

El antiviral de Pfizer reduce drásticamente las hospitalizaciones por COVID-19

Administrada al inicio de la infección, la píldora experimental previene la enfermedad grave, sugiere un ensayo

Science, doi: [10.1126/science.acx9590](https://doi.org/10.1126/science.acx9590), 5 de noviembre, 2021.



Abriendo un nuevo capítulo en el tratamiento de COVID-19, uno tomado de la lucha exitosa contra el virus del SIDA, el gigante de las drogas Pfizer informó hoy resultados optimistas para un régimen de píldoras de 5 días para tratar las infecciones tempranas con SARS-CoV-2. En un ensayo, en que un grupo de monitoreo externo lo detuvo temprano porque el tratamiento parecía muy prometedor, el compuesto experimental de la compañía redujo las hospitalizaciones en un 89% entre los tratados dentro de los 3 días posteriores al inicio de los síntomas, y casi esa cantidad entre las personas que comenzaron a tomar las píldoras dentro de los 5 días. El antiviral Pfizer es un inhibidor de la proteasa, una clase de medicamentos bien estudiada, que revolucionó la lucha contra el VIH y que tiene un historial de seguridad conocido.

"Todo lo que diría es, 'Yahoo!'", Dice Mark Denison, virólogo de la Universidad de Vanderbilt que ha trabajado en el desarrollo de medicamentos para el SARS-CoV-2. "Esta es una noticia maravillosa".

El anuncio de Pfizer llega inmediatamente después de otras noticias prometedoras sobre el tratamiento del COVID-19: una píldora antiviral de Merck & Co., que funciona mediante un mecanismo diferente, fue aprobada en el Reino Unido esta semana. Denison y otros científicos dicen qué, si el tratamiento de Pfizer se une al arsenal pandémico, podría convertirse rápidamente en un arma poderosa para prevenir los síntomas severos del COVID-19, y ayudar

a los pacientes a eliminar el virus más rápidamente, lo que también reduciría la transmisión. Aunque el ensayo sobre el que se informó hoy solo probó el medicamento en aproximadamente 1200 personas no vacunadas, también puede ayudar a quienes están vacunados y sufren una infección irruptiva.

El anuncio de la madrugada de Pfizer fue una sorpresa (Solo unos días antes, el martes, la compañía informó a los inversores que el ensayo estaba en curso). En un comunicado de prensa, Pfizer informó que solo 3 de 389 personas con COVID-19 confirmado, o sea el 0,8%, que tomaron su terapia antiviral dentro de los 3 días, fue hospitalizado, en comparación con 27 de 385, o el 7%, en el grupo de placebo. 7 de los pacientes que recibieron el placebo murieron posteriormente; nadie que recibió la píldora Pfizer lo hizo.

Administrar antivirales a las personas dentro de los 3 días posteriores al diagnóstico puede ser un desafío, y las cohortes del ensayo formaban parte de un grupo más grande que comenzó la terapia dentro de los 5 días posteriores a los síntomas. Allí, 6 de los 607 que tomaban el antiviral, o el 1%, fueron hospitalizados, frente a 41 de los 612, o el 6,7%, en el grupo de placebo.

Además de no estar vacunados, todos los participantes tenían al menos una afección médica, como diabetes o enfermedad pulmonar, que los ponía en mayor riesgo de sufrir COVID-19 grave.

Como ha sido habitual en las empresas durante la pandemia, Pfizer no puso a disposición los datos detallados, solo los resultados principales, y el trabajo aún no ha sido publicado ni revisado por pares. Se recibieron sólo los resultados el miércoles, cuando la junta de monitoreo alertó a los funcionarios de la compañía, y planean buscar una autorización de uso de emergencia para el tratamiento en los Estados Unidos y en otros lugares lo antes posible.

