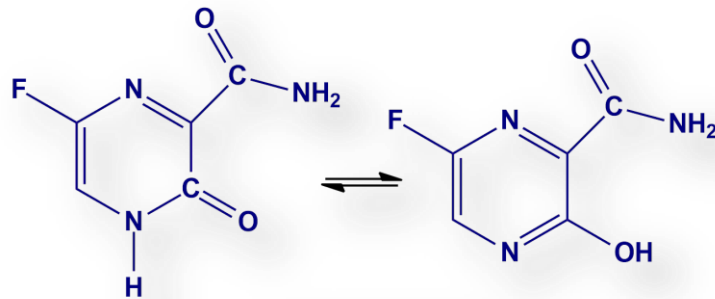


FAVIPIRAVIR (T-705) Y COVID-19



FAVIPIRAVIR
6-Fluoro-3-oxo-3,4-dihidropiracina-3-carboxamida
tautómero de
6-Fluoro-3-hidroxipiracina-2-carboxamida

En la búsqueda de viejos fármacos contra la infección por el coronavirus Covid-19 (más precisamente: SARS-Covid-2) se están tomando decisiones atrabiliarias. Un ejemplo ha sido la adquisición de millones de dosis de un viejo y relativamente obsoleto medicamento contra la malaria (*Hidroxicloroquina*), que el Presidente de Estados Unidos, *D. Trump*, ordenó a la *National*

Strategic Stockpile (Reserva Estratégica [de Estados Unidos]), desoyendo las advertencias de expertos como *Anthony Fauci*, director del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*.

Mientras tanto, al otro lado del océano Pacífico, *Shinzo Abe*, Primer Ministro de Japón, promocionaba un medicamento antiviral, con una oscura y triste historia. Se trata de *Favipiravir* (*Avigan*®). Así se lo hizo saber a su homólogo *Donald Trump*.

El Primer Ministro japonés ha alardeado de un fármaco eficaz, asignando una partida presupuestaria de 130 millones de dólares para generar una reserva del medicamento. Además se ha ofrecido a entregarlo de modo gratuito a docenas de países.

Todo magnífico, excepto una cosa: no existe evidencia científica de que el medicamento sea verdaderamente eficaz contra el Covid-19. Hace algunos años se probó en pacientes con infección por el *virus hemorrágico ébola*, con pobres resultados.

Favipiravir tiene un oscuro pasado de teratogenicidad. El fármaco causó deformidades en recién nacidos durante las décadas de 1950 y 1960, la misma época de la ignominiosa historia de otro medicamento maldito, la *Talidomida*.

El Primer Ministro Japonés solicitó expresamente la autorización de *Avigan*® (*Favipiravir*) como tratamiento contra la infección por coronavirus SARS-Covid-2. Esta actitud personalista, que remeda la de *D. Trump* en Estados Unidos con la *Hidroxicloroquina*, soslaya los complejos protocolos necesarios para la autorización de un medicamento en una *nueva* indicación. Recordemos que dichos procedimientos tratan de validar la eficacia del fármaco en indicaciones concretas, al mismo tiempo que conocer y delimitar los riesgos, algunos potencialmente muy graves; esto es, evaluar la relación «beneficio vs riesgo».

Sin apenas estudios previos, *Avigan*® (*Favipiravir*) se ha distribuido en más de 1.000 centros médicos japoneses (abril-mayo

2020). Según el Ministerio de Asuntos Exteriores nipón, más de 80 países han solicitado envases del medicamento.

Las expectativas con la *Cloroquina* e *Hidroxicloroquina*, que se administraron de modo empírico, se frustraron en gran parte tras hacerse públicos los resultados preliminares de un estudio clínico, auspiciado por la Organización Mundial de la Salud, en el que se valoró una relación «beneficio vs riesgo» claramente insuficiente: imperceptible beneficio terapéutico y riesgos cardíacos significativos en algunos pacientes, ya conocidos desde la época en que usaba como tratamiento contra la malaria.

