



**Mi Universidad**

**Ensayo**

*Jesús Santiago Méndez Trejo*

*Cuarto parcial*

*Terapéutica farmacológica*

*Dr. Reyes Alonso Díaz*

*Medicina humana*

*Cuarto semestre, grupo "C"*

*Comitán de Domínguez, Chiapas a 04 de julio del 2024*

## El uso de retrovirales en COVID-19

La pandemia de COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, se identificó por primera vez en Wuhan, China, a finales de 2019 y rápidamente se propagó mundialmente, generando una crisis sanitaria sin precedentes. La rápida propagación, alta mortalidad en grupos vulnerables y falta de tratamientos antivirales específicos motivaron a la comunidad científica a evaluar fármacos ya existentes. Entre ellos, los retrovirales utilizados para VIH/SIDA, como lopinavir/ritonavir, fueron considerados candidatos terapéuticos debido a su perfil farmacológico. El presente ensayo tiene como objetivo analizar el uso de retrovirales en el tratamiento de COVID-19, abarcando su fundamentación teórica, evidencia clínica, eficacia, seguridad, controversias y perspectivas futuras, para comprender su papel real en la farmacoterapia de esta enfermedad y su impacto en la farmacología clínica.

Los retrovirales son un grupo de fármacos diseñados para inhibir la replicación de retrovirus, principalmente el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se clasifican en inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos y no nucleósidos, inhibidores de proteasa, inhibidores de integrasa y antagonistas de correceptores. Actúan interfiriendo en etapas específicas del ciclo replicativo viral, logrando supresión de la carga viral y mejoría clínica. En VIH, su blanco principal es la transcriptasa reversa, enzima que convierte ARN viral en ADN proviral. Sin embargo, en el contexto de COVID-19, el interés recayó en inhibidores de proteasa, particularmente lopinavir/ritonavir, debido a su potencial efecto sobre proteasas virales necesarias para el ensamblaje de nuevos viriones.

SARS-CoV-2 es un virus ARN positivo de la familia Coronaviridae. Su ciclo replicativo involucra unión a receptores ACE2, entrada por endocitosis, traducción de poliproteínas y procesamiento proteolítico mediante proteasa 3CLpro y PLpro, formación de complejo de replicación y ensamblaje en el retículo endoplásmico. La proteasa viral 3CLpro es un blanco atractivo, pues su inhibición detendría el ensamblaje viral.

Durante la epidemia de SARS-CoV en 2003, lopinavir/ritonavir demostró efecto in vitro contra coronavirus, y su uso en combinación con ribavirina se asoció a menor mortalidad y progresión a distrés respiratorio en estudios no controlados. Esto motivó su reposicionamiento en COVID-19 bajo la hipótesis de inhibición de la proteasa 3CLpro, a pesar de no ser un retrovirus.

En los primeros casos de COVID-19 en China, lopinavir/ritonavir se empleó empíricamente, reportándose reducciones en carga viral en series pequeñas de pacientes. Sin embargo, estos estudios carecían de grupo control y tenían alto riesgo de sesgo, por lo que no pudieron establecer causalidad.

Realizado en Wuhan, incluyó 199 pacientes con COVID-19 grave hospitalizados, comparando lopinavir/ritonavir (400/100 mg cada 12h) frente a tratamiento estándar. No encontró diferencia significativa en el tiempo a mejoría clínica (16 días en ambos grupos) ni en mortalidad a 28 días (19.2% vs 25%;).

El ensayo británico RECOVERY incluyó 1,616 pacientes tratados con lopinavir/ritonavir y 3,424 con atención estándar. No mostró reducción en mortalidad a 28 días (22.1% vs 21.3%), ventilación mecánica ni estancia hospitalaria, concluyendo su falta de efectividad. Metaanálisis y revisiones vivas de la OMS confirmaron falta de beneficio clínico, desaconsejando su uso fuera de ensayos clínicos.

Comparado con remdesivir, un inhibidor de ARN polimerasa viral, lopinavir/ritonavir mostró inferioridad. Remdesivir acortó tiempo de recuperación hospitalaria en COVID-19 grave. Igualmente, dexametasona redujo mortalidad en pacientes ventilados), mientras que lopinavir/ritonavir no presentó este beneficio.

Lopinavir/ritonavir se asocia con efectos adversos gastrointestinales (diarrea, náusea, vómito) en hasta 30-40% de los pacientes, además de hepatotoxicidad y dislipidemia. Su inhibición potente de CYP3A4 genera interacciones significativas, limitando su uso en pacientes críticos polimedcados, con riesgo de arritmias si se combina con otros fármacos QT prolongadores.

El uso masivo inicial de lopinavir/ritonavir generó preocupación por el desabastecimiento para pacientes con VIH, afectando programas de acceso universal en países en desarrollo. Esta experiencia ilustra el impacto que decisiones farmacológicas no basadas en evidencia pueden tener en otras patologías, reforzando la necesidad de protocolos racionales y cadenas de suministro sólidas.

Actualmente, nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid), inhibidor de la proteasa 3CLpro específico de SARS-CoV-2, ha mostrado resultados prometedores, reduciendo hospitalizaciones y muerte en población de alto riesgo cuando se administra tempranamente. Este fármaco representa la evolución racional de los antivirales, diseñados para blancos moleculares precisos y con evidencia de eficacia. La farmacología de futuras pandemias deberá priorizar diseño dirigido de antivirales y el uso responsable de medicamentos off-label únicamente en el contexto de ensayos clínicos controlados.

El uso de retrovirales como lopinavir/ritonavir en COVID-19 fue impulsado por la urgencia y evidencia indirecta previa en SARS-CoV. Sin embargo, ensayos clínicos robustos demostraron su ineficacia para reducir mortalidad o mejorar evolución clínica, además de presentar un perfil de efectos adversos relevante y potencial impacto negativo en programas de VIH. Esta experiencia enfatiza la importancia de la farmacología basada en evidencia, el diseño racional de antivirales específicos y la vigilancia en salud pública para evitar repercusiones en otras enfermedades. El futuro del manejo farmacológico de emergencias virales dependerá de investigación dirigida y la integración de ensayos clínicos tempranos con rigor metodológico.

## Bibliografía

1. Arts, E. J., & Hazuda, D. J. (2012). Terapia antirretroviral para el VIH-1. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(4), a007161. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007161>
2. Cao, B., Wang, Y., Wen, D., et al. (2020). Ensayo de lopinavir-ritonavir en adultos hospitalizados con COVID-19 grave. *The New England Journal of Medicine*, 382(19), 1787-1799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
3. Chu, C. M., Cheng, V. C., Hung, I. F., et al. (2004). Papel de lopinavir/ritonavir en el tratamiento del SARS: hallazgos virológicos y clínicos iniciales. *Thorax*, 59(3), 252-256. <https://doi.org/10.1136/thorax.2003.012658>