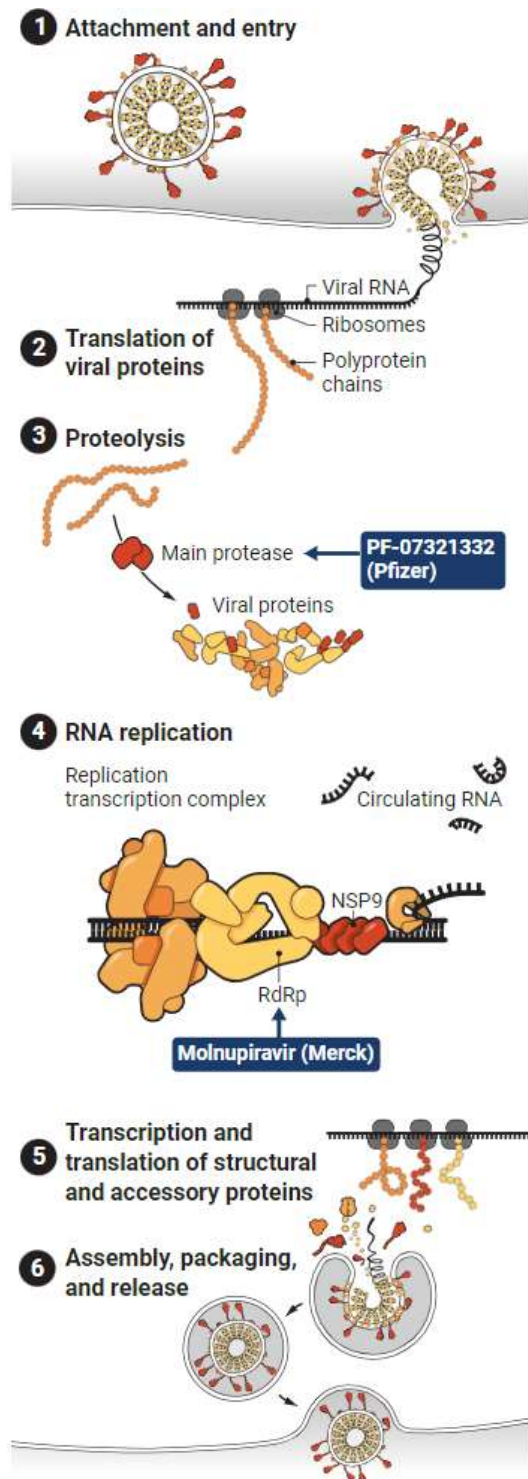
Existe un amplio acuerdo entre los médicos y científicos de que los medicamentos que paralizan el SARS-CoV-2 directamente y al comienzo de una infección, son cruciales para ayudar a poner fin a la pandemia de COVID-19 (Se apresuran a enfatizar que tales tratamientos no deben reemplazar a las vacunas como primera línea de defensa).

Durante meses, el tratamiento para la enfermedad temprana ha consistido en cuidados básicos en el hogar, como muchos líquidos, descanso y analgésicos de venta libre para aliviar los síntomas. "El enfoque terapéutico real sería un antiviral directo", dijo a Science a principios de este año Anthony Fauci, director del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas.

Los anticuerpos monoclonales que bloquean las proteínas de superficie del coronavirus pueden retrasar la infección de nuevas células con SARS-CoV-2, pero su aplicación se ha visto obstaculizada por el costo, la disponibilidad y la necesidad de infundirlas o inyectarlas. En contraste, el candidato vía oral de Pfizer opera dentro de una célula infectada; bloquea las enzimas, llamadas proteasas, que normalmente actúan en las primeras etapas del ciclo de vida de un virus para ayudarlo a replicarse (consulte el gráfico a continuación). Muchos inhibidores de la proteasa están aprobados para el tratamiento del VIH y el compuesto de Pfizer tiene una historia de casi 20 años. Los científicos de Pfizer diseñaron una versión del compuesto en 2003 para bloquear una proteasa en el coronavirus que causa el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), un primo del SARS-CoV-2.

Dos drogas, dos dianas

A medida que el SARS-CoV-2 infecta las células, se reproduce y se propaga, el coronavirus depende de docenas de proteínas virales y del huésped para completar su ciclo de vida. La nueva píldora oral de Pfizer inhibe la principal proteasa viral utilizada para crear otras proteínas para el virus. Y el medicamento de Merck inserta un bloque de construcción de ARN defectuoso cuando el virus usa una enzima conocida como polimerasa para copiar su genoma.