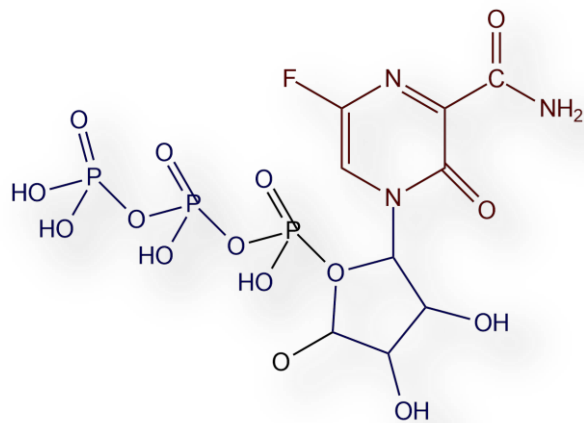
Avigan® (Favipiravir) cuenta con el respaldo de *Fujifilm*, una de las empresas más poderosas de Japón, a la que pertenece *Toyama Chemical*, descubridora del medicamento. El gobierno de la República Popular China ha *atestiguado* la seguridad y eficacia de *Favipiravir*.

Favipiravir, un medicamento antiviral, se consideró en 2016 la última opción terapéutica contra las nuevas variantes del virus de la gripe (influenza¹).

Kana Matsumoto, portavoz de *Fujifilm*, ha declarado que se están llevando ensayos clínicos tanto en Japón como en Estados Unidos, para lograr *algún grado de evidencia* con que avalar su uso en la infección por Covid-19.

Favipiravir es un pro-fármaco: ha de ser *tri-fosforilado* por enzimas de la célula infectada hasta *Favipiravir-ribafuranosil-5'-trifosfato (Faviripavir-RTP)* que es el verdadero principio activo.

¹ La denominación influenza a la gripe (una infección vírica) procede de un error que se ha mantenido a lo largo del tiempo. Se creyó que el microorganismo causante de la gripe era la bacteria *Haemophilus influenzae*. No es así, pero el epíteto *influenza* se usa como sinónimo de gripe.

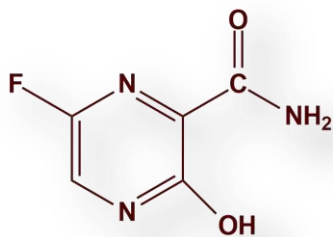


Favipiravir-RTP
Favipiravir-ribofuranosil-5'-trifosfato

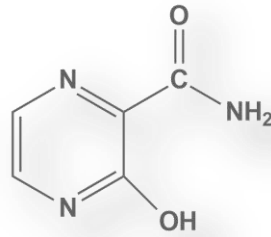
Favipiravir pertenece al grupo de medicamentos antivirales con un mecanismo de acción diferencial en relación a otros antigripales: «bloqueantes del canal iónico M2» (*Amantadina* y *Rimantadina*); e «inhibidores de la enzima neuraminidasa vírica»

(*Oseltamivir* y *Zanamivir*).

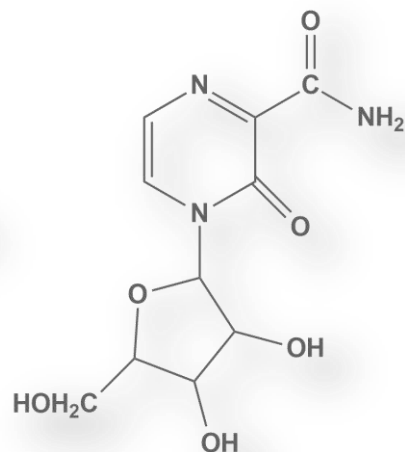
Los químicos de *Toyama Chemicals Co. Ltd.* sintetizaron tres moléculas:



