final de la pandemia”. Es decir, reduzca drásticamente las hospitalizaciones, y colabore en bajar el telón de la fase más severa de la pandemia. Estos medicamentos de Pfizer y Merck están dirigidos a pacientes de alto riesgo (mayores de 60 años) o con condiciones como obesidad que los hacen más susceptibles a las graves consecuencias de Covid-19. Sin embargo, debe recordarse que el mejor enfoque es prevenir las infecciones mediante la vacunación.

Estos antivirales son de amplio espectro y a pesar de tener mecanismos de acción que difieren, tienen un elemento común, atacar la molécula de ARN viral y evitar la replicación del virus. Cuando el SARS-CoV-2 ingresa a una célula, el virus necesita duplicar su genoma de ARN para formar nuevos virus. Remdesivir, por ejemplo, se denomina un antiviral «terminador de cadena» porque inhibe la enzima que construye estas «cadenas» de ARN, para que no se agreguen más enlaces.

Molnupiravir, medicamento que se administra solo, se incorpora a las hebras de ARN nacientes y, una vez allí, causa estragos. El compuesto cambia su configuración, a veces imitando al nucleósido citidina y a veces imitando a la uridina. Las hebras de ARN que incorporan el molnupiravir se convierten en defectuosas para la siguiente ronda de genomas virales. En el lugar donde se inserta el compuesto ocurren cambios conformacionales que se traducen en una mutación puntual. Al acumular suficientes mutaciones, la población viral colapsa, una mutagénesis letal. El virus muta reiteradamente hasta la muerte. Como las mutaciones ocurren al azar, la probabilidad de desarrollo de resistencia al molnupiravir parece ser mínima. Los problemas de seguridad estriban en la probabilidad de que este compuesto con potencial mutagénico pueda incorporarse al ADN humano y afectarlo.

El Paxlovid contiene **nirmatrelvir**, un inhibidor de la proteasa viral similar a los medicamentos que se usan para tratar el VIH, la hepatitis C y otras enfermedades virales. Los inhibidores de la proteasa bloquean una enzima (Proteasa 3C) que el virus necesita para multiplicarse e infectar a su hospedero. El **nirmatrelvir** se administra junto con el medicamento antiviral ritonavir, utilizado habitualmente para tratar el VIH, que ayuda a que el **nirmatrelvir** se mantenga más tiempo en el organismo del paciente debido a que impide que las enzimas hepáticas metabolicen el antiviral antes de que tenga la oportunidad de desactivar el coronavirus. Debido a esto y con respecto al Paxlovid es necesaria una vigilancia farmacológica importante a fin de estudiar muy de cerca su relación riesgo/beneficio ya que el ritonavir puede afectar la forma en que otros medicamentos son metabolizados por el organismo. Por ello se debe evitar administrar una amplia gama de medicamentos con él, incluidos algunos usados comúnmente para tratar afecciones cardíacas, suprimir el sistema inmunológico y reducir el dolor. Esto significa que muchas personas podrían no tolerar la combinación de **nirmatrelvir** y ritonavir.

El molnupiravir fue diseñado en la Universidad de Emory, EE. UU. originalmente para el tratamiento de infecciones por alfavirus, de la influenza estacional y la encefalitis equina venezolana. A medida que se propagó la Covid-19, el cronograma del programa de desarrollo avanzó significativamente y el enfoque se centró en el tratamiento de las infecciones por coronavirus. Paxlovid es más cercano a la controvertida ivermectina, desaconsejada por la OMS, pero –además de ser estructuralmente distinto– requiere de una dosis mucho menor.

Finalmente, un ciclo completo de tratamiento con molnupiravir o con Paxlovid dura solo cinco días, buenas noticias desde muchos puntos de vista, incluyendo efectos colaterales, interacciones entre medicamentos o desarrollo de resistencia. De hecho, no se ha encontrado una mayor incidencia para ninguno de los dos medicamentos en relación a efectos secundarios importantes.

La pandemia exige un tratamiento seguro, tolerable y eficaz oralmente, lo cual quiere decir que, si los resultados de los ensayos clínicos se mantienen en el mundo real, fármacos como molnupiravir y Paxlovid podrían cambiar el curso y las reglas del juego para la pandemia. Incluso se podría pensar en usar los mismos junto con las vacunas para controlar los brotes de Covid-19. La combinación de vacunas y antivirales podría convertirse en una herramienta poderosa para controlar brotes. Las opciones terapéuticas actuales contra Covid-19 son caras y deben ser administradas en ambiente hospitalario y bajo estricta vigilancia médica.

Estos nuevos medicamentos se pueden recetar para administrar en casa. “Son, además, relativamente baratos de fabricar”, dice Charles Gore, director ejecutivo del Fondo de Patentes de Medicamentos, una Organización respaldada por las Naciones Unidas con sede en Ginebra, Suiza y accesible en este enlace: <https://medicinespatentpool.org/fr>. Esta organización trabaja para potenciar el acceso a medicamentos “para zonas del mundo sin una buena cobertura de vacunas”, y agrega, “esto es realmente un regalo del cielo”.



