



Mi Universidad

Ensayo

Angel Adiel Villagómez Gómez

Cuarto parcial

Terapéutica farmacológica

Dr. Alonso Díaz Reyes

Medicina Humana

Cuarto semestre

Comitán de Domínguez, Chiapas a 04 de julio de 2024

Introducción

Desde el surgimiento de la pandemia de COVID-19 en diciembre de 2019, la comunidad científica exploró la posibilidad de reutilizar fármacos antivirales ya aprobados para otras infecciones, particularmente antirretrovirales diseñados contra el VIH —como lopinavir/ritonavir—, con la esperanza de obtener una herramienta rápida y segura para combatir el SARS-CoV-2. Estos compuestos mostraban actividad in vitro frente a proteasas virales, cloaking mecanismos teóricamente compartidos entre retrovirus y coronavirus. Sin embargo, tras múltiples estudios clínicos y revisiones, la eficacia de dichos antirretrovirales en la práctica ha resultado insignificante o nula, lo que ha llevado a las principales agencias reguladoras y guías terapéuticas a desalentarlos de manera unánime.

Mecanismo de acción de los antirretrovirales y su racionalización

Los inhibidores de la proteasa del VIH, principalmente lopinavir combinada con un potenciador farmacocinético como ritonavir (LPV/r), actúan bloqueando la proteasa viral necesaria para escindir las poliproteínas precursoras del virus y generar partículas virales maduras. Dado que el SARS-CoV-2 también depende de una proteasa (Mpro) para procesar sus poliproteínas, se postuló que LPV/r podría inhibir la replicación viral de betacoronavirus. En estudios in vitro, lopinavir mostró cierta inhibición de la proteasa de SARS-CoV-2, pero su elevada unión a proteínas plasmáticas limita la concentración libre alcanzable en tejidos pulmonares, impidiendo niveles terapéuticos sostenidos en el organismo .

Evidencia in vitro y limitaciones farmacocinéticas

Múltiples modelos celulares confirmaron que LPV/r inhibe la replicación de SARS-CoV-2 a concentraciones micromolares, pero los ensayos de farmacocinética poblacional revelaron que, tras dosis estándar, la fracción libre de lopinavir en plasma rara vez supera el EC_{50} determinado in vitro. Además, el ritonavir, diseñado para elevar los niveles de lopinavir al inhibir citocromo P450 3^a4, introduce un perfil de interacciones medicamentosas y efectos adversos gastrointestinales que hacen difícil su tolerancia en población con comorbilidades .

Ensayos clínicos aleatorizados y estudios multicéntricos

1. WHO SOLIDARITY Trial: En 30 países y 405 hospitales, 1 411 pacientes fueron asignados a LPV/r frente a cuidados estándar. Los resultados mostraron “poco o ningún efecto” en mortalidad, inicio de ventilación mecánica o duración de la estancia hospitalaria; la tasa de mortalidad fue prácticamente idéntica entre ambos grupos (RR 1.01; IC 95% 0.91–1.13), descartando una reducción mayor al 10 % .
2. RECOVERY Trial: Este gran estudio británico corroboró los hallazgos de SOLIDARITY, sin demostrar beneficio en mortalidad a 28 días (23 % vs. 22 %; P = 0.60) ni en otros desenlaces clínicos .

Los análisis combinados de estos y otros ensayos revelaron de forma consistente que LPV/r no mejora la evolución clínica de pacientes hospitalizados con COVID-19. Incluso un subestudio de SOLIDARITY (Discovery) documentó un leve incremento de creatinina en el brazo de LPV/r, sugerente de toxicidad renal potencial, aunque sin traducirse en muertes por fallo renal .

Recomendaciones de guías terapéuticas internacionales

Organización Mundial de la Salud (OMS): En su guía viva de abril de 2022, la OMS desaconseja el uso de lopinavir/ritonavir y hidroxiclороquina en todos los pacientes con COVID-19, debido a la evidencia de “poco o ningún efecto” sobre mortalidad y desenlaces críticos. En contraste, emite recomendación fuerte a favor de nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) en pacientes con riesgo moderado o alto de progresión a enfermedad grave .

National Institutes of Health (NIH) y Infectious Diseases Society of America (IDSA): Ambas guías contraindican explícitamente LPV/r, citando su farmacocinética subóptima, perfil de interacciones y falta de eficacia clínica en los principales ensayos aleatorizados .

Antivirales de nueva generación y opciones efectivas

Si bien LPV/r y otros antirretrovirales del VIH han sido descartados, la atención se ha desplazado hacia antivirales diseñados específicamente para SARS-CoV-2:

Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid): Inhibidor de la Mpro de SARS-CoV-2 potenciado con ritonavir. El ensayo EPIC-HR evidenció una reducción del 86 % en hospitalizaciones o muerte en pacientes de alto riesgo no hospitalizados cuando se administra en los primeros cinco días de síntomas .

Remdesivir: Análogo de nucleósido que inhibe la ARN-polimerasa viral. Metaanálisis muestran que remdesivir incrementa la tasa de recuperación a día 7 (RR 1.21; IC 95 % 1.08–1.35) y reduce la necesidad de oxígeno de alto flujo e intubación, aunque su efecto sobre mortalidad a 28 días es menos consistente (no significativo en algunos estudios) .

Molnupiravir: Otro análogo de nucleósido con actividad antivírica, recomendado en ciertos subgrupos de riesgo; ha demostrado reducir las hospitalizaciones en aproximadamente un 30 % frente a placebo en pacientes no vacunados con síntomas leves a moderados.

Perspectivas futuras y lecciones aprendidas

La experiencia con antirretrovirales del VIH aplicada a la COVID-19 subraya la importancia de:

1. Razonamiento mecanístico robusto — la similitud de funciones bioquímicas no garantiza eficacia clínica.
2. Farmacocinética adecuada — los modelos in vitro deben contextualizarse con datos de penetración tisular y concentraciones libres alcanzables en pacientes.
3. Ensayos adaptativos a gran escala — plataformas como SOLIDARITY y RECOVERY demostraron que se puede generar evidencia sólida rápidamente durante emergencias sanitarias.

Conclusión

El uso de antirretrovirales del VIH, en particular lopinavir/ritonavir, para el tratamiento de COVID-19 ha sido descartado tras demostrar ineffectividad clínica reiterada en ensayos mundiales y metaanálisis rigurosos. Las guías internacionales los desaconsejan de manera unánime. Actualmente, los esfuerzos terapéuticos se centran en antivirales de nueva generación (nirmatrelvir/ritonavir, remdesivir, molnupiravir) y en terapias inmunomoduladoras con evidencia sólida de reducción de hospitalizaciones y mortalidad. Este proceso de “repurpose and refine” no solo amplió el conocimiento farmacológico, sino que estableció un marco para responder más eficazmente a futuras pandemias.

Bibliografía:

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2022).

Guía terapéutica viva de la OMS sobre medicamentos para la COVID-19.

Recuperado de: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.4>

2. Instituto Nacional de Salud de EE.UU. (NIH). (2023).

Pautas para el tratamiento de la COVID-19: antivirales.

Recuperado de:

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/>

3. Horby, P., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Emberson, J., ... & Landray, M. J. (2020).

Lopinavir–ritonavir en pacientes hospitalizados con COVID-19 (RECOVERY): un ensayo clínico aleatorizado y controlado.

The New England Journal of Medicine, traducción al español disponible en Medscape.

