



Inhibidores de proteasa (IP) Nelfinavir, Darunavir y Danoprevir para tratamiento de la infección por COVID-19

PUNTOS CLAVE

- No existe hasta el momento evidencia científica contundente que soporte el uso de los IP en COVID-19.
- Los resultados positivos de estudios experimentales en cultivos celulares sugieren utilidad de los IP como una terapia contra la infección por SARS-CoV-2.
- Los IP son drogas con perfiles farmacológicos interesantes para ser usados en pacientes con COVID-19 ambulatorios, pero es necesario obtener resultados de ensayos clínicos para poder hacer una recomendación para la práctica clínica.

ANTECEDENTES

El SARS-CoV-2 ingresa a las células a través de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y libera el ácido ribonucleico (ARN) viral al citoplasma, iniciando la replicación con la traducción de los genes ORF1a y b en poliproteínas (pp1a y pp1ab) las cuales son procesadas por proteasas virales internas, incluida la Mpro. Este paso produce 15 proteínas maduras que se ensamblan y participan en la síntesis de ARN de cadena negativa¹. En varios estudios de ciencia básica se ha comprobado la actividad in vitro de los inhibidores de proteasa (IP) contra el SARS-CoV-2 en cultivos celulares².

Basándose en el mecanismo de replicación viral del SARS-CoV-2, se ha propuesto que los IP pueden ser candidatos en la terapia antiviral directa en COVID-19. Se han iniciado ensayos clínicos en pacientes infectados con SARS-CoV-2 para evaluar la efectividad de ciertos IP, como aquellos usados en el tratamiento del VIH (lopinavir/ritonavir, darunavir y nelfinavir) y en el tratamiento de la hepatitis C (danoprevir).

Es discutible si los IP usados en el tratamiento del VIH podrían inhibir efectivamente las proteasas tipo 3-quimotripsina, Mpro y tipo papaína del SARS-CoV-2. La proteasa del VIH pertenece a la familia de las proteasas aspárticas, mientras que las dos

EDITORIAL

La Facultad de Medicina de la PUCE a fin de mejorar la calidad de la atención y la eficiencia de los recursos sanitarios en la pandemia del COVID-19, proporcionará documentos técnicos resumidos de la evidencia, con el objetivo de que el personal de salud se informe rápidamente y las autoridades sanitarias cuenten con recursos técnicos que faciliten la toma de decisiones en salud pública.

*Equipo de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias PUCE*

proteasas de coronavirus son de la familia de las cisteína proteasas. Además, los IP usados en la infección por VIH se optimizaron específicamente para ajustarse a la simetría C2 en el sitio catalítico del dímero de la proteasa del VIH, pero este bolsillo simétrico C2 está ausente en las proteasas del coronavirus³. Es importante mencionar que la combinación de lopinavir/ritonavir (LPV/r) ha sido estudiada como tratamiento en COVID-19 en ensayos clínicos sin resultados concluyentes. Actualmente no existe evidencia que indique que la combinación de LVP/r reduzca la mortalidad y tampoco aceleraría la recuperación de los pacientes con COVID-19, ni reduce la carga viral, tanto en pacientes con neumonía COVID-19 leve y grave⁴.

El Danoprevir es un fármaco inhibidor de la proteasa NS3 aprobado en el 2018 para el tratamiento combinado de la Hepatitis C (VHC). Exhibe una potente actividad antiviral contra el VHC genotipos 1, 4 y 6 in vitro e inhibe potentemente la proteasa NS3 del VHC mediante un mecanismo de unión de dos pasos, en primer lugar, formando un complejo de colisión inicial (EI; K_i 100 nmol/L) que luego se isomeriza a un complejo altamente estable (EI* *; tasa constante para la conversión de EI a EI* $6.2 \times 10^{-2}/s$).

Por el momento, no existe un tratamiento específico para el nuevo coronavirus SARS-CoV-2.