Pero se sabe poco sobre qué tan bien funcionarán los medicamentos y qué tan fácilmente podrían ser utilizados en los lugares que más los necesitan. Hay preguntas clave cuyas respuestas podrían determinar cómo los nuevos antivirales anti Covid-19 darán forma al curso de la pandemia. ¿Qué tan efectivos son realmente?, ¿Cómo actúan en la población afectada?, ¿Cuan fácil será producirlos?, ¿Son seguros los tratamientos?, ¿Quién podrá acceder a estos medicamentos?, ¿Funcionarán contra variantes de preocupación?, ¿Qué potencial de generar resistencia a los medicamentos tendrán los mismos? Estas interrogantes tienen, por ahora, solo respuestas teóricas, especialmente porque falta evaluar el alcance de molnupiravir y Paxlovid en diferentes etnias, condiciones basales de salud de los pacientes, momento durante la infección cuando han sido administrados y su correlación con la eficacia, efecto sobre la transmisión del virus, entre otros factores puesto que los ensayos iniciales fueron pequeños -debido a la premura-, situación que impide ser más concluyentes.

Molnupiravir parece ser ideal para usar en centros de atención donde los pacientes, debido a la edad y / o el estado de salud, podrían no ser capaces de producir una respuesta inmunitaria eficaz después de la vacunación, y en circunstancias de salud pública donde la logística y el momento de la vacunación presenten desafíos críticos (como las circunstancias actuales en América Latina). Sin embargo, publicaciones recientes indican que los datos finales de ensayos clínicos muestran una eficacia menor que la esperada, lo cual prende las alarmas de que sucederá en el mundo real; una publicación de prensa muy reciente indica, por su parte, que Paxlovid retiene un 89 % de eficacia en el análisis final de los ensayos clínicos. El 22 de diciembre de 2021, la Administración de Alimentos y Medicinas de los Estados Unidos de América (*Food and Drug Administration*, FDA) autorizó el uso de emergencia del Paxlovid como tratamiento oral contra la Covid-19.

Un elemento obligatorio de mencionar es el potencial surgimiento de resistencia a los medicamentos. De hecho, algunas infecciones virales, como el VIH y la hepatitis C, se tratan con combinaciones de antivirales para evitar el fracaso terapéutico debido a la selección de resistencia en la población viral. Katherine Seley- Radtke, una química que desarrolla medicamentos antivirales en la Universidad de Maryland, en Baltimore, afirma que «La conclusión parece ser que vamos a necesitar terapias combinadas»...contra la Covid-19.

Molnupiravir y Paxlovid, como atestigua la empresa de análisis de información científica Airfinity en Londres, sólo se han probado como terapias únicas. El 5 de noviembre esta empresa reportó que solo 16 ensayos clínicos de Covid-19 incluyen combinaciones de antivirales e inscriben más de 100 participantes. Ninguno involucra al molnupiravir o al Paxlovid; las combinaciones más usuales contienen hidroxicloroquina, fármaco que repetidamente ha demostrado que no funciona contra la Covid-19.

Por ello, el seguimiento de los pacientes que no respondan al molnupiravir o al Paxlovid, será fundamental para identificar la resistencia viral como un potencial factor de fracaso terapéutico, dice Douglas Richman, especialista de la Universidad de California en San Diego. Y añade que también se debe monitorear a las personas que reciben los medicamentos y tienen un sistema inmunológico debilitado. Como las infecciones tienden a durar más en estas personas, aumenta la probabilidad de que se evidencie resistencia a los medicamentos.

Finalmente, el acceso global a un antiviral oral eficaz sería maravilloso en la lucha contra Covid-19, ¿Serán estos medicamentos accesibles para todos, a precios razonables? Esta pregunta la hace Rachel Cohen, directora ejecutiva norteamericana de *Drugs for Neglected Disease Initiative* (DNDI)

Los países desarrollados están solicitando grandes volúmenes de estos medicamentos. Esto indica que sus reservas absorberán grandes cantidades de los compuestos y limitarán su acceso en otras partes del mundo. Los Estados Unidos de Norte América acordó comprar terapias de molnupiravir por US \$ 2,2 billones, unos \$ 700 por terapia de 5 días; esto es un precio mucho menor que el de remdesivir o los anticuerpos monoclonales, pero muy costoso para gran parte de la población mundial.

Merck ha firmado un acuerdo con el Fondo de Patentes de Medicamentos para proporcionar licencias de propiedad intelectual para producir molnupiravir en países en vías de desarrollo. Varias empresas de medicamentos genéricos ya han comenzado a fabricar el medicamento. Merck, en conjunto con sus socios, ha llegado a acuerdos de licencias con cinco fabricantes de medicamentos genéricos en la India. Esos acuerdos permiten a los fabricantes establecer sus propios precios en la India y otros 100 países de ingresos bajos y medianamente bajos. Pero, incluso si los países menos desarrollados pueden pagar el medicamento, es posible que no tengan la capacidad de diagnóstico para usarlo correctamente. Si molnupiravir y también paxlovid, deben administrarse en los primeros cinco días después de la aparición de los síntomas, es necesario poder diagnosticar rápidamente a los pacientes, hecho que para muchos países en desarrollo es una utopía. Mientras tanto otros antivirales están en la sala de espera.

Gilead-Sciences-Biopharmaceuticals está desarrollando una versión de remdesivir (Veklury®) y se espera que pudiera ser eficaz en pacientes recién diagnosticados y con altas cargas virales. Un estudio piloto ha demostrado que administrar remdesivir a personas en las primeras etapas de Covid-19 todos los días durante tres días reduce las hospitalizaciones en un 87% en personas con alto riesgo de desarrollar Covid-19 grave.

Conclusiones

El desarrollo de las terapias farmacológicas anti-Covid-19 ha logrado en este año 2021 (a alta velocidad) evidencia convincente de que una terapia que ataca directamente al virus puede salvar de la muerte a los pacientes hospitalizados. Un resultado muy reciente, publicado en Science, detalla el mecanismo de acción de nirmatrelvir (Paxlovid); otro, publicado como *preprint*, y en espera de evaluación por pares, indica que, entre otros, remdesivir,

molnupiravir y nirmatrelvir son efectivos contra las variantes del Sars_CoV-2, incluyendo la Ómicron, una buena noticia que sugiere que los mecanismos contra los cuales actúan estos compuestos son extremadamente conservados.

De hecho, el próximo 22 de enero del presente año el GDG (por *Guidelines Development Group*) de la Organización Mundial de la Salud se reunirá para discutir los datos finales disponibles en relación a los ensayos clínicos de Paxlovid y elaborar la guía de uso de este medicamento en entornos de Covid-19. Detalles de este anuncio se pueden encontrar en el siguiente enlace: <https://www.who.int/teams/health-care-readiness-clinical-unit/covid-19/therapeutics>.

La búsqueda sigue, en aras de más eficientes terapias para los habitantes de nuestra aldea global. Queda aún por describir un tratamiento que detenga la replicación viral antes de que se inicie la cascada inflamatoria. Por ello y para aquellos interesados en ahondar en el tema, recomendamos esta publicación de Medscape (actualizada el 18 de diciembre del año en curso. Esta documentación se actualiza periódicamente e ilustra los avances terapéuticos en contra de la Covid-19 en el ámbito de la farmacología clínica.

Un fragmento de una entrega anterior nos invita a reflexionar:

La historia de la pandemia ha demostrado que la humanidad está lejos de ser indefensa. Las epidemias ya no son fuerzas incontrolables de la naturaleza. El trabajo de los científicos ha demostrado que son un desafío manejable. A las primeras de cambio cuando surgió la alarma a finales de diciembre de 2019, pocos días después, a comienzos de enero de 2020, el virus estaba aislado y secuenciado su genoma. En pocas semanas se enunciaron medidas para disminuir la velocidad de transmisión y al cabo de un año se estaban produciendo varias vacunas eficaces. Nunca la ciencia y los científicos habían estado mejor preparados para afrontar este tipo de situaciones.

Está finalizando el segundo año de la pandemia por Covid-19. A estas alturas se tienen las vacunas y ahora se cuenta con medicamentos para uso oral. Juntos constituyen una gran fortaleza en la lucha para el control de la Covid-19. Ambos hechos logrados en tan poco tiempo confirman, como investigadores y académicos, que estamos convencidos de querer enfrentar el reto y traducir la incertidumbre de la pandemia en acción; es decir, crear conocimiento y convencer a economistas, gobiernos y a la sociedad en general de transformar ese conocimiento en herramientas esenciales de prevención, diagnóstico, terapia y control, en este caso contra la Covid-19. De ser exitosos esto redundará en una población global sana y productiva, preparada para afrontar el próximo reto. Les invito a que nos acompañen.

Alicia Ponte-Sucre

Agradecimiento: a Marino González y María Margarita Salazar Bookaman por la lectura crítica de este artículo y sus muy acertados comentarios.

Sobre la autora:

Alicia Ponte-Sucre es profesora titular e investigadora, coordinadora del Laboratorio de Fisiología Molecular de la Cátedra de Fisiología del Instituto de Medicina Experimental (IME), perteneciente a la Escuela de Medicina Luis Razetti de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (UCV), e investigadora visitante en la Universidad de Würzburg, Alemania (en alemán, Julius-Maximilians-Universität Würzburg). Es Miembro Correspondiente de la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales (ACFIMAN). Ex-presidenta y Coordinadora del Consejo Consultivo de la Asociación Cultural Humboldt. Miembro fundador y vicepresidenta de la Junta Directiva de la Fundación Universitaria Fundadiagnóstica y está incluida en: The World Who's Who of Women, 1996, 1999; International Directory of Distinguished Leadership, 1997; Woman of the Year 1997, 2000, 2008; Outstanding People of the 20th Century, 1998; International Who's Who of Professional and Business Women, 2001, 2003; Top 100 Educators, 2008, Who's Who in Science and Engineering, 2011.

Facebook

Twitter

