

Jordi Reina¹
Nuria Reina²

Favipiravir, un nuevo concepto de fármaco antiviral frente a los virus gripales

¹Unidad de Virología, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

²Facultat de Medicina, Universitat de Girona, Girona.

RESUMEN

Favipiravir (T-705) es un nuevo fármaco antiviral con intensa actividad inhibitoria sobre la ARN-polimerasa ARN-dependiente de la mayoría de los virus con genoma ARN. Entre ellos los virus gripales se han mostrado totalmente sensibles a este nuevo antiviral, incluso las cepas con resistencia genética a los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir). Su mecanismo de acción radica en el bloqueo de la replicación viral y en la inducción de una mutagénesis letal que determina la pérdida de la actividad infectiva de los virus gripales. Su actividad es especialmente intensa en el tracto respiratorio, disminuyendo la carga viral hasta niveles no infecciosos. Los ensayos clínicos en humanos todavía no han finalizado pero presentar resultados muy favorables. Parece que la mejor terapia sería la combinación de favipiravir con oseltamivir; ambos antivirales son sinérgicos y evitarían la aparición de resistencias.

Palabras clave: Favipiravir; Virus Gripales; Mecanismo de acción.

Favipiravir, a new concept of antiviral drug against influenza viruses

ABSTRACT

Favipiravir (T-705) is a new antiviral drug with strong inhibitory activity on RNA-dependent RNA polymerase of most RNA virus genome. All the influenza viruses have been shown fully sensitive to this new antiviral, including genetic strains to neuraminidase inhibitors (oseltamivir) resistance. Its mechanism of action lies in blocking viral replication and induction of lethal mutagenesis which determines the loss of infective activity of influenza viruses. Its activity is particularly intense in the respiratory tract, decreasing the viral load to non-infectious levels. Clinical trials in humans have not yet completed but have very favourable results. It seems that the best therapy would be the combination of favipiravir with oseltamivir; both antivirals are synergistic and avoid the emergence of resistance.

Keywords: favipiravir; Influenza Viruses; Mechanism of action.

INTRODUCCIÓN

La gripe es una enfermedad de etiología viral que se presenta como epidemias anuales en los meses invernales y de forma pandémica sólo de manera ocasional. Aunque es una enfermedad leve y autolimitada, cuando afecta a la población de edad avanzada o a personas con patologías crónicas de base, puede presentar una elevada morbilidad e incluso mortalidad¹.

La mejor estrategia para hacer frente a las epidemias anuales de gripe es la prevención mediante la aplicación de la adecuada vacuna antigripal. Sin embargo la eficacia y efectividad de la misma no siempre es lo deseada, de modo que en las presentaciones graves debemos utilizar algún tratamiento antiviral^{2,3}.

Los fármacos antivirales antigripales son escasos y pueden agruparse en dos tipos de acción diferente^{4,5}. Los más antiguos,

Correspondencia:
Jordi Reina
Unidad de Virología, Servicio de Microbiología,
Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.
E-mail: jorge.reina@ssib.es

o clásicos, son los inhibidores de la proteína M2 o del canal iónico (amantadina y rimantadina); la eficacia de los cuales ha disminuido mucho en los últimos años por la aparición de resistencias frente a los mismos^{4,5}. El segundo grupo lo constituyen los inhibidores de la neuraminidasa (zanamivir, oseltamivir y peramivir), cuya eficacia ha sido ampliamente cuestionada, especialmente en los pacientes con neumonías gripales graves ingresados^{5,6}. Su capacidad para reducir la carga viral, si son administrados las primeras 48 horas, no parece suficiente en este tipo de pacientes y quizás sólo serían de utilidad en pacientes con gripe leve o moderada que no precisen del ingreso hospitalario⁶.