T-705
Favipiravir



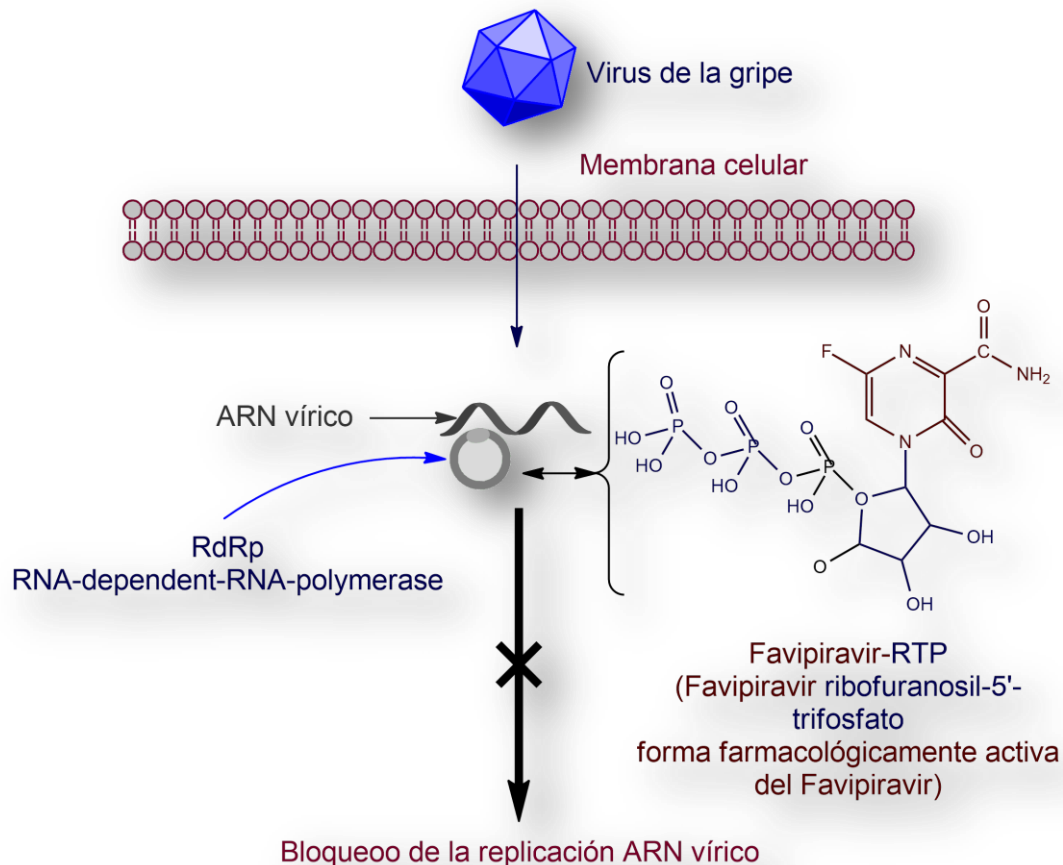
T-1105



T-1165

En base a estudios *in vitro* e *in vivo*, la T-705 (*Favipiravir*) se seleccionó como candidata a medicamento.

Favipiravir es activo frente a un muchos serotipos del virus de la gripe: H1N1, H5N1 y H7N9. Cuando se ha usado, siempre se ha asociado a *Oseltamivir*, por su acción sinérgica.



Favipiravir bloquea la replicación de otros muchos «virus-ARN» causantes de [fiebres hemorrágicas](#) o encefalitis mortales. Entre estos virus-ARN se hallan virus pertenecientes a diversas familias: *arenavirus*², *bunyavirus*³, *flavivirus*⁴ y *alfavirus*⁵.

² *Arenavirus*: el primer miembro de esta familia fue el virus de la coriomeningitis linfocítica, causante de la encefalitis de Saint Louis, Estados Unidos, en 1933. Otros virus de esta familia incluyen el virus Tacaribe (1956), virus Junin (1958), virus Mapucho (Bolivia) en 1963, virus Lassa (Nigeria) 1969, virus Guarano (Venezuela) 1989, virus Sabia (Brasil) 1993, virus Chapare (Bolivia) 2004; y, por ahora el último, el virus Lujo (Sudáfrica) 2008. No obstante, la lista de los *arenavirus* es más amplia.

³ *Bunyavirus*: incluyen el flebovirus virus hemorrágico del valle del Rift (1930), la fiebre Crimea-Congo (1956); el hantavirus, patronímico del río surcoreano Hantaan, que se aisló en soldados durante la [Guerra de Corea](#) (1950-1953) – hoy denominada fiebre hemorrágica con síndrome renal; y el síndrome pulmonar por hantavirus (1993).

Favipiravir tiene una particularidad farmacológica: interfiere con la duplicación de los virus: en su forma activa (*Favipiravir-ribofuranosil-5'-trifosfato*) inhibe la enzima vírica RdRp (acrónimo de RNA-dependent-RNA-polymerase). *Favipiravir-RTP* se comporta como una *pseudopurina*. Algunas experiencias del *Favipiravir* durante la infección por el virus *ébola* mostraron que cuando se administraba en estadios tempranos de la infección, frenaba la proliferación del virus.

Según expertos médicos y farmacólogos japoneses, lo más que cabría esperar de *Avigan® (Favipiravir)* es que sea relativamente eficaz en las primeras fases de la infección por Covid-19. Otros consideran que se podría usar de modo profiláctico. Sin embargo, el uso preventivo plantea trascendentes cuestiones éticas, máxime si consideramos que es un medicamento no suficientemente ensayado.