PREGUNTA

¿Cuál es la eficacia de los inhibidores de proteasas Nelfinavir, Darunavir y Danoprevir en el tratamiento de los pacientes con COVID-19?

METODOLOGÍA

Se realizó la búsqueda de la literatura científica en los metabuscadores Cochrane Library, Cochrane Systematic Reviews Database, MEDLINE a través de PubMed y el repositorio de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov. La estrategia de búsqueda en los buscadores fue la siguiente: (COVID-19) AND (Nelfinavir), (Darunavir), (Danoprevir) – (randomized controlled trial [Publication Type] OR (randomized [Title/Abstract] AND controlled [Title/Abstract] AND trial [Title/Abstract] OR (review [Title/Abstract] OR

(books [Publication Type] AND documents [Title/Abstract])). En el repositorio de ensayos se buscó cada fármaco IP junto a la denominación de la infección COVID-19.

RESULTADOS

Nelfinavir (NFV):

Se encontraron 4 estudios de preclínicos, un reporte de 6 casos, y ningún ensayo clínico con Nelfinavir, solo o en combinación con otros fármacos. Es importante mencionar que los estudios encontrados se encuentran en estado de pre – impresión y bajo revisión de distintas revistas científicas.

Los estudios preclínicos coinciden en la efectividad in vitro del NFV frente a células infectadas por SARS-CoV-2. Así, por ejemplo, en dos investigaciones el NFV ha inhibido de manera potente la replicación del virus a la concentración más baja posible del fármaco en cultivos celulares⁵. Uno de estos reportes demostró que la inhibición de la replicación estaría dada por interacción directa con la principal proteasa viral codificada⁶. Según los autores, el NFV usado en dosis clínicas, podría mantener un fuerte efecto antiviral en el tiempo; por lo tanto, podría reducir la carga viral del SARS-CoV-2 que resulta en acortar el tiempo para eliminar la infección⁶. Por otra parte, dos estudios en células VeroE6 demostraron la misma eficacia de inhibición de la replicación viral, así como altas concentraciones en el lavado broncoalveolar y (mayor que el Darunavir) un rango de toxicidad aceptable para su uso clínico. Además, el NFV sería capaz de inhibir la fusión celular mediada por la glucoproteína S (Spike) de una manera dependiente de la dosis^{7,8}.

Este reporte de casos presenta la experiencia con 6 pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderado, los cuáles refirieron síntomas respiratorios y gastrointestinales. Lo observado en estos pacientes se describe como una mejoría a las 48 horas con ausencia de fiebre y resolución de los síntomas gastrointestinales⁹.

Darunavir (DRV):

Se encontró 1 estudio preclínico, dos reportes de casos, 2 revisiones de la literatura y un reporte de prensa, acerca del uso de DRV en COVID-19. Además, al momento existe 1 ensayo clínico sobre el uso de DRV/cobicistat que ha reportado resultados preliminares y 3 ensayos clínicos que plantean DRV solo o potenciado (cobicistat o ritonavir) sin datos anticipados disponibles.

A inicios de febrero del 2020, el equipo del científico Li Lanjuan (miembro de la Academia China de Ingeniería y de la Comisión Nacional de Salud) mediante un anuncio de prensa expuso que el uso in vitro de DRV (300µm) más Umifenovir puede inhibir hasta 280 veces la replicación del SARS-CoV-2 en células de cultivo. Sin embargo, la casa farmacéutica del DRV, Janssen, publicó en su portal web, que no hay ninguna evidencia para apoyar la actividad de DRV contra el SARS-CoV-2¹⁰.

En las 2 revisiones de literatura encontradas se hace énfasis en que el DRV, junto a un potenciador de su acción (cobicistat), estaría mejorada su farmacocinética y farmacodinámica, lo que podría hacerlo más efectivo contra el SARS-CoV-2^{2,11}. Por su parte, el estudio preclínico hace experimentación en células VeroE6 y sus hallazgos muestran que se necesitan las más altas concentraciones de DRV (EC50 = 46.41 µM, CC50 > 81 µM, SI > 1.75) para lograr inhibir la replicación viral⁵.

La evidencia clínica disponible es escasa. En cuanto a los reportes de casos, no es clara la asociación del uso de DRV/cobicistat con la recuperación de 2 pacientes en el primer reporte, dado que tuvieron evoluciones clínicas diferentes (uno leve y otro crítico) y se usaron otras drogas contra SARS-CoV-2¹². En otra serie de casos de 5 pacientes infectados por VIH, de los cuales 2 venían recibiendo DRV/cobicistat en su terapia habitual, habrían presentado COVID-19 con síntomas leves y con evolución favorable a diferencia de los otros 3 que tuvieron un escenario clínico severo y de evolución tórpida¹³.

Acerca de los ensayos clínicos disponibles, podemos mencionar el ensayo clínico fase 3 que se encuentra en marcha (NCT04252274) y que es conducido en el Centro Clínico de Sahngai (SPHCC). Este ensayo utiliza DRV/cobicistat como terapia antiviral en 30 pacientes, y hasta el momento, los resultados no han sido efectivos tanto en reducir los síntomas como la duración del tratamiento¹⁴. Los otros 3 ensayos clínicos que se encuentran en marcha proponen el uso de DRV/cobicistat o ritonavir (potenciadores) y solamente 1 (NCT04304053) tiene un diseño adecuado y que aportará resultados significativos y de alto impacto (fase 3, randomizado, muestra mayor a 3000 pacientes y un grupo control sin tratamiento). De este último, no se cuentan con resultados preliminares¹⁵.

Danoprevir:

Se encontró 1 revisión de la literatura, 1 comunicación sobre ensayos clínicos y 2 ensayos clínicos registrados.

En el artículo de revisión se hace una descripción de las características del Danoprevir como inhibidor de la proteasa del VHC (NS3) la misma que no tendría similitud con la proteasa de SARS-CoV-2; además se hace hincapié en la necesidad de usarlo con un potenciador, el ritonavir, dado que es metabolizado por el citocromo CYP3A. Una de sus ventajas sería la posibilidad de ser administrado por vía oral lo que facilita el manejo del mismo¹⁶. En la comunicación sobre ensayos clínicos, no se analiza su utilidad en COVID-19, sin embargo, se lo menciona como una estrategia prometedora junto a otros IP11.

Finalmente, 2 ensayos clínicos se han llevado a cabo en China y se registran como completados. Ambos estudios (NCT04291729 y NCT04345276) evaluaron la utilidad del Danoprevir/ritonavir con o sin Interferón inhalado en pacientes con diagnóstico de neumonía COVID-19 moderada, excluyendo a los casos graves. Los diseños de los ensayos son abiertos y reclutaron pocos pacientes (11 y 10 respectivamente) y ambos evaluaron el empeoramiento de los pacientes durante la terapia. Hasta el momento no se cuenta con resultados preliminares¹⁷.

CONCLUSIONES

Es importante recalcar que trasladar los resultados de estudios preclínicos a la aplicación clínica directa no es posible, es indispensable llevar a cabo un ensayo clínico que demuestre en humanos las hipótesis experimentales. NFV y DRV, tienen aspectos interesantes en su farmacocinética (como las concentraciones altas en líquidos pulmonares) y farmacodinámica, pero se debe tomar en cuenta que su acción no sería específica contra la proteasa del SARS-CoV-2. Sin embargo, la posibilidad de ser administrados vía oral y tener un perfil de seguridad aceptable los hacen drogas susceptibles de ser probadas en los ensayos clínicos mencionados y podemos incluso puntualizar su uso en casos ambulatorios.

Por el momento no se puede hacer ninguna recomendación acerca de estos IP para el tratamiento de COVID-19 y, al mismo tiempo, se debe hacer énfasis que solo 1 ensayo con DRV/r cumple con un diseño metodológico que proveerá resultados con respaldo estadístico, sean estos a favor o en contra.