V. ALTOUNIAN/SCIENCE

Luego, el SARS disminuyó y Pfizer archivó el producto. El año pasado, la compañía lo desempolvó, descubrió que podía evitar que el SARS-CoV-2 se replicara en células humanas y comenzó a desarrollarlo para COVID-19. Una primera versión, probada hace aproximadamente un año, se administró por vía intravenosa y, posteriormente, la compañía elaboró una tableta más fácil de administrar.

El tratamiento de Pfizer en realidad consta de 2 medicamentos distintos: el inhibidor de la proteasa del SARS-CoV-2 diseñado por Pfizer, conocido como PF-07321332, y un fármaco genérico contra el VIH de hace décadas llamado ritonavir que aumenta la eficacia de los inhibidores de la proteasa. La compañía agregó ritonavir al régimen cuando cambió de un tratamiento intravenoso a una píldora. Eso se debió a que, en forma de tableta, el inhibidor de la proteasa se metabolizó demasiado rápido, y el cuerpo lo descompuso antes de que pudiera desactivar eficazmente el virus, dice un portavoz de Pfizer.

Cuando se toman juntos, el ritonavir ayuda a evitar las enzimas que descomponen el antiviral de Pfizer, manteniéndolo intacto en el cuerpo para que tenga tiempo de hacer su trabajo. En el ensayo actual, los pacientes tomaron 6 píldoras al día, 2 del antiviral de Pfizer y un ritonavir por la mañana, y el mismo régimen por la noche.

El régimen también se está probando en 2 ensayos adicionales. Una es inscribir a personas que tienen un riesgo estándar de desarrollar COVID-19 grave, incluidas aquellas que están vacunadas; el otro ofrece

las píldoras como terapia preventiva a las personas que han tenido un miembro de su hogar positivo en la prueba del virus. Esos ensayos continúan y Pfizer aún no ha informado de sus resultados.

La noticia de hoy marca la segunda vez en aproximadamente 1 mes que un antiviral COVID-19 parece tener éxito. El 1 de octubre, Merck y Ridgeback Biotherapeutics anunciaron que su antiviral, llamado molnupiravir, redujo la hospitalización a la mitad en los voluntarios del ensayo (Ese ensayo también se detuvo anticipadamente debido a la efectividad del medicamento). Ayer, los reguladores del Reino Unido aprobaron el molnupiravir para personas con COVID-19 leve o moderado y al menos un factor de riesgo, como la obesidad. Un comité asesor de la FDA de los Estados Unidos considerará la terapia a finales de este mes.

El molnupiravir funciona de manera muy diferente a un inhibidor de proteasa: engaña al SARS-CoV-2 para que incorpore el compuesto en su información genética, codificada por ARN, y al hacerlo, muta el virus hasta un punto en el que puede replicarse por más tiempo. Pero a algunos expertos les preocupa que, a largo plazo, el uso generalizado de la droga pueda estimular la evolución de variantes virales dañinas adicionales. También persisten preocupaciones teóricas sobre si el fármaco, podría causar mutaciones en las personas. Por lo tanto, es bienvenido tener otra opción de medicamento COVID-19 como el inhibidor de proteasa de Pfizer.

“Los inhibidores de la proteasa son antivirales realmente poderosos, y eso se ha demostrado con el VIH y la hepatitis C”, dice Celia Schiffer, bióloga molecular de la Facultad de Medicina Chan de la Universidad de Massachusetts. Otros inhibidores de la proteasa para el SARS-CoV-2 están pasando por sus propios ensayos clínicos. En su comunicado de prensa, Pfizer dijo que no había efectos secundarios notables asociados con su fármaco candidato.

En última instancia, dicen los científicos, las combinaciones de fármacos pueden ser clave para tratar el COVID-19 temprano; que el molnupiravir y los inhibidores de la proteasa actúen sobre el virus de diferentes maneras, podría hacer que tomarlos juntos sea una estrategia potente si la resistencia a uno se generaliza. Los tratamientos para el VIH y la hepatitis C emplean ahora estas combinaciones, dice Schiffer. Es "increíblemente emocionante", dice, tener las noticias de hoy de Pfizer en la mano y considerar cómo la combinación de los antivirales orales que ahora llegan a la escena podría cambiar la trayectoria de la pandemia.

Referencias

Están insertas en forma de hipervínculos en el artículo original.

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)