En el año 2016 *Fujifilm* otorgó los derechos de comercialización bajo la consideración de API (*Active Pharmaceutical Ingredient*) a la empresa china *Zhejiang Hisan Pharmaceutical Co.*

En ese mismo año, cuando los expertos llevaban años alertando de una próxima pandemia (se creía que producida por un nuevo serotipo del virus de la gripe), el gobierno [japonés] almacenó dosis suficientes para el tratamiento de dos millones de personas. Esa reserva se está utilizando en la actualidad, habiéndose administrado hasta ahora a más de 2.000 pacientes, con otros mil en lista de espera. Mil cien centros médicos japoneses prescriben ya el medicamento a pacientes con coronavirus Covid-19. El fármaco se administra fundamentalmente a los enfermos más

⁴ *Flavivirus*: incluyen la [fiebre amarilla](#), [dengue](#), encefalitis japonesa, virus del Nilo Occidental, [Zika](#), fiebre hemorrágica de Omsk (Siberia), y otras muy infrecuentes.

⁵ *Alfavirus*: son virus tropicales *artriogénicos*.

graves, casi todos ancianos en quienes la teratogenicidad del medicamento (ampliamente confirmada en estudios experimentales en hembras animales) no es un problema a tener en cuenta.

Sin esperar a los resultados de los estudios clínicos que está llevando a cabo *Fujifilm*, el Primer Ministro se ha apresurado a solicitar el empleo generalizado del fármaco, así como a que los pacientes, o sus familiares, soliciten nominalmente a sus médicos que le sea prescrito. Todavía más: consideró que los informes [subjetivos] de médicos y pacientes otorgan crédito suficiente para la autorización de *Avigan*® (*Favipiravir*) en el tratamiento de la infección por Covid-19.

Algunos sospechan de la conocida amistad entre el Primer Ministro, *Shinzo Abe*, y el presidente ejecutivo de *Fujifilm*, *Shigetaka Komori*. La empresa [*Fujifilm*] fue la única invitada a una reunión internacional sobre el virus, que tuvo lugar en febrero (2020). En la reunión se adujo que el gobierno chino estaba a punto de autorizar el medicamento para su empleo en situaciones de emergencia sanitaria. Si Japón no reaccionaba con rapidez, los derechos de patente sobre indicaciones *nuevas*, que Japón conservaba a pesar de haber vendido a China los derechos de comercialización como antigripal (véase antes en este texto) expirarían; y con ello las regalías derivadas de las potenciales ventas mundiales del fármaco.

En una conferencia del pasado 29 de febrero (2020), el Primer Ministro [japonés] afirmó que Japón estaba ensayando tres posibles medicamentos contra el Covid-19, pero solo mencionó uno de ellos por su nombre comercial (*Avigán*®, de *Fujifilm*). Días después, el gabinete de prensa gubernamental trató de desvincular este hecho (y otros anteriores) con la amistad *vox populi* entre el Primer Ministro y el presidente ejecutivo de *Fujifilm*.

Favipiravir entró en liza en marzo cuando dos grupos de investigación chinos publicaron *on-line* documentos en los que

afirmaba haber conseguido recuperar a pacientes con Covid-19 en estadios leves a moderados. El gobierno chino promocionó al principio estas no estandarizadas comunicaciones científicas para tratar de apaciguar las críticas internacionales según las que se intentó minimizar la importancia de la entonces aun llamada *neumonía de Wuhan*. En casi todos los casos, las conclusiones inconclusas (valga el oxímoron) de estas primeras comunicaciones científicas no se mantuvieron cuando los trabajos se sometieron a la «revisión por pares» ([peer-review](#)). Por estas y otras razones, el gobierno chino ha prohibido a sus científicos la publicación de trabajos sobre la pandemia de Covid-19.

En esta maraña de intereses científicos, políticos y económicos, la República Popular China fue el primer país del mundo que autorizó la prescripción de *Avigan® (Favipiravir)* sin límite de indicaciones. [Recordemos que Japón autorizó *Favipiravir* desde el año 2014, pero condicionada, como última alternativa terapéutica contra los serotipos de gripe inusuales en escenarios de crisis sanitaria].

Un portal, *Medwatcher Japan*, que supervisa de modo crítico, las prácticas de la industria farmacéutica japonesa, no siempre éticas, describió el proceso de aprobación del medicamento como *extremadamente anormal*. Todavía es más incomprensible la promoción de su empleo que realizan sin rubor las más altas instancias del gobierno japonés.

Zaragoza, a 12 de mayo de 2020

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza