

## Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir), el primer antiviral oral para el tratamiento de la COVID-19.

**Eva Tudurí**

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante.

---

*Recientemente ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense (FDA, por sus siglas en inglés) el primer tratamiento antiviral oral para tratar la COVID-19, que consta de dos principios activos que reducen el número de hospitalizaciones y fallecimientos en pacientes infectados con SARS-CoV-2 con sintomatología leve o moderada que presentan riesgo de tener una evolución desfavorable.*

---

El pasado 25 de mayo de 2023, la FDA aprobó el primer tratamiento antiviral oral para frenar el progreso de la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 (infección por COVID-19) (1), para el cual ya en diciembre de 2021 había emitido una autorización de uso de emergencia (2). Este tratamiento farmacológico consta de dos principios activos, el nirmatrelvir y el ritonavir, y está dirigido especialmente para pacientes infectados por SARS-CoV-2 que presentan síntomas de leves a moderados y que se encuentran en riesgo de desarrollar síntomas graves que conduzcan a posible hospitalización o incluso muerte (3). Este medicamento antiviral fue desarrollado por Pfizer y se comercializa bajo el nombre de Paxlovid®.

El SARS-CoV-2 es un coronavirus cuyo genoma está formado por una única cadena de ARN de polaridad positiva. Presenta dos proteasas de cisteína virales específicas, la proteasa similar a quimotripsina (3CLpro o proteasa principal) y la proteasa similar a papaína (PLpro). Las acciones proteolíticas de estas enzimas permiten la obtención de diversas proteínas intermediarias y no estructurales que son necesarias para la correcta replicación del virus, por lo que se han considerado como posibles objetivos

farmacológicos (4,5). En este sentido, el nirmatrelvir fue diseñado para inhibir la proteasa principal del SARS-CoV-2. Dado que el nirmatrelvir es rápidamente degradado por la isoenzima CYP3A4, se administra en este caso junto con ritonavir, un potente inhibidor de CYP3A4 que permite enlentecer el metabolismo de nirmatrelvir, aumentar su concentración en plasma y prolongar la vida media del metabolito activo (5,6). La dosis recomendada de Paxlovid® es de 300 mg de nirmatrelvir (dos comprimidos de 150 mg cada uno) y 100 mg de ritonavir (un único comprimido), administrados conjuntamente por vía oral, dos veces al día, durante 5 días consecutivos (3).

La eficacia y seguridad de Paxlovid® se comprobó principalmente en los ensayos clínicos EPIC High Risk (EPIC-HR; NCT04960202) y EPIC Standard Risk (EPIC-SR; NCT05011513): ambos aleatorizados en fase 2/3, controlados con placebo, llevados a cabo en sujetos de 18 años de edad o más, sintomáticos, no hospitalizados, y con un diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmado por laboratorio (3,7-9). En julio de 2021 comenzó el ensayo EPIC-HR en el que un total de 1039 sujetos recibieron 300 mg

de nirmatrelvir y 100 mg de ritonavir, dos veces al día por vía oral, durante 5 días, frente a 1046 pacientes que recibieron placebo; los pacientes de este ensayo presentaban un alto riesgo de que la enfermedad progresara a un estado de mayor gravedad y ninguno de ellos había sido previamente vacunado frente al SARS-CoV-2. La administración de la combinación nirmatrelvir/ritonavir a la dosis indicada en los 3 días posteriores a la aparición de los síntomas produjo una reducción del 88,9% del riesgo relativo de hospitalización por COVID-19 o fallecimiento en los primeros 28 días del estudio. Además, la administración de nirmatrelvir junto con ritonavir redujo notablemente la carga viral de SARS-CoV-2 al cabo de 5 días de tratamiento. La incidencia de efectos adversos observados durante el período de tratamiento no mostró diferencias entre ambos grupos, si bien se reportaron más casos de disgeusia (5,6% frente a 0,3%) y diarrea (3,1% frente a 1,6%) en pacientes que recibieron nirmatrelvir/ritonavir en comparación con el grupo placebo (7). En agosto de 2021 comenzó EPIC-SR, para el cual se reclutaron tanto pacientes con alto riesgo de hospitalización o fallecimiento que sí habían sido previamente vacunados frente a SARS-CoV-2, como pacientes no vacunados que presentaban un riesgo bajo de que la enfermedad progresara a un estado de gravedad severa. Para este estudio 654 pacientes recibieron el tratamiento oral a la misma dosis que en EPIC-HR y 634 pacientes recibieron placebo (9); se detectó una reducción del riesgo de hospitalización o muerte del 70%, aunque no resultó ser estadísticamente significativa (10). Los efectos adversos fueron principalmente de carácter leve y se registraron, de forma similar, en ambos grupos. Respecto a un ensayo diferente, EPIP-PEP, en el que se evaluó Paxlovid® para uso profiláctico posterior a la exposición al virus, Pfizer reveló reducciones estadísticamente no significativas del 32% y 37% en la prevención de infecciones en pacientes tratados con el medicamento durante cinco y diez días, respectivamente, concluyéndose que no es indicado como terapia preventiva (11). Si bien se ha descrito en algunos casos un efecto rebote al finalizar el tratamiento con Paxlovid®, el cual generalmente cursa con sintomatología leve sin requerimiento de terapia adicional, la eficacia de este tratamiento antiviral ha sido respaldada en múltiples estudios, reportándose una disminución considerable de la carga viral, así como un menor número de hospitalizaciones y fallecimientos en pacientes infectados (bien con la variante delta o con la ómicron) con al menos un factor de riesgo de desarrollar un COVID-19 grave (12). A pesar de los beneficios observados con Paxlovid®, la presencia de ritonavir en este medicamento resalta la importancia de valorar posibles interacciones con otros fármacos prescritos a los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-antiviral-treatment-covid-19-adults>. FDA Approves First Oral Antiviral for Treatment of COVID-19 in Adults.
2. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19>. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Oral Antiviral for Treatment of COVID-19.
3. Food and Drug Administration. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/217188s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217188s000lbl.pdf). Paxlovid.
4. Zhu W, Shyr Z, Lo DC, Zheng W. Viral proteases as targets for coronavirus disease 2019 drug development. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2021; 378(2):166-172.
5. Iglesias JRC. Nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) a potent SARS-CoV-2 3CLpro protease inhibitor combination. *Revista Española de Quimioterapia*, 2022;35(3):236-240.
6. Loos NHC, Beijnen JH, Schinkel AH. The Mechanism-Based Inactivation of CYP3A4 by Ritonavir: What Mechanism? Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
7. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, *et al.* Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 2022;386(15):1397-1408.
8. Clinical Trials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04960202?term=NCT04960202&rank=1>. EPIC-HR: Study of Oral PF-07321332/Ritonavir Compared With Placebo in Nonhospitalized High Risk Adults With COVID-19.
9. Clinical Trials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05011513>. Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Standard-Risk Patients (EPIC-SR).
10. Pfizer Inc. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-reports-additional-data-paxlovidtm-supporting>. Pfizer Reports Additional Data on PAXLOVID™ Supporting Upcoming New Drug Application Submission to U.S. FDA.
11. Pfizer Inc. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-shares-top-line-results-phase-23-epic-pep-study>. Pfizer Shares Top-Line Results from Phase 2/3 EPIC-PEP Study of PAXLOVID™ for Post-Exposure Prophylactic Use.
12. Akinosoglou K, Schinas G, Gogos C. Oral Antiviral Treatment for COVID-19: A Comprehensive Review on Nirmatrelvir/Ritonavir. Vol. 14, *Viruses*. NLM (Medline); 2022.