REFERENCIAS

1. Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gomez-Barreno L, Rubio-Neira M, Guaman LP, Kyriakidis N, et al. Clinical, Molecular and Epidemiological Characterization of the SARS-CoV2 Virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Comprehensive Literature Review [Internet]. *MEDICINE & PHARMACOLOGY*; 2020 Apr [cited 2020 Jun 9]. Available from: <https://www.preprints.org/manuscript/202004.0283/v1>
2. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, Kikuchi A, Nagatomi R. Protease Inhibitors: Candidate Drugs to Inhibit Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication. *Tohoku J Exp Med*. 2020;251(1):27–30.
3. Zumla A, Chan JFW, Azhar EI, Hui DSC, Yuen K-Y. Coronaviruses — drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov*. 2016 May;15(5):327–47.
4. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1787–99.
5. Yamamoto N, Matsuyama S, Hoshino T, Yamamoto N. Nelfinavir inhibits replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in vitro [Internet]. *Microbiology*; 2020 Apr [cited 2020 Jun 10]. Available from: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.06.026476>
6. Ohashi H, Watashi K, Saso W, Shionoya K, Iwanami S, Hirokawa T, et al. Multidrug treatment with nelfinavir and cepharanthine against COVID-19 [Internet]. *Microbiology*; 2020 Apr [cited 2020 Jun 10]. Available from: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.14.039925>
7. Xu Z, Yao H, Shen J, Wu N, Xu Y, Lu X, et al. Nelfinavir is active against SARS-CoV-2 in Vero E6 cells. :4.
8. Musarrat F, Chouljenko V, Nabi R, Dahal A, Jois SD, Kousoulas KG. The anti-HIV Drug Nelfinavir Mesylate (Viracept) is a Potent Inhibitor of Cell Fusion Caused by the SARS-CoV-2 Spike (S) Glycoprotein Warranting further Evaluation as an Antiviral against COVID-19 infections [Internet]. *Microbiology*; 2020 Apr [cited 2020 Jun 10]. Available from: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.24.060376>
9. Nelfinavir for COVID19: Summary of basic science data and initial clinical experience. 2020 May 12 [cited 2020 Jun 10]; Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-27346/v1>.
10. News: arbidol and darunavir can effectively inhibit coronavirus. <http://www.sd.chinaweb.com/2/2020/0205/70145.html> (accessed June 10, 2020).
11. Rosa SGV, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev Panam Salud Pública*. 2020 Mar 30; 44:1.

12. Spezzani V, Piunno A, Iselin H-U. Benign COVID-19 in an immunocompromised cancer patient - the case of a married couple. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2020 Apr 11 [cited 2020 Jun 10]; Available from: <https://doi.emh.ch/smw.2020.20246>

13. Blanco JL, Ambrosioni J, Garcia F, Martínez E, Soriano A, Mallolas J, et al. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. *Lancet HIV*. 2020 May;7(5):e314–6.

14. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2020 Mar 12 – Identifier NCT04252274. Efficacy and Safety of Darunavir and Cobicistat for Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV (DACO-nCoV). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252274>

15. Overview of planned or ongoing studies of drugs for the treatment of COVID-19 VERSION 16 04 - 01 05.pdf.

16. Markham A, Keam SJ. Danoprevir: First Global Approval. *Drugs*. 2018 Aug; 78(12):1271–6.

17. trials danoprevir.pdf.

ELABORACIÓN

Ana María Gómez J., MD. Msc. Especialista en Medicina Interna, Máster en Enfermedades Infecciosas – VIH, Máster en Docencia Universitaria, PhD (c) Ciencias de la Salud.

REVISIÓN

Dra. Ruth Jimbo, Especialista en Medicina Familiar y Especialista en Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Economía de Salud. Dr. Xavier Sánchez. Especialista en Medicina Familiar y Especialista en Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Economía de Salud.

CONTACTO

Dra. Ana María Gómez
amgomez@puce.edu.ec
099 271 3426