Por todo ello parece urgente disponer de algún otro antiviral que pueda ser utilizado en estos pacientes graves. De este modo en 2.002, Furuta et al.⁷ y Takahashi et al.⁸, comunicaron los primeros estudios y resultados sobre un nuevo antiviral con elevada eficacia frente a la mayoría de los virus gripales; inicialmente fue designado como T-705 y posteriormente denominado favipiravir.

ESTRUCTURA Y MECANISMO DE ACCIÓN

El favipiravir (T-705; 6-fluoro-3-hidroxy-2-pyrazinacarboxamida) y los compuestos relacionados T-1105 y T-1106 fueron sintetizados por primera vez por la compañía Toyama Chemical Co. (Japón)^{7,8}; su estructura se presenta en la figura 1⁹.

El mecanismo de acción del favipiravir es la inhibición directa de la replicación y transcripción del genoma viral tipo ARN, a través del bloqueo de la actividad de la ARN-polimerasa ARN-dependiente presente en los virus gripales y otros virus con genoma ARN, incluido el virus Ébola¹⁰⁻¹². De este modo su índice de selectividad (la relación del 50% de la concentración celular inhibitoria (CC_{50})/50% de la concentración inhibitoria frente a la gripe (IC_{50}), es superior a 6.000 en relación a la ribavirina, otro antiviral inhibidor de las ARN-polimerasas⁹⁻¹¹.

Favipiravir es capaz de inhibir in vitro la replicación de todos los subtipos y cepas de los virus gripales conocidos tanto A, B como C, incluyo aquellos con resistencia genética demostrada frente a los inhibidores de la neuraminidasa^{10,11}. Los estudios experimentales parecen indicar que favipiravir actúa en las primeras fases de la replicación viral, no participando en el proceso de adsorción ni liberación viral, es decir provoca una reducción drástica de la actividad replicativa y por ello la carga viral de la progenie en cada célula infectada^{9,11}. De este modo parece posible que el favipiravir sea convertido a nivel intracelular a la forma ribomonofosfato (RMP) y posteriormente a la forma trifosfato activa (RTP) por las kinasas celulares (figura 2)¹⁰. Este nuevo antiviral no ejerce ningún efecto biológico sobre la síntesis de ADN o ARN celular, siendo un inhibidor potente y selectivo de las ARN-polimerasa virales; de este modo sus efectos adversos y toxicidad serán siempre inferiores a otros fármacos antigripales^{9,10}. A diferencia de la ribavirina, favipiravir apenas inhibe el enzima inosina-monofosfato-deshidrogenasa, por lo que presenta muy pocos efectos citotóxicos¹⁰⁻¹³.

La mayoría de virus con genoma ARN, incluidos los virus

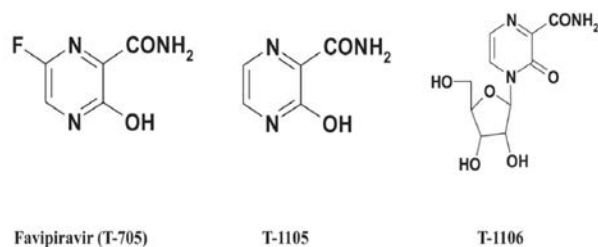


Figura 1 Estructura química de los derivados pyrazinacarboxamida.

gripales, se caracterizan por una elevada tasa mutacional, de modo que en una muestra siempre pueden detectarse subpoblaciones con mutaciones puntuales, deleciones y partículas infectivas^{1,2,14}. Esta hipermutabilidad favorece la rápida adaptación de los virus gripales a los cambios ambientales y del huésped, así como a la presión inmunológica^{14,15}. Sin embargo en ciertas ocasiones este fenómeno puede llevar al virus a la extinción debido a que las mutaciones determinan una disminución del *fitness* (adaptabilidad) y a la pérdida de viabilidad. Este concepto es la base de algunos de los nuevos antivirales; es decir se buscan fármacos que incorporándose al genoma y bloqueando la polimerasa determinen un aumento en la acumulación de mutaciones y colapsen la progenie viral^{15,16}.

Baranovich et al.¹⁶ han demostrado que favipiravir podría inducir una mutagénesis in vitro contra las cepas gripales, además de actuar como un inhibidor de la replicación. Los primeros datos demostraron que tras el tratamiento in vitro con favipiravir se obtenía un descenso desproporcionado de partículas víricas infectivas sin que se correlacionara con un descenso en el número de copias de ARN (genomas virales); se incrementaba el porcentaje final de partículas víricas defectivas reduciéndose la infectividad de la muestra respiratoria^{16,17}.

La mutagénesis letal es un mecanismo a través del cual un antiviral incrementa la tasa de mutación viral por encima de la capacidad de la población para mantener su *fitness*^{16,17}. Se debe sospechar la inducción de este fenómeno cuando el porcentaje de genomas víricos no infectivos es muy superior al esperado tras la adición del mismo; en este caso se establece que este antiviral es un potente inductor mutacional o hipermutador viral^{15,16}.

Siguiendo esta línea conceptual, Baranovich et al.¹⁶ han comprobado que el análisis secuencial de los genes de la nucleoproteína (NP) de diversas cepas gripales, post-exposición al favipiravir, han mostrado un incremento significativo en el número de mutaciones transversionales (paso de G a A y de C a T), junto a un incremento en la frecuencia global de mutaciones y un cambio en los perfiles nucleotídicos de este gen esencial. En todos estos estudios no se ha podido detectar ni seleccionar ninguna cepa gripal con resistencia a favipiravir; por ello este autor considera que este antiviral debe ser considerado como virucida frente a las cepas gripales¹⁶. Por su parte Marathe et al.¹⁸ han observado este mismo fenómeno de hipervariabilidad

genética en las cepas gripales humanas de pacientes tratados con favipiravir, detectando un mayor número con estas mutaciones comparado con el detectado en los ratones sólo tratados con oseltamivir. A pesar de ello ninguno de los autores ha podido detectar sustituciones o mutaciones genéticas en el complejo transcripcional (PB1, PB2 y PA) responsable del proceso replicativo gripal, especialmente la ARN-polimerasa^{16,19}.

Favipiravir se puede administrar por vía oral en forma profármaco (ribofuranosa), siendo rápidamente adsorbido a nivel intestinal y convertido en la forma activa inicial por las nucleosidasas celulares⁵⁻⁷. La dosis óptima todavía no se ha establecido de forma definitiva pero podría estar en 1200-1400 mg/ primer día y 400mg/día durante 5-7 días^{5,19}.

ESTUDIOS DE EFICACIA

Diferentes estudios *in vitro*, utilizando la línea celular MDCK y basados en el análisis de la reducción del número de placas/focos producidos, han demostrado que favipiravir es capaz de inhibir la replicación de los tres tipos de virus gripales (A, B y C). La concentración efectiva 50% (EC₅₀) observada en estos estudios presenta un valor de entre 0,014 y 0,55 mg/L⁹. Así mismo se ha observado esta eficacia antiviral en la mayoría de los subtipos del virus gripal A que afectan a los humanos, tales como A(H1N1)pdm09, A(H3N2), los virus porcinos A(H1N1), A(H1N2) y los virus aviáres A(H5N1), A(H7N2) y otros. Además su eficacia es igual de eficaz en las cepas de estos virus que presentan resistencia fenotípica y genotípica frente a la amantadina, rimantadina, oseltamivir y zanamivir⁹⁻¹¹.

Los estudios realizados *in vivo* en modelos murinos han demostrado que favipiravir protege de forma total frente a la infección letal provocada por una gran variedad de subtipos de los virus gripales. La administración oral de 30 mg/Kg/día 2-4 veces al día durante un mínimo de 5 días, es capaz de proteger el 100% de los ratones infectados con diversas cepas gripales, incluida la aviar A(H5N1) en comparación con la eficacia del oseltamivir^{9,10}.

También se ha podido observar una importante reducción de la carga gripal a nivel pulmonar, por debajo de los considerados letales, a los 2-3 días de iniciada la terapia con las dosis anteriores. Esta actividad inhibitoria es superior a la observada con oseltamivir o zanamivir frente a las cepas gripales A(H1N1)pdm09 y A(H7N9)²⁰. Este es uno de los principales objetivos tanto de la prevención como del tratamiento frente a la gripe, ya que la reducción de la carga pulmonar y respiratoria disminuye la capacidad infectiva y transmisora del paciente con gripe^{9,20}. Además hay estudios en la gripe aviar A (H5N1) que indican que la reducción drástica de la carga viral pulmonar es el mejor marcador de buen pronóstico para el paciente^{19,21}.

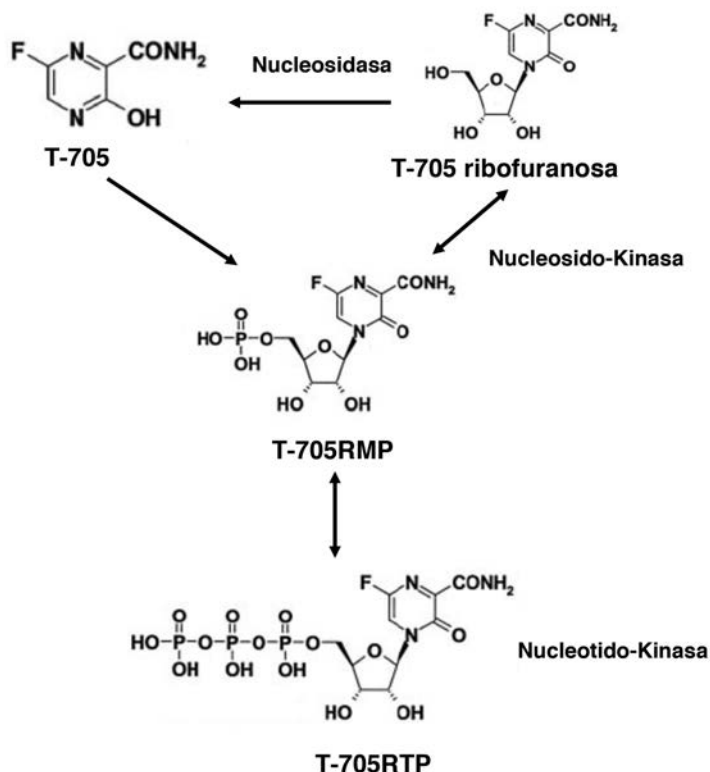


Figura 2 Posible procesamiento celular del favipiravir. A partir del T-705 ribofuranosa se convertiría en T-705RMP (ribomonofosfato), para pasar a la forma activa T-705RTP (ribotrifosfato) (adaptado de Furuta et al.¹⁰).

Esta reducción es significativa mejor con favipiravir que con oseltamivir o zanamivir¹⁹⁻²².

Se ha estudiado el posible efecto sinérgico entre favipiravir y oseltamivir en ratones inmunodeprimidos; la combinación de 25 mg/Kg de cada uno de ellos determinó la protección total frente a una dosis letal de la cepa A (H3N2)²³. También se ha observado sinergia con peramivir frente al virus gripal A (H1N1)pdm09²⁴. Todos estos resultados demuestran el valor y eficacia de la combinación entre favipiravir y los inhibidores de la neuraminidasa. Es posible que las escasas partículas virales que se formen por la inhibición replicativa del favipiravir sean neutralizadas o vean dificultada su salida y diseminación extracelular^{23,24}.

Uno de los objetivos de la terapia gripal combinada es evitar la aparición de resistencias. Durante la pandemia gripal de 2009 se comprobó que hasta el 5% de las cepas gripales tipo A (H1N1)pdm09 podían ser consideradas como moderadamente resistentes a los inhibidores de la neuraminidasa, especialmente en Japón²⁵. Por ello los estudios de sinergia entre favipiravir y oseltamivir son esenciales para su posterior utilización en humanos. En los análisis de Smeets et al.^{23,26} se comprueba que esta combinación, además de ser sinérgica, es mucho más efectiva

(carga pulmonar y clínica) en el tratamiento de las infecciones murinas y humanas por la cepa gripal pandémica. Se ha analizado la sinergia con cepas sensibles y resistentes a oseltamivir, y se ha comprobado como la eficacia final del tratamiento no demuestra ninguna diferencia²⁷. Por ello estos autores recomiendan la utilización en casos graves de la combinación de estos dos antivirales, ya que al inicio del tratamiento siempre se desconoce la sensibilidad de la cepa al oseltamivir^{23,26,27}.

ENSAYOS CLÍNICOS

Favipiravir fue aprobado en Japón en 2014 para la prevención y tratamiento de la gripe pandémica A (H1N1)pdm09⁵; desde entonces se ha venido utilizando de una forma no siempre protocolizada y algo errática frente a cualquier tipo de gripe. En estos momentos se ha concluido un estudio en Fase 3 en Japón (sin datos publicados) y dos estudios Fase 2 financiados por el Departamento de Defensa americano. Uno de ellos sobre eficacia y seguridad de favipiravir en el tratamiento de la gripe no complicada en adultos, otro sobre eficacia de diferentes dosis y otro sobre efectos y eficacia en pacientes hepatópatas con gripe leve no complicada²⁸. La mayoría de ellos todavía no han publicado los resultados definitivos pero parecen esperanzadores.

Conceptualmente favipiravir abre una nueva línea de fármacos antivirales basados en la inhibición de la replicación viral (ARN-polimerasa) y por ello de mayor eficacia terapéutica. Los inhibidores de la neuraminidasa sólo actúan dificultando o disminuyendo la salida y difusión de las nuevas partículas gripales que surgen de la célula infectada, pero apenas tienen efecto directo sobre la carga viral. Favipiravir actúa directamente sobre la génesis viral y reduce significativamente la carga viral intra y extracelular, disminuyendo la capacidad infectiva del paciente. La combinación sinérgica de dos antivirales como favipiravir y oseltamivir, que actúan en localizaciones distintas del ciclo replicativo gripal, podría ser una buena estrategia frente a los pacientes con gripe grave ingresados. Para la terapia comunitaria, pacientes con gripe leve, favipiravir podría ser una alternativa, aunque deberíamos esperar a los resultados definitivos de los ensayos clínicos que están en marcha. Además todavía no se dispone de favipiravir ni está aprobado por la FDA ni la EMEA para su uso en pacientes no asiáticos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses. En: Knipe DM, Howey PM (ed.). *Fields Virology* (6th ed.). Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2013, p.1186-1244.
2. Monto AS. The role of antivirals in the control of influenza. *Vaccine* 2003; 21:1796-1800.
3. Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Breese JS, Uyeki TM, Centers for Disease Control and Prevention. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2011; 60_1-24.
4. De Clerq E. Highlights in antiviral drug research: antivirals at the horizon. *Med Res Rev* 2013; 33:1215-48.
5. De Clerq E, Li G. Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29:695-746.
6. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015; 385:1729-37.
7. Furuta Y, Takahashi K, Fukuda Y, Kuno M, Kamiyama T, Kozaki K et al. In vitro and in vivo activities of anti-influenza virus compound T-705. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:977-81.
8. Takahashi K, Furuta Y, Fukuda Y, Kuno M, Kamiyama T, Kozaki K et al. In vitro and in vivo activities of T-705 and oseltamivir against influenza virus. *Antivir Chem Chemother* 2003; 14:235-41.
9. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smeets DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res* 2013; 100:446-54.
10. Furuta Y, Takahashi K, Kuno M, Sangawa H, Uehara S, Kozaki K et al. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:981-6.
11. Furuta Y, Takahashi K, Shiraki K, Sakamoto K, Smeets DF, Barnard DL et al. T-705 (favipiravir) and related compounds: novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. *Antiviral Res* 2009; 82:95-102.
12. Reina J. Situación actual del tratamiento farmacológico frente a la enfermedad causada por el virus Ébola. *Rev Esp Quimioterap* 2016; 29:1-7.
13. Parker WB. Metabolism and antiviral activity of ribavirin. *Virus Res* 2005; 107:165-71.
14. Domingo E, Menendez-Arias L, Holland JJ. RNA virus fitness. *Rev Med Virol* 1997; 7:87-96.
15. Perales C, Martín V, Domingo E. Lethal mutagenesis of viruses. *Curr Opin Virol* 2011; 1:419-22.
16. Baranovich T, Wong SS, Armstrong J, Marjuki H, Webby RJ, Webster RG. T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. *J Virol* 2013; 3741-51.
17. Marriott AC, Dimmock NJ. Defective interfering viruses and their potential as antiviral agents. *Rev Med Virol* 2010; 20:51-62.
18. Marathe BM, Wing SS, Vogel P, García-Alcalde F, Webster RG, Webby RJ et al. Combinations of oseltamivir and T-705 extend the treatment window for highly pathogenic influenza A (H5N1) virus infection in mice. *Sci Rep* 2016; doi: 10.1038/srep26742.
19. Sidwell RW, Barnard DL, Day CW, Smeets DF, Bailey KW, Wong MH et al. Efficacy of orally administered T-705 on lethal avian influenza A (H5N1) virus infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:845-51.
20. Sleeman K, Mishin VP, Deyde VM, Furuta Y, Klimov AI, Gubareva LV. In vitro antiviral activity of favipiravir (T-705) against drug-resistant influenza and 2009 A(H1N1) viruses. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:2517-24.

21. Smee DF, Hurst BL, Egawa H, Takahashi K, Kadota T, Furuta Y. Intracellular metabolism of favipiravir (T-705) in uninfected and influenza A (H5N1) virus infected cells. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:741-6.
22. Kiso M, Takahashi K, Sakai-Tagawa Y, Shinya K, Sakabe S, Le QM et al. T-705 (favipiravir) activity against lethal H5N1 influenza A viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:882-7.
23. Smee DF, Hurst BL, Wong MH, Bailey KW, Tarbet EB, Morrey JA et al. Effects of the combination of favipiravir (T-705) and oseltamivir on influenza A virus infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:126-33.
24. Tarbet EB, Maekawa M, Furuta Y, Babu S, Morrey JD, Smee DF. Combinations of favipiravir and permivir for the treatment of pandemic influenza A/California/04/2009 (H1N1) virus infection in mice. *Antiviral Res* 2012; 94:103-10.
25. Ilyushina N, Bovin NV, Webster RG, Govorkova EA. Combination chemotherapy, a potential strategy for reducing the emergence of drug-resistant influenza A variants. *Antiviral Res* 2006; 70:121-31.
26. Smee DF, Tarbet EB, Furuta Y, Morrey JD, Barnard DL. Synergistic combinations of favipiravir and oseltamivir against wild-type pandemic and oseltamivir-resistant influenza A virus infections in mice. *Future Virol* 2013; 8:1085-94.
27. Takahashi E, Ejima M, Ogawa R, Fujisaki S, Neumann G, Furuta Y et al. Antiviral susceptibility of influenza viruses isolated from patients pre- and post-administration of favipiravir. *Antiviral Res* 2016; 16:170-7.
28. Food and Drug Administration (FDA), USA. Favipiravir clinical trials. 2016; www.clinicaltrials.gov.