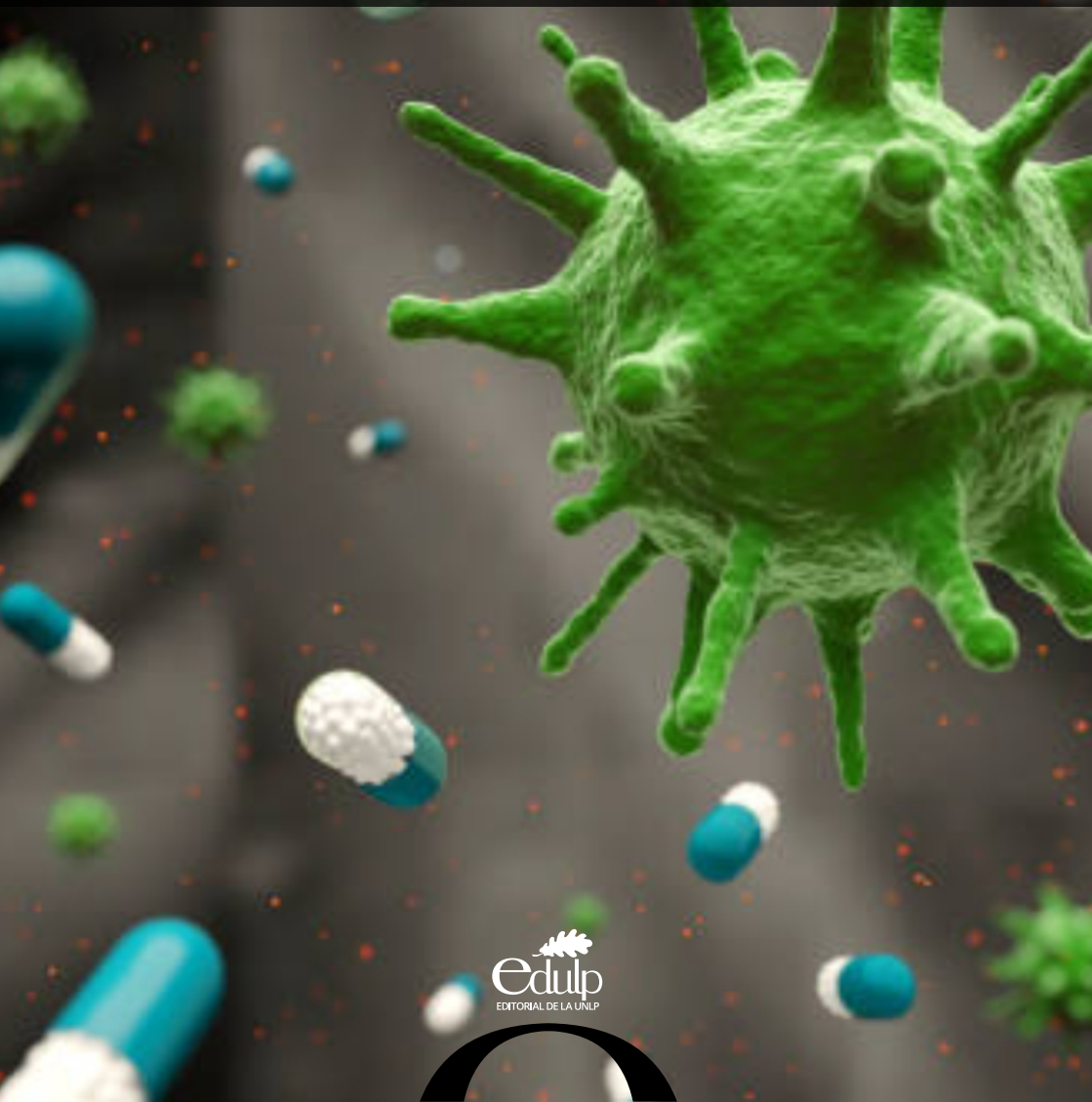


J. ERRECALDE - G.H. MARIN - C. EDDI

# Farmacología antiviral

Opciones terapéuticas



  
**Edulp**  
EDITORIAL DE LA UNLP



# FARMACOLOGÍA ANTIVIRAL

**FARMACOLOGÍA ANTIVIRAL**  
**Opciones terapéuticas**

**JORGE ERRECALDE - GUSTAVO H. MARIN**  
**CARLOS EDDI**



Errecalde, Jorge  
Farmacología antiviral : opciones terapéuticas / Jorge Errecalde ;  
Gustavo H. Marín; Carlos S. Eddi. - 1a ed. - La Plata : EDULP, 2021.  
Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online  
ISBN 978-987-8475-02-8

1. Medicina. I. Marín, Gustavo H. II. Eddi, Carlos S. III. Título.  
CDD 615.58

## FARMACOLOGÍA ANTIVIRAL Opciones terapéuticas

JORGE ERRECALDE - GUSTAVO H. MARIN - CARLOS EDDI



EDITORIAL DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA (EDULP)  
48 N° 551-599 4° Piso/ La Plata B1900AMX / Buenos Aires, Argentina  
+54 221 644-7150  
edulp.editorial@gmail.com  
www.editorial.unlp.edu.ar

Edulp integra la Red de Editoriales de las Universidades Nacionales (REUN)

ISBN 978-987-8475-02-8

Queda hecho el depósito que marca la Ley 11.723  
© 2021 - Edulp  
Impreso en Argentina



# Índice

<b>Consideraciones generales</b> .....	8
<b>Terapéutica antiviral contra los virus de la influenza</b> .....	26
Amantadina.....	26
Osertamivir .....	27
Zanamivir .....	39
Peramivir .....	45
Rimantadina.....	49
Laninamivir.....	54
<b>Terapéutica antiviral contra el virus de la hepatitis B (VHB)</b> .	60
Adefovir .....	60
Lamivudina .....	65
Emtricitabina .....	70
Entecavir.....	70
Tenofovir.....	82
Telbivudina.....	88
<b>Terapéutica antiviral contra el virus de la hepatitis C (VHC)</b> .	95
Ribavirina .....	95
Sofosbuvir.....	100
Velpatasvir .....	105
Voxilaprevir.....	108
Grazoprevir – Elvasvir .....	112
<b>Terapéutica antiviral contra el herpes virus</b> .....	119

Aciclovir.....	119
Ganciclovir .....	126
Foscarnet .....	140

<b>Terapéutica antiviral contra el virus SARS-COV-2, agente etiológico de COVID 19 .....</b>	<b>148</b>
Remdesivir.....	148
Favipiravir.....	125
Ivermectina .....	154

<b>Terapéutica antiviral contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) .....</b>	<b>163</b>
Abacavir .....	166
Emtricitabina .....	169
Lamivudina .....	169
Zidovudina .....	172
Nevirapina .....	175
Efavirenz .....	177
Etravirina .....	179
Rilpivirina .....	181
Atazanavir.....	184
Darunavir .....	186
Fosamprenavir .....	188
Lopinavir .....	190
Saquinavir.....	193
Tipranavir .....	194
Dolutegavir.....	197
Raltegravir .....	199
Elvitegravir .....	201
Bictegravir .....	203
Enfuvirtida .....	207
Maraviroc .....	210
Ibalizumab.....	213

Cobicistat.....	217
<b>Referencias bibliográficas.....</b>	<b>221</b>

## CONSIDERACIONES GENERALES

---

Los virus, son los organismos más extendidos en la naturaleza. Se trata de pequeños parásitos intracelulares obligados de 0.02 a 0.3 micrones, que contienen un genoma de ARN o ADN rodeado por una cubierta protectora codificada por el mismo virus. Pueden considerarse elementos genéticos, muy probablemente de orígenes celulares y caracterizados por una larga evolución conjunta con los huéspedes que parasitan.

La partícula viral completa, con su capacidad infectante intacta, que aun no ha ingresado a la célula huésped, se denomina virión. La función principal del virión, de acuerdo al tipo de virus, es introducir ADN o ARN, dentro de la célula huésped, de modo tal que el genoma pueda transcribirse y traducirse en la célula parasitada. La replicación del genoma de la mayoría de los virus compuestos por ADN, se produce dentro del núcleo de la célula parasitada. La replicación de los virus de ARN, se produce por lo general en el citoplasma (1).

Morfológicamente están compuestos por una cubierta proteica, también denominada cápside que envuelve al ácido nucleico. Algu-

nos virus poseen también una cubierta membranosa o bicapa lipídica que los rodea, cuando están fuera de las células. Estas membranas contienen proteínas codificadas tanto por el propio genoma viral, como por el de las células huéspedes, las cuales además les proporcionan glúcidos complejos (2).

Los virus están considerados entre los principales agentes patógenos que causan una variedad de enfermedades graves en humanos, infectando también a todas las especies de animales, desde mamíferos hasta insectos, plantas e incluso bacterias.

Entre las enfermedades virales más importantes, se incluyen influenza, síndrome respiratorio agudo severo (SARS, MERS, COVID-19); varicela; herpes simplex, herpes zoster, herpes labial, hepatitis (B y C), sarampión, poliomielitis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), meningitis, papilomavirus (VPH), viruela, rabia, dengue, zika, chikungunya, Ébola, Fiebre hemorrágica Argentina, Marburgo, Lassa, Hantavirus (1).

Un desastre epidémico provocado por la viruela se describió en los textos médicos sánscritos, que datan de aproximadamente 1500 a.C. En Europa, la viruela probablemente haya aparecido alrededor de 300 a.C. La rabia transmitida por los perros, tiene una historia que se remonta a 2300 a.C. En tiempos más recientes, 1847-1848 el virus de la influenza se extendió por el Mediterráneo hasta Occidente. En 1878, apareció una enfermedad que causó una alta mortalidad en las aves de corral y se conoce como “Peste de las aves”. La peste de las aves ahora se llama influenza aviar A, altamente patógena.

En 1918-1919, ocurrió la pandemia de la llamada Gripe Española, generada también por un virus de la influenza que infectó del 20 al 40% de la población mundial matando a más de 50 millones de personas. Esta pandemia es considerada una de las peores catástrofes sanitarias en la historia humana.

Aun en estos tiempos hay más de 100 millones de casos de dengue cada año.

Las fiebres hemorrágicas de Marburgo y Ebola, tienen tasas de mortalidad del 90%.

En 1957-1958, la “gripe asiática” causó la segunda pandemia del siglo XX.

Comenzó en China y produjo la muerte de un millón de personas en todo el mundo.

En 1968-1969, la “gripe de Hong Kong” causó la última pandemia de gripe (4).

En 1984, dos científicos franceses, Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier del Instituto Pasteur, aislaron el virus del SIDA y lo purificaron, recibiendo ambos el Premio Nobel 2008, junto al virólogo alemán, Harald Zur Hausen quien descubriera el virus del papiloma humano (3).

En el año 2003, se produjo la pandemia provocada por el virus denominado SARS, que fue responsable de provocar el Síndrome Agudo Respiratorio Severo en el sudeste asiático. En 2005, apareció el virus MERS, responsable del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente.

En 2009, se produjo la pandemia de la denominada Gripe A, que iniciada en México y se extendió rápidamente a más de 10 naciones.

El 11 febrero de 2020 el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) definió al nuevo coronavirus como SARS-CoV-2, en tanto que la Organización Mundial de la Salud (OMS) denominó a la enfermedad como COVID-19 y declaró la pandemia mundial. Desde el inicio de la misma hasta el presente, se han confirmado a nivel mundial 218 países y/o territorios afectados, más de 100 millones de individuos contagiados por el virus SARS-CoV-2 y más de 2 millones de defunciones.

La prevención de la infección viral, se basa en la disponibilidad de vacunas. Por otra parte, en el caso de pandemias o epidemias, las medidas de higiene personal y el aislamiento social logrado por las cuarentenas, permiten evitar y/o mitigar la circulación viral que genera los consecuentes contagios y fallecimientos.

Los fármacos antivirales, sin duda alguna han sido un aporte sustancial para el tratamiento de las enfermedades virales. Si bien se reconoce que los antivirales hasta el presente no tienen el mismo nivel de actividad terapéutica que los antibióticos, en el caso de algunas graves enfermedades virales como el SIDA, para la cual no existen aun vacunas, el tratamiento antiviral, ha sido exitoso como salvavidas. A mediados de 2017, más de 20,9 millones de personas estaban recibiendo terapia antirretrovírica en todo el mundo.

El enfoque conceptual para el desarrollo fármacos antivirales, está en constante desarrollo. En el pasado, el enfoque principal se había centrado solo en las vías de entrada del virus al organismo, y esto sin duda ha sido y sigue siendo una estrategia muy correcta.

En la actualidad, esta estrategia se complementa con un conjunto más amplio de medidas, que incluyen: compuestos que se dirigen a objetivos virales genéricos como la síntesis de ARN o ADN y podrían ser activos contra una variedad de diferentes virus y compuestos que se dirigen contra las actividades celulares del huésped, necesarias para la replicación de virus, que podría apuntar a uno o un espectro de virus. Estas dianas abarcan un amplio espectro de moléculas que van desde proteínas de adhesión, receptores de entrada, factores celulares, y en general cualquier estructura o moléculas implicadas en la replicación del virus y en los mecanismos de resistencia celular a la infección.

Además, las metodologías establecidas para el descubrimiento de nuevos fármacos ahora se complementan con el uso de grandes bases de datos y métodos en evolución en bioinformática. El núcleo principal de estas técnicas se encuentra en la utilización de hardware y software para solucionar o investigar problemas sobre escalas de tal magnitud que sobrepasan el discernimiento humano.

Finalmente, hay un mayor énfasis en la reutilización o reposicionamiento de medicamentos ya aprobados para uso humano, impulsados por el tiempo excesivo y el costo del desarrollo de medicamentos. Por otra parte, como ha sucedido durante la pandemia de

COVID-19, la imperiosa necesidad de disponer de un arsenal terapéutico para hacer frente a SARS-CoV-2, ha obligado al reposicionamiento de medicamentos para ser evaluados tanto como antivirales, como así también fármacos que permitan hacer frente al síndrome de liberación de citoquinas mediante inhibidores selectivos de la respuesta inmune y de la inflamación.

En ausencia de vacunas, los antivirales cobran vital importancia para ayudar al tratamiento y la evolución de enfermedades virales. Lamentablemente, hasta el presente, solo tres antivirales, remdesivir, favipiravir e ivermectina, están autorizados para ser empleados en ensayos de investigación clínica o como tratamiento compasivo, aunque ninguno de ellos ha podido cambiar radicalmente la historia natural de esta pandemia.

Las mutaciones del virus SARS-CoV-2 y otros potenciales problemas que surjan a futuro con base en este u otros virus, amerita que los profesionales de la salud, conozcan algo más sobre las opciones antivirales que existen actualmente

En el presente trabajo, intentamos presentar el arsenal terapéutico antiviral actualmente disponible, describiendo el origen y química de los medicamentos, la farmacodinamia, los mecanismos de acción, la farmacocinética, vías de administración y dosis definidas, así como las indicaciones terapéuticas y el plan de administración recomendado.

## **Mecanismos de acción de los antivirales**

Según su mecanismo de acción, los antivirales se clasifican en:

**1) Inhibidores de la penetración viral:** La primera etapa de la infección es la fijación del virus a la célula huésped gracias a una interacción específica entre una proteína de la superficie externa del virus y una o varias moléculas de la superficie celular, el receptor o receptores. Las células que expresan este receptor o receptores específicos se denominan sensibles al virus. Su número y su diversidad



definen la extensión del tropismo de este virus. La penetración del virus a la célula se realiza por endocitosis o, sólo en el caso de los virus con envoltura, por fusión entre la envoltura viral y la membrana celular. A esta penetración sigue un proceso de decapsidación que expone total o parcialmente el genoma viral al ambiente intracelular. Los inhibidores de la penetración viral, son los fármacos que impiden que el virus penetre en las células o que liberen su carga genética en el citoplasma celular mediante:

- a) Inhibición selectiva de la neuraminidasa viral: presente en los virus de la influenza A y B (Ej. oseltamivir, zanamivir).
- b) unión a la proteína CD4: para impedir la fusión de la cápside del virus a la membrana celular y la entrada del material viral dentro del citoplasma (Ej. maraviroc, enfuvirtida).
- c) inhibición de la proteína viral M2: que permite la acidificación del virión necesaria para la decapsidación del virus (Ej. amantadina, rimantadina)

**2. Inhibidores de la replicación del material genético viral:** actúan inhibiendo las enzimas que participan en la reproducción genética del virus, por lo que impiden su multiplicación en la célula afectada.

- a) **inhibidores de la ADN polimerasa que permite la replicación del material genético de los ADN virus:** Si bien los fármacos inhibidores de la enzima, no destruyen los virus, impiden la replicación viral y por lo tanto la proliferación. Se utilizan en el tratamiento de los virus herpes simple 1 y 2, varicela zóster, Epstein-Barr y citomegalovirus. Ej. aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, ribavirina, penciclovir, famciclovir, brivudina, idoxuridina, foscarnet.
- b) **inhibidores de la transcriptasa inversa:** que permite a los retrovirus, transformar su ARN en ADN, para que sea replicado junto con la célula parasitada. Ej. zidovudina, estavudina, telbivudina, lamivudina, emtricitabina, didanosina, entecavir, abacavir, adefo-

vir-dipivoxil, tenofovir-disoproxil, nevirapina, efavirenz, etravirina, rilpivirina.

**c) inhibidores de la integrasa:** la integrasa del VIH, facilita la integración del genoma del virus con el genoma celular, proceso indispensable para la replicación viral. Ej. raltegravir, elvitegravir, dolutegravir.

**d) inhibidores de la ARN polimerasa (NS5B) y de la proteína NS5A:**

La proteína no estructural 5B (NS5B) es una proteína viral que se encuentra en el virus de la hepatitis C (VHC) (5). Se trata de una ARN polimerasa dependiente de ARN, que tiene la función clave de replicar el ARN viral del VHC mediante el uso de la cadena de ARN viral positivo como plantilla para catalizar la polimerización de los ribonucleótidos trifosfatos (rNTP) durante la replicación del ARN (6).

Los siguientes antivirales que en algunos casos están ya disponibles o aun en fase de investigación, tienen como objetivo la proteína NS5B, para prevenir la replicación del ARN viral en el tratamiento de la Hepatitis C (7). Ej. beclabuvir, aun en ensayos clínicos, dasabuvir, solo en combinación con ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, deleobuvir, filibuvir, radalbuvir, setrobuvir, sofosbuvir.

La proteína no estructural 5A (NS5A) es una fosfoproteína hidrófila rica en prolina que se une al zinc e interviene activamente en la replicación del ARN del virus de la hepatitis C. (8). Parece ser una forma dimérica sin hélices transmembrana. Los siguientes antivirales, tienen como objetivo a esta proteína en el tratamiento de la hepatitis C. Ej. ombitasvir, ravidasvir, samatasvir, velpatasvir, daclatasvir, elbasvir, ledipasvir, odalasvir (9).

**e) inhibidores de la polimerasa B o proteína básica 2 (PB2) gripal:**

la cual desempeña un papel esencial en el inicio de la replicación del genoma viral y modula la actividad del complejo de ribonucleoproteína (RNP). Ej. bolaxivir (114).

**3. Inhibidores del ensamblaje de nuevas partículas virales:** por ejemplo, muchas proteínas vitales para el virus VIH, son precursores poliproteicos que tienen que ser fraccionados para obtener las proteínas específicas en su forma útil. El corte de estas cadenas, en cada caso, está catalizado por una proteasa específica.

**a) Inhibidores de la proteasa de VIH:**

La terapia antirretroviral altamente activa (TARGA) es reconocida como el método de tratamiento más efectivo para el SIDA. Los inhibidores de la proteasa juegan un papel muy importante en la TARGA. Sin embargo, la baja biodisponibilidad y la toxicidad insostenible son sus desventajas más frecuentes. Por lo tanto, se necesita imperiosamente el desarrollo de inhibidores de proteasa más seguros y potencialmente prometedores (10). Dada la especificidad del objetivo de estos medicamentos, existe el riesgo, como en los antibióticos, del desarrollo de virus mutantes resistentes a los medicamentos. Para reducir este riesgo, es común usar varios medicamentos diferentes juntos, cada uno dirigido a diferentes objetivos (11). Desafortunadamente, la mayoría de los inhibidores se acompañan de efectos secundarios en el tratamiento a largo plazo.

A modo de ejemplo, los medicamentos antivirales inhibidores de proteasa actualmente disponibles son: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, lopinavir, atazanavir, tipranavir, letermovir y darunavir (12). Claramente atacar al agente etiológico en varios blancos al mismo tiempo hace casi imposible la emergencia de variantes resistentes, aumentando, lógicamente, la eficacia del tratamiento y disminuyendo la toxicidad individual de cada molécula.

Las combinaciones de medicamentos antirretrovirales en un solo fármaco incluyen por lo general dos o más medicamentos con el siguiente mecanismo de acción: inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI); inhibidores NO nucleosídicos de la trans-

criptasa inversa (INNTI); inhibidores de la integrasa; inhibidores de la proteasa; e inhibidores enzimáticos del metabolismo de antirretrovirales. La incorporación de estos últimos como ritonavir y cobicistat, permiten potenciar el efecto de los antirretrovirales reduciendo sus efectos adversos (13).

### **Alternativas de prevención antiviral, mediante inmunoglobulinas específicas**

La respuesta de anticuerpos es crucial para prevenir muchas infecciones virales y también puede contribuir a la resolución de la infección. Cuando un vertebrado se infecta con un virus, se producen anticuerpos contra muchos epítomos en múltiples proteínas de virus. Un epítomo, también conocido como determinante antigénico, es la parte de un antígeno que es reconocido por el sistema inmune, específicamente por anticuerpos, células B o células T. Por ejemplo, el epítomo es la pieza específica del antígeno viral al que se une un anticuerpo. La parte de un anticuerpo que se une al epítomo se denomina paratopo. Un subconjunto de estos anticuerpos puede bloquear la infección del virus mediante un proceso que se denomina neutralización.

Los anticuerpos pueden neutralizar la infectividad viral de varias maneras, a saber: pueden interferir con la unión del virión a los receptores, bloquear la adsorción a nivel celular, evitar el recubrimiento de los genomas en los endosomas o causar la agregación de partículas del virus. Muchos virus envueltos se lisan cuando los anticuerpos antivirales y el complemento del suero interrumpen las membranas (14).

Los viriones que infectan las superficies mucosas encuentran anticuerpos secretores de IgA presentes en las superficies apicales de las células epiteliales. Los virus que se propagan en la sangre estarán expuestos a los anticuerpos IgG e IgM. De hecho, el tipo de anticuerpo que se produce puede influir en el resultado de la infección viral. La infección con poliovirus provoca respuestas de IgM e IgG en la sangre, pero la IgA de la mucosa es vital para bloquear la infección.

Este anticuerpo puede neutralizar el poliovirus en el intestino, el sitio de infección primaria. La vacuna viva atenuada contra el poliovirus Sabin es efectiva porque provoca una fuerte respuesta de IgA en la mucosa y proporciona inmunidad intestinal. En contraste, la vacuna inyectada contra la polio (Salk) no produce inmunidad intestinal y, por lo tanto, en principio, sería menos efectiva para prevenir la propagación del virus de la polio en una población. Sin embargo, dado que en los últimos años, se siguen documentando casos de poliomyelitis parálitica en África y el sudoeste asiático (Pakistán y Afganistán), donde aún circulan el poliovirus 1 salvaje y un virus tipo 2 derivado de cepas vacunales. La OMS, ha promovido cambios en el programa vacunal, reemplazando las dos primeras dosis de vacuna Sabin, por la vacuna Salk inyectable (IPV), trivalente a virus inactivados (a los dos y cuatro meses). A su vez, la tercera dosis de vacuna (a los seis meses) y los dos refuerzos (a los 15 a 18 meses e ingreso escolar) se realizan con una nueva vacuna Sabin oral bivalente.

La gran mayoría de las vacunas contra la gripe se administran por inyección y estimulan la producción de anticuerpos IgG; son pobres inductores de anticuerpos IgA mucosos. La eficacia de las vacunas contra la gripe probablemente mejoraría notablemente si pudieran diseñarse para estimular la inmunidad de la mucosa. Flumist, es una vacuna de virus infeccioso con licencia administrada por vía intranasal que se ha demostrado que estimula la inmunidad sistémica y de la mucosa. Se han realizado nueve ensayos clínicos en niños que comparan la eficacia de Flumist con la vacuna inactivada o placebo. Un análisis de los resultados sugiere que la vacuna administrada por vía intranasal es más efectiva para prevenir la gripe. Estos resultados subrayan el papel de la inmunidad local en la resistencia a los patógenos respiratorios (15).

La administración de inmunoglobulinas específicas por vía inyectable, es una medicación efectiva en la prevención de los virus de la hepatitis A, sarampión y rubéola en los niños y adolescentes. Beriglobina P se utiliza para las siguientes indicaciones (administrada por

vía subcutánea (Ig SC)): Terapia de reemplazo en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) en:

Síndromes de inmunodeficiencia congénita (primaria) con producción de anticuerpos deteriorada. Deficiencia de anticuerpos (hipogammaglobulinemia) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC), en los que los antibióticos profilácticos no han funcionado o están contraindicados. Deficiencia de anticuerpos (hipogammaglobulinemia) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple (MM). Deficiencia de anticuerpos (hipogammaglobulinemia) en los pacientes antes y después de un trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (TPH).

Entre los sueros específicos antivirales en base a inmunoglobulinas humanas, se incluye el suero antihepatitis B y la inmunoglobulina humana antirrábica.

Suero antihepatitis B (HBIG): HBIG está indicado como profilaxis posterior a la exposición para las personas en riesgo de desarrollar hepatitis B porque han estado expuestas recientemente a los fluidos corporales de las personas con hepatitis B. Esto incluye bebés de madres con hepatitis B, parejas que mantienen relaciones sexuales, trabajadores de la salud, policías y bomberos, etc. Proporciona una inmunidad inducida temporalmente por la transferencia de inmunoglobulinas específicas (16).

Inmunoglobulina humana antirrábica: En el caso de la prevención contra el virus de la rabia, la inmunoglobulina humana contra la rabia (HRIG) se administra solo una vez, al comienzo de la profilaxis antirrábica, a personas previamente no vacunadas. Esto proporcionará anticuerpos inmediatos hasta que el cuerpo pueda responder a la vacuna produciendo activamente anticuerpos propios. Si es posible, la dosis completa de HRIG debe infiltrarse completamente en el área alrededor y dentro de las heridas. Cualquier volumen restante debe inyectarse por vía intramuscular en un sitio alejado de la administración de la vacuna (17).

## **Alternativas de prevención antiviral mediante Interferón**

Los interferones (IFNs) son un grupo de proteínas producidas y secretadas por las células alteradas, como respuesta a la presencia de diversos patógenos, tales como virus, bacterias, parásitos y células tumorales. Generalmente, una célula infectada por un virus secretará interferones, generando una activación en las defensas antivirales en las células cercanas (18). Los interferones son glicoproteínas que pertenecen a la gran clase de proteínas conocidas como citocinas, moléculas empleadas para la comunicación entre células para desencadenar las defensas protectoras del sistema inmunitario que participan en la erradicación de patógenos. Los interferones obtienen su nombre por su capacidad de “interferir” con la replicación viral protegiendo a las células de infecciones virales (19). También tienen otras funciones como: activar células del sistema inmune, como las denominadas Natural Killers y los macrófagos; incrementan las defensas del hospedador al regular el incremento en la presentación de antígeno a través del aumento en la expresión de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Algunos de los síntomas de las infecciones, tales como la fiebre, dolor muscular y síntomas similares a los de la gripe también son causados por la producción de IFNs y otras citocinas.

Los interferones, clasifican en tres grupos, IFN de tipo I, II y III, según la estructura de sus receptores en la superficie celular. Debido a su capacidad para modular las respuestas inmunitarias, se han convertido en opciones terapéuticas atractivas para controlar las infecciones virales crónicas. En combinación con otros medicamentos, los IFN de tipo I se consideran la medicación de rutina en la supresión de las infecciones por hepatitis C (VHC) y hepatitis B (VHB), mientras que el IFN de tipo III ha generado resultados alentadores como tratamiento para la infección por VHC en los ensayos de fase clínica III. Sin embargo, aun cuando son potencialmente efectivos, el uso de IFN como tratamiento no está exento de riesgos (20).

Los IFN son citocinas tan poderosas que afectan a una amplia gama de tipos celulares; como resultado, los pacientes suelen experimentar síntomas adversos, con un porcentaje de pacientes que sufren graves efectos en todo el organismo. Por lo tanto, se requiere un monitoreo constante de los pacientes tratados con IFN para alcanzar los objetivos del tratamiento de suprimir la infección por virus y mantener la calidad de vida.

Algunos virus, como el VHC, el VHB y el VIH, pueden evadir las respuestas inmunitarias del huésped y provocar un estado de infección crónica en el paciente. En estas infecciones, la reducción y eliminación de la replicación viral requiere una intervención terapéutica. Debido a la alta incidencia de mutación genómica, los virus pueden adaptarse y desarrollar resistencia a fármacos que se dirigen a proteínas virales esenciales. Por lo tanto, un tratamiento que pueda restaurar y fortalecer la respuesta inmune antiviral del huésped se vuelve crucial para controlar la infección por virus. La fuerte actividad antiviral de las proteínas IFN y su capacidad para modular la respuesta inmunitaria hacen que los IFN sean los candidatos perfectos para usar en la terapia antiviral.

Sin embargo los IFN son citoquinas tan poderosas que su uso como tratamiento para enfermedades bien puede contrarrestar la homeostasis inmunitaria mediante la hiperactivación de la respuesta del huésped (Síndrome de liberación de citoquinas). Además, como una amplia gama de tipos de células responden a la estimulación de los IFN, las consecuencias del uso de IFN van más allá del sistema inmunológico. Por lo tanto, el uso clínico de IFN para suprimir con éxito la replicación del virus y contener una infección que se propaga, requerirá un control constante de los pacientes para detectar efectos secundarios potencialmente perjudiciales que van más allá de mejorar la respuesta antiviral del huésped.

En la Tabla 1, se mencionan los interferones utilizados para el tratamiento de diferentes enfermedades virales.



**Tabla 1:**

<b>NOMBRE GENÉRICO</b>	<b>TRATAMIENTO ANTIVIRAL</b>
IFNan3	Aprobado para el tratamiento de las verrugas genitales y perianales causadas por el virus del papiloma humano (VPH)
IFNacon1	Aprobado para el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC)
Peg-IFN- $\alpha$ 2a	Aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con virus de la hepatitis B (VHB) negativo, pacientes con virus de la hepatitis C (VHC) de 5 años de edad y mayores no tratados previamente con IFN- $\alpha$ y pacientes coinfectados con VHC /VIH-SIDA
IFN- $\alpha$ 2a	Aprobado para tratar la leucemia de células pilosas (LCP), el sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA y la leucemia mielógena crónica.
IFNa2b	Aprobado para el tratamiento de pacientes con VHB de 1 año de edad o más y pacientes con VHC de 18 años de edad o más
Peg-IFN- $\alpha$ 2b	Aprobado para el tratamiento de pacientes con VHC de 18 años o más que no hayan sido tratados previamente con IFN- $\alpha$
INF- $\beta$ 1b	En un estudio clínico de fase 2 la terapia antiviral triple temprana con INF- $\beta$ 1b fue segura y superior a lopinavir-ritonavir solo, para aliviar los síntomas y acortar la duración de la diseminación viral y la estadía hospitalaria en pacientes con COVID-19 con síntomas leves a moderados (20).

El INF pegilado (Peg-INF) significa que el INF esta unido al poli-etilenglicol (PEG) generando un derivado que recibe el nombre genérico de pegilado. Los derivados pegilados presentan algunas peculiaridades en su comportamiento químico que van a condicionar grandes diferencias con referencia al fármaco no pegilado.

Entre ellas, resultan destacables las siguientes: menor susceptibilidad a la degradación enzimática, mayor estabilidad física y térmica, aumento de la solubilidad, reducción del aclaramiento plasmático con el correspondiente aumento de la semivida de eliminación, reducción de la inmunogenicidad y de la antigenicidad y mejoría del perfil de toxicidad. Estos efectos se producen por la modificación de diversas propiedades fisicoquímicas que incluyen cambios conformacionales, interferencias estéricas, cambios en las propiedades de fijación electrostática, incremento de la lipofilia, etc. Estas modificaciones suponen cambios en el comportamiento de la molécula pegilada, y especialmente de su proceso farmacocinética (21). Se han realizado algunos ensayos clínicos durante el desarrollo de estos derivados pegilados<sup>23-25</sup>, y en todos ellos el pegilado correspondiente administrado en dosis única semanal ha mostrado mayor eficacia, con diferencias estadísticamente significativas, con un perfil de efectos adversos similar o en ocasiones incluso mejor al derivado no pegilado correspondiente (21).

## **Medicamentos antivirales**

En la Tabla 2 se enumeran algunos ejemplos de enfermedades virales humanas para las cuales existen fármacos antivirales establecidos (22-61).

**Tabla 2:**

Familia	Acido Nucleico	virus y enfermedad	Medicamento
Orthomyxovirus	ARN	virus de la influenza	amantadina, oseltamivir No registrados en ANMAT: zanamivir, peramivir, baloxavir, rimantadina
Hepadnavirus	ADN	hepatitis B en humanos (gatos)	lamivudina, emtricitabina, tenofovir disoproxil y tenofovir alafelamide, entecavir, adefovir dipivoxil, No registrados en ANMAT: telbivudina, clevudina
Hepacivirus	ARN	hepatitis C en humanos (canes y equinos)	ribavirina, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir, grazoprevir, elbasvir. No registrados en ANMAT: ombitasvir, dasabuvir, boceprevir, telaprevir, simeprevir, paritaprevir, asunaprevir

Herpesvirus	ADN	<p>VHH-1: gingivostomatitis y queratoconjuntivitis herpética. VHH-2: herpes genital, el cual causa vesículas y úlceras genitales. VHH-3: varicela-zóster (VZV), herpes zóster (culebrilla) y la varicela. VHH-4: virus de Epstein-Barr (VEB), mononucleosis infecciosa, el linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo. VHH-5: Es el citomegalovirus (CMV), mononucleosis, retinitis, hepatitis y otras enfermedades infecciosas sobre todo en inmunodeprimidos. VHH-6: Es el virus de la roseola infantum, exantema súbito de la infancia. VHH-7: Similar al VHH-6, con síntomas similares. VHH-8: Virus del sarcoma de Kaposi,</p>	<p>valaciclovir, aciclovir, ganciclovir, foscarnet No registrados en ANMAT: acycloguanosina, famciclovir, brincidofovir</p>
Poxvirus Adenovirus Polyoma virus	ADN	<p>Viruela, Viremia de adenovirus, BK virus riñón y tracto urinario, aparece en trasplantados de riñón, médula y multiórganos (Ej. Riñón y páncreas).</p>	<p>No registrados en ANMAT: brincidofovir, cidofovir</p>

Filoviridae	ARN	Virus del Ebola, virus de Marburg. Enfermedades hemorrágicas	No registrado en ANMAT: brincidofovir
Arenaviridae	ARN	Fiebre hemorrágica Argentina	Ribavirina
Retrovirus	ARN	HIV (SIDA)	Abacavir, zidovudina, nevirapina, atazanavir, maraviroc, raltegravir, lamivudina, emtricitabina stavudina, efavirenz, amprenavir, atazanavir, dolutegravir, elvitegravir, bictegravir, denfuvirtida, cobicistat No registrados en ANMAT : zalcitabina, delavirdina, indinavir, didanosina, lbalizumab

# TERAPÉUTICA ANTIVIRAL CONTRA LOS VIRUS DE LA INFLUENZA

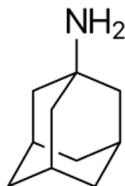
---

## AMANTADINA

### Origen y química

La amantadina es una amina tricíclica sintética con actividades antivirales, antiparkinsonianas y antihiperalgésicas. La amantadina parece ejercer su efecto antivírico contra el virus de la influenza A al interferir con la función del dominio transmembrana de la proteína viral M2, evitando así la liberación de ácidos nucleicos virales infecciosos en las células huésped. Además la amantadina, evita el ensamblaje de virus durante la replicación (62). Pero no tienen acción antiviral contra el virus de la influenza B. La amantadina, esta disponible en Argentina.

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:



## Farmacodinamia

La amantadina está indicada para la profilaxis y ante los síntomas de la gripe A, (Influenza A). El tratamiento con amantadina para la prevención de la gripe se debe determinar en cada caso, en función de las circunstancias y la población que necesite protección cuando el virus (Influenza A) está circulando en la comunidad.

El uso de amantadina en la profilaxis estacional de la gripe A durante un brote en la comunidad, podría considerarse en circunstancias excepcionales, tales como una pandemia o en caso de no coincidir las cepas de virus circulante y la cepa vacunal.

Sin embargo, este antiviral ya no se recomienda para el tratamiento o la profilaxis de la influenza A en los Estados Unidos, dado que el 100% de las muestras de influenza pandémica por H3N2 estacional y la influenza A (H1N1) fueron resistentes (62). Por otra parte, la amantadina no tiene ningún efecto en la prevención o el tratamiento de las infecciones por influenza B (62, 63). Por otra parte, en el informe de virología de la Organización Mundial de la Salud de 2011 se reportó que todos los virus de influenza A H1N1 analizados eran resistentes a la amantadina (64). Este antiviral está disponible en Argentina.

## **Mecanismo de acción**

Se trata de un inhibidor de la penetración celular, mediante la inhibición de la proteína viral M2 que permite la acidificación del virión necesaria para la decapsidación del virus. Por lo tanto, la amantadina bloquearía la desagregación de la cápsula del virus, impidiendo el traslado del ácido nucleico viral al huésped. Al parecer, el fármaco impide la fusión de la cubierta del virión con la membrana vacuolar. La amantadina también interfiere la penetración del virus a través de la membrana celular (65, 66, 67).

## **Farmacocinética**

La amantadina se absorbe por vía oral de forma rápida y completa. El volumen de distribución es de 3 a 8L / kg. La biodisponibilidad varía del 86 al 90%. Administrado por vía oral, el antiviral se absorbe en el tracto gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas máximas se consiguen a las 2-4 horas de la administración y la situación de equilibrio se produce entre el día 2 a 4 (71). La amantadina atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta y se distribuye ampliamente por todo el cuerpo. El 90% de la dosis administrada se elimina en la orina por filtración glomerular y secreción tubular (72). La semivida de eliminación en los sujetos con función renal normal es de 11 a 15 horas pero puede llegar a los 7-10 días en los pacientes con insuficiencia renal. En los ancianos, la semivida de eliminación aumenta a 24-30 horas. La acidificación de la orina aumenta la excreción renal. Solo una pequeña fracción de la amantadina es eliminada por diálisis.

## **Acción farmacológica**

La amantadina se indica como agente en la profilaxis y el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio causadas por cepas del virus de la influenza A en pacientes de alto riesgo (incluidos aquellos con enfermedades pulmonares o cardiovasculares, ancianos y residencias geriátricas, y otros centros de atención de patologías crónicas), con-



tactos de pacientes de alto riesgo en salas de hospital, pacientes inmunodeprimidos, aquellos en puestos críticos de servicio público (p. ej., policía, bomberos, personal médico), en pacientes de alto riesgo para quienes la vacuna contra la influenza está contraindicada y pacientes con infecciones virales graves de influenza A.

Se administra como quimioprofilaxis al mismo tiempo que la vacuna inactivada contra el virus de la influenza A hasta que se desarrollan anticuerpos protectores.

Sin embargo, como se menciona en el apartado de resistencia, se han informado cepas resistentes de influenza A tanto en pacientes tratados con amantadina, incluso por resistencia cruzada, con aquellos que reciben rimantadina; estas cepas resistentes circulan en la comunidad y se debe prestar particular atención cuando se instaura el tratamiento.

## **Indicación y posología**

Tratamiento de la influenza tipo A:

Adultos < 65 años: 200 mg/día por vía oral en una o dos administraciones iniciando el tratamiento tan pronto se observen síntomas y continuando el tratamiento 24 a 48 horas después de que estos desaparezcan (73a, 73b).

Ancianos: 100 mg una vez al día, tan pronto aparezcan los síntomas.

Niños: > 10 años: 5 mg/kg/día en dos administraciones. No exceder 200 mg/día.

El CDC recomienda 100 mg dos veces al día en niños de más de 40 kg de peso y una dosis de 5 mg/kg en dos administraciones en niños de < de 40 kg

Profilaxis de la gripe:

Adultos < 65 años: 200 mg/día en una o dos administraciones tan pronto empiece la exposición al virus, continuando el tratamiento durante los 10 días siguientes a la exposición. El tratamiento profiláctico puede extenderse hasta 90 días si no hay vacuna de la gripe disponible.

Adultos con SIDA y adolescentes: el CDC recomienda 100 mg de amantadina dos veces al día (74).

Niños > 10 años: 5 mg/kg/día en dos administraciones. No exceder 200 mg/día.

Niños de 1 a 9 años: el CDC recomienda 5 mg/kg/día en dos administraciones hasta un máximo de 150 mg/día (Amantadina, 73b).

## **Resistencia**

El tratamiento con amantadina está asociado con la rápida aparición de variantes farmacorresistentes. Los aislamientos resistentes de influenza A son genéticamente estables y completamente transmisibles, y el potencial patógeno es comparable al de los aislamientos de virus de tipo salvaje. En pacientes inmunodeprimidos, el virus resistente se llega a eliminar durante períodos prolongados (67). Según un estudio que evaluó más de 7.000 muestras del virus de la influenza A obtenidas entre 1994 y 2005, la resistencia de los medicamentos amantadina y la rimantadina ha aumentado en todo el mundo del 0,4% al 12,3% (68). Las muestras de virus recolectadas en 2004 de Corea del Sur, Taiwán, Hong Kong y China mostraron frecuencias de resistencia a los medicamentos del 15%, 23%, 70% y 74%, respectivamente. Algunos investigadores han sugerido que se debe desalentar el uso de amantadina y rimantadina (69). Recientemente, 109 de 120 (91%) virus de influenza A H3N2 aislados de pacientes en los EE. UU., contenían un cambio de aminoácido en la posición 31 de la proteína M2, que confiere resistencia a amantadina y rimantadina. Sobre la base de estos resultados, el Centro para el Control de Enfermedades recomendó que ni la amantadina ni la rimantadina se utilicen para el tratamiento o la profilaxis de la influenza A en los Estados Unidos durante el resto de la temporada de influenza 2005-06 (70).

## **Efectos adversos**

Los efectos adversos observados con la amantadina se refieren sobre todo al sistema nervioso central y ocurren en menos del 5% de los casos. Los más frecuentes son mareos, ansiedad, incoordinación, insomnio y nerviosismo. Estos efectos pueden aparecer a las pocas horas después de la primera dosis o después de varias semanas de tratamiento. Aunque suelen ser ligeros o moderados, pueden empeorar en particular en los pacientes de la tercera edad.

Los efectos gastrointestinales adversos incluyen náusea/vómitos en el 5-10% de los pacientes, y con menor frecuencia diarrea, constipación, anorexia y xerostomía. Es probable que estas reacciones adversas se deban a los efectos anticolinérgicos del fármaco.

La mayor parte de estos efectos son ligeros o moderados, no obligan a discontinuar el tratamiento y desaparecen al discontinuar la medicación. Son más frecuentes en los ancianos.

## **Embarazo**

Esta contraindicada la administración. Estudios en ratas demuestran embriotoxicidad y teratogenicidad a dosis altas; no se sabe si atraviesa placenta. Solo se debiera administrar, si el beneficio justificara el riesgo. FDA Categoría C.

## **Lactancia**

La amantadina no debe administrarse durante la lactancia debido a que se excreta en la leche materna; si su administración es necesaria durante la lactancia, se deben controlar los posibles efectos indeseables en el lactante (erupción cutánea, retención urinaria, vómitos) y si fuera necesario, se interrumpirá la lactancia.

## OSELTAMIVIR

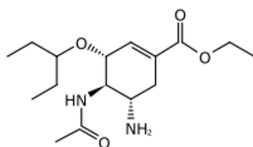
El oseltamivir es un agente antiviral aprobado para el tratamiento y la prevención de la infección y las enfermedades de la influenza A y B que son responsables de la temporada de influenza cada año, en adultos y niños. Oseltamivir, esta disponible en Argentina.

### Origen y química

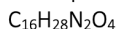
El fosfato de oseltamivir es un sólido cristalino blanco de peso molecular es 312,4 para oseltamivir base libre y 410,4 para la sal fosfato de oseltamivir.

El oseltamivir se ingiere en forma de profármaco oral (fosfato de oseltamivir) que se metaboliza rápidamente a la forma activa, carboxilato de oseltamivir (79). En pacientes infectados, el carboxilato de oseltamivir, se une e inhibe el sitio activo de las enzimas neuraminidasas que están presentes en todos los virus de la influenza y son esenciales para la liberación de viriones descendientes de las células infectadas del huésped (80). De esta manera, el carboxilato de oseltamivir puede reducir la replicación viral, lo que a su vez puede limitar la carga viral y el curso de la infección.

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:



## Farmacodinamia

El oseltamivir es un profármaco que se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal y es convertido por las carboxilesterasas hepáticas en el metabolito activo, carboxilato de oseltamivir. La biodisponibilidad absoluta del oseltamivir en forma de carboxilato es de aproximadamente 75 a 80%. Las concentraciones plasmáticas mensurables de carboxilato se encuentran dentro de los 30 minutos, alcanzan niveles casi máximos en 2 a 3 horas después de la dosis y exceden sustancialmente ( $> 20$  veces) los de oseltamivir. Las concentraciones plasmáticas de oseltamivir y su metabolito fueron proporcionales a la dosis después de dosis únicas de hasta 1000 mg y mostraron solo un pequeño grado de variabilidad intra e interindividual (79). Los alimentos tienen efectos mínimos sobre la cinética del oseltamivir, lo que indica que el fármaco podría administrarse en cualquier relación temporal con una comida (79).

El antiviral está indicado para el tratamiento de los virus de la influenza. Sin embargo, los resultados son controversiales. Los primeros ensayos clínicos y meta análisis -más de 40 estudios-, fueron promovidos y financiados por el laboratorio productor. Uno de ellos reportó 30% de alivio en la duración de los síntomas y 40% de reducción en la severidad (83). En un estudio llevado a cabo en Taiwán, evaluando 96000 casos en el 2009 y 15000 en el 2010, mostró que la tendencia a hospitalización y la mortalidad disminuyeron con el empleo de oseltamivir (84). Sin embargo, la revisión sistemática del 2014 realizada por el Cochrane Acute Respiratory Infections Group, luego de evaluar más de 80 ensayos clínicos, concluyó que oseltamivir tuvo una modesta eficacia para reducir el tiempo de alivio de los síntomas y neumonía no verificadas, esto último con un NNT (número de personas que es necesario tratar) de 100. No encontró beneficio en reducir otitis media o sinusitis; en cambio, se incrementaron las náuseas, vómitos y efectos adversos psiquiátricos. La eficacia se limitó a reducir el tiempo de los síntomas en menos de un día (85, 86).

## **Mecanismo de acción**

El mecanismo de acción de acción antiviral del oseltamivir, se produce mediante la inhibición selectiva de la neuraminidasa del virus de la influenza que se expresa en la superficie viral. La neuraminidasa es una enzima que promueve la liberación del virus de las células infectadas. Al unirse e inhibir la proteína neuraminidasa, el fármaco hace que el virus de la influenza no pueda escapar de su célula huésped evitando infectar a otras células. La inhibición de la actividad de la neuraminidasa origina agregación vírica en la superficie celular y diseminación reducida del virus dentro de las vías respiratorias.

## **Farmacocinética**

El volumen medio de distribución en estado estacionario del carboxilato de oseltamivir varía aproximadamente entre 23 y 26 litros en humanos, un volumen que es aproximadamente equivalente al líquido corporal extracelular. Dado que la actividad de la neuraminidasa es extracelular, el carboxilato de oseltamivir se distribuye a todos los sitios de propagación del virus de la influenza. La unión del metabolito carboxilato de oseltamivir activo a la proteína plasmática humana es insignificante siendo de aproximadamente el 3%, mientras que la unión del oseltamivir a la proteína plasmática humana es del 42%, lo cual es insuficiente para causar interacciones farmacológicas significativas basadas en el desplazamiento. El oseltamivir se convierte en el metabolito activo, carboxilato de oseltamivir, por las esterasas localizadas predominantemente en el hígado. El carboxilato de oseltamivir no se metaboliza más. Ni el oseltamivir ni el carboxilato de oseltamivir son un sustrato o un inhibidor de las isoformas del citocromo P450 (87). No se han identificado conjugados de fase 2 de ninguno de los compuestos *in vivo*. Después de la absorción, el oseltamivir se elimina en más del 90% mediante la conversión en carboxilato de oseltamivir y la eliminación posterior por completo a través de la excreción renal. Durante los estudios clínicos, se encon-

tró que menos del 20% de la dosis oral marcada radiactivamente se eliminó en las heces (82). Las concentraciones plasmáticas de oseltamivir disminuyeron con una vida media de 1 a 3 horas en la mayoría de los sujetos después de la administración oral, si bien las concentraciones plasmáticas de carboxilato de oseltamivir disminuyeron con una vida media de 6 a 10 horas en la mayoría de los sujetos después de la administración oral (82).

### **Acción farmacológica**

Oseltamivir está indicado para el tratamiento de la enfermedad aguda no complicada debida a la infección por influenza A y B en pacientes de 2 semanas de edad y mayores que han estado sintomáticos por no más de 48 horas. En particular, este agente está indicado en adultos y niños incluyendo recién nacidos a término que presentan síntomas típicos de la influenza cuando el virus de la influenza está circulando en la comunidad. Se ha demostrado la eficacia cuando el tratamiento se inicia dentro de los dos días siguientes a la aparición de los primeros síntomas (87).

### **Indicación y posología**

Prevención de la gripe

El oseltamivir esta indicado para prevención post-exposición en personas de 1 año o mayores tras el contacto con un caso de gripe diagnosticado clínicamente, cuando el virus influenza está circulando en la población.

El uso apropiado de oseltamivir en la prevención de la gripe debe ser determinado caso por caso en función de las circunstancias y la población que necesite protección. En situaciones excepcionales (p. ej. en caso de no coincidir las cepas del virus circulante y de la vacuna, y en situación de pandemia) se podría considerar una prevención estacional en personas de 1 año o mayores.

Oseltamivir está indicado en la prevención de la gripe post-exposición en niños menores de 1 año de edad durante un brote pandémico.

Oseltamivir no es de ningún modo un sustituto de la vacuna de la gripe.

El uso de antivirales para el tratamiento y prevención de la gripe debe determinarse basándose en las recomendaciones oficiales. En la toma de decisiones relativas a la utilización de oseltamivir para el tratamiento y prevención, se deben tener en cuenta los datos disponibles acerca de las características de los virus circulantes, la información disponible sobre los patrones de susceptibilidad de los medicamentos de la gripe en cada temporada y el impacto de la enfermedad en las diferentes áreas geográficas y poblaciones de pacientes.

Administración oral de Oseltamivir (73c):

Adultos y adolescentes de 13 ó más años de edad: la dosis recomendada para prevenir la gripe tras un contacto directo con un individuo infectado es de 75 mg de oseltamivir una vez al día, durante 7 días al menos. El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible dentro de los dos días desde que se produce la exposición a un individuo infectado.

Niños de menos de 12 años: no se han evaluado la seguridad y eficacia del oseltamivir en la prevención de la gripe

Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis ni para el tratamiento alteraciones de la función hepática.

Pacientes con insuficiencia renal:

ClCr >30 (ml/min): 75 mg dos veces al día

ClCr >10- ≤30 (ml/min): 75 mg una vez al día ó 30 mg dos veces al día.

ClCr ≤10 (ml/min): No recomendado

Pacientes con diálisis No: recomendado

Tratamiento de la influenza, incluida la producida por el virus H5N1. Oseltamivir (73c):

Edad ≥13 años: 75 mg vía oral c/12h durante 5 días



Niños de 1-12 años de edad, el tratamiento con oseltamivir varía de acuerdo al peso corporal:

≤15 kg: Oseltamivir 30 mg vía oral c/ 12h durante 5 días

>15 kg a 23 kg: Oseltamivir 45 mg vía oral c/12h durante 5 días

>23 kg a 40 kg: Oseltamivir 60 mg vía oral c/12h durante 5 días

>40 kg: Oseltamivir 75 mg vía oral c/12h durante 5 días

No se han evaluado la seguridad y la eficacia del oseltamivir en niños menores de 1 año.

## Resistencia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) informó el 2 de diciembre de 2009 que se habían detectado dos brotes de influenza H1N1 resistente al oseltamivir. Uno en Gales y otro en Carolina del Norte (EE.UU.). La nueva mutación del virus - sospechosa de transmitirse de persona a persona, según la OMS - ha afectado a 12 enfermos. Todos los afectados tenían el sistema inmunitario comprometido (89).

La gran mayoría de las mutaciones que confieren resistencia son sustituciones de residuos de un solo aminoácido (His274Tyr en N1) en la enzima neuraminidasa (80). Un metaanálisis de 2011 de 15 estudios encontró una tasa de incidencia combinada de resistencia al oseltamivir del 2,6%. Los análisis de subgrupos detectaron tasas más altas entre los pacientes con influenza A, especialmente el subtipo H1N1. Se encontró que un número sustancial de pacientes podría generarse resistencia al oseltamivir como resultado del uso prolongado, y que la resistencia al oseltamivir podría estar significativamente asociada con neumonía (80). En pacientes severamente inmunodeprimidos hubo informes de eliminación prolongada de virus resistentes al oseltamivir. En pacientes críticamente enfermos con infección por influenza A H1N1, la eficacia del tratamiento debe controlarse rigurosamente y debe considerarse el tratamiento con una combinación de medicamentos antivirales como la amantadina y el zanamivir (81).

Los aislados del virus de la influenza A con susceptibilidad reducida al carboxilato de oseltamivir se han recuperado *in vitro* median-

te el pasaje del virus en presencia de concentraciones crecientes de carboxilato de oseltamivir. El análisis genético de estos aislamientos mostró que la susceptibilidad reducida al carboxilato de oseltamivir está asociada con mutaciones que resultan en cambios de aminoácidos en la neuraminidasa viral o hemaglutinina viral o bien en ambas.

En estudios clínicos sobre el tratamiento de la infección natural adquirida por el virus de la influenza, el 1,3% (4/301) de los aislamientos posteriores al tratamiento en pacientes adultos y adolescentes, y el 8,6% (9/105) en pacientes pediátricos de 1 a 12 años mostraron la emergencia de variantes de influenza con menor susceptibilidad de neuraminidasa al carboxilato de oseltamivir. El análisis genotípico de estas variantes mostró una mutación específica en el sitio activo de la neuraminidasa en comparación con los aislados previos al tratamiento. La contribución de la resistencia debida a alteraciones en la hemaglutinina viral no se ha evaluado completamente (90).

### **Efectos adversos**

Entre el 1 y 10% de ocurrencia: dolor abdominal, conjuntivitis, trastorno del oído, epistaxis, insomnio, náusea, vómitos, vértigo.

Menor del 1% de ocurrencia: agravamiento de la diabetes, anemia, arritmia, confusión, delirio, colitis hemorrágica, hepatitis, absceso periamigdalino, neumonía, colitis pseudomembranosa, pirexia, erupción, incautación, elevación de las transaminasas, angina inestable, hinchazón de la cara o la lengua

En los Informes posteriores a la comercialización del antiviral, se observaron los siguientes efectos adversos: hipotermia, dermatitis de pañal, (en niños de 2 semanas a <1 año de edad), dermatitis, urticaria, eczema, eritema multiforme, sangrado gastrointestinal, valores pruebas de la función hepática alterados y finalmente el síndrome de Stevens-Johnson, que dicho sea de paso, es también provocado por diversos medicamentos (88).

## **Embarazo**

El oseltamivir se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. Aunque en los animales de experimentación los raros efectos tóxicos se observaron con dosis 13 y 100 veces superiores a las utilizadas clínicamente, no se han realizado estudios controlados adecuados en el embarazo. Por lo tanto no debe utilizarse oseltamivir durante el embarazo salvo que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto.

## **Lactancia**

En ratas lactantes, oseltamivir y el metabolito activo se excretan en la leche. La información disponible en niños lactantes cuyas madres estaban tomando oseltamivir es muy limitada. Solo se debiera administrar, cuando existan beneficios potenciales claros para las madres en periodo de lactancia.

## **ZANAMIVIR**

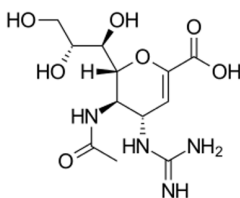
El zanamivir es un inhibidor de la neuraminidasa utilizado por vía inhalatoria en el tratamiento de la gripe común y en la profilaxis del virus A y B. Asimismo, ayuda a reducir la duración de los síntomas y evita la propagación de la enfermedad. Zanamivir, no esta disponible en Argentina.

## **Origen y química**

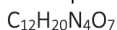
Zanamivir fue el primer antiviral de los inhibidores de la neuraminidasa. El descubrimiento fue financiado inicialmente por una compañía australiana y fue parte de un programa en curso para desarrollar agentes antivirales a través del diseño racional de medicamentos. Su estrategia se basó en la disponibilidad de la estructura de la neuraminidasa de la influenza mediante cristalografía de rayos X.

Para su desarrollo, se utilizaron técnicas de química computacional de modo tal de sondear el sitio activo de la enzima, para que el antiviral se unieran fuertemente a los residuos de aminoácidos del sitio catalítico, lo que permitiría una inhibición potente y específica de la enzima.

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:



## Farmacodinamia

El zanamivir tiene limitado efecto sobre la reducción del tiempo hasta el alivio de los síntomas de la gripe en adultos. La administración de este fármaco como profilaxis reduce el riesgo de contraer gripe sintomática.

## Mecanismo de acción

El zanamivir es un inhibidor selectivo de la neuraminidasa, la enzima de superficie del virus de la influenza. La inhibición de la neuraminidasa se produjo *in vitro* a concentraciones de zanamivir muy bajas (50% de inhibición a 0,64 nM - 7,9 nM contra las cepas de influenza A y B). La neuraminidasa viral ayuda a la liberación de partículas de virus recién formadas de las células infectadas y puede facilitar el acceso del virus a través del moco a las superficies de las células epitelia-

les, para permitir la infección viral de otras células. La inhibición de esta enzima se refleja tanto en la actividad *in vitro* como *in vivo* contra la replicación de los virus de la influenza A y B, y abarca todos los subtipos de neuraminidasa conocidos de los virus de la influenza A.

La actividad del zanamivir es extracelular. Reduce la propagación de los virus de influenza A y B al inhibir la liberación de viriones de influenza infecciosos de las células epiteliales del tracto respiratorio.

### **Farmacocinética**

El zanamivir es bien tolerado en todas las dosis por todas las vías. No se reportado graves eventos adversos. La cinética de zanamivir fue lineal con dosis únicas intravenosas de hasta 600 mg, y no hubo evidencia de modificación en la cinética después de la administración repetida dos veces al día. Aproximadamente el 90% del zanamivir se excreta sin cambios en la orina. La eliminación del zanamivir del suero es un proceso con una vida media de aproximadamente 2 horas y a 16 L, el volumen de distribución fue similar al del agua extracelular. La biodisponibilidad oral absoluta del zanamivir fue baja, con un promedio del 2%. Después de la administración inhalada intranasal u oral, se absorbió sistémicamente una mediana del 10 al 20% de la dosis, alcanzándose las concentraciones séricas máximas en 1 a 2 horas. La vida media sérica osciló entre 2,5 y 5,05 horas, lo que sugiere que la tasa de eliminación está limitada por la absorción. No hubo evidencia de modificación en la cinética después de la administración de inhalaciones repetidas. La eliminación renal se completa en 24 horas (92).

### **Acción farmacológica**

Zanamivir está indicado como inhalación una vez al día para la prevención de la influenza en pacientes mayores de 5 años. El zanamivir inhalado una vez al día durante 4 semanas tuvo una eficacia del 84% para prevenir enfermedades confirmadas por laboratorio y fiebre y

fue efectivo en un 31% para prevenir infecciones por influenza, (94). Cuando se usa para la profilaxis postexposición, el zanamivir inhalado durante 10 días redujo el riesgo de la influenza en un 79%. En los hogares de ancianos que experimentaron brotes de influenza, el zanamivir inhalado fue más eficaz para la prevención de la influenza A que la rimantadina oral, en parte debido a la frecuente aparición de resistencia debida a la proteína codificada por el gen M2 de la influenza A que desempeña un papel importante en la susceptibilidad a la rimantadina (94).

### **Indicación y posología**

El zanamivir no se comercializa en la Argentina. A continuación se transcriben las indicaciones y posología de Zanamivir de Vademécum de España (73d, 111):

Para el tratamiento de la infección por influenza aguda no complicada debido al virus de influenza tipo A y virus influenza tipo B en adultos y niños que han presentado síntomas durante no más de 2 días:

Adultos, adolescentes y niños > 7 años: 2 inhalaciones orales de 5 mg dos veces al día, aproximadamente cada 12 horas (mañana y tarde), durante 5 días. Las dos dosis se deben administrar en el primer día y siempre que sea posible que se cumplan al menos 2 horas entre las dosis.

No hay datos sobre la eficacia del zanamivir cuando el tratamiento se inicia más de 2 días después de la aparición de signos o síntomas. En general, los pacientes con la temperatura más baja (por ejemplo, < 38.2 grados), o los que tienen síntomas menos severos al comienzo del estudio se benefician del tratamiento. La magnitud del beneficio para un paciente individual puede variar significativamente dependiendo de qué tan pronto el tratamiento se inicia después de la aparición de los síntomas, edad, historial médico pasado, la gravedad de los síntomas de la gripe y la capacidad de los pacientes para utilizar el dispositivo de inhalación. El mayor beneficio de zanamivir es

en las infecciones graves y cuando se inicia el tratamiento temprano (es decir, dentro de las 48 horas de la aparición de los síntomas).

Niños < 7 años: la seguridad y eficacia del zanamivir no han sido establecidas. Los estudios clínicos han indicado que los niños pequeños no producen las tasas de flujo inspiratorio máximo necesarias para el uso correcto del dispositivo de inhalación, lo que limita la absorción sistémica y la eficacia clínica de zanamivir.

La profilaxis de la influenza entre los miembros expuestos de una familia:

Adultos, adolescentes y niños > 7 años: 2 inhalaciones orales de 5 mg/inhalación para una dosis total de 10 mg. En un ensayo, zanamivir fue eficaz en la prevención de la infección por influenza entre los miembros de la familia (entre 5-72 años). Los pacientes fueron aleatorizados a 10 mg de zanamivir inhalado dos veces al día durante 5 días o placebo. Para la profilaxis, sus familiares sanos recibieron zanamivir 10 mg una vez al día por inhalación durante 10 días o placebo. Los resultados mostraron que el zanamivir disminuyó el riesgo de adquirir la gripe en un 79%. Sólo el 4% de los tratados con zanamivir desarrolló gripe confirmada por laboratorio en comparación con el 19% de los pacientes tratados con placebo.

- Los niños < 7 años: Seguridad y eficacia no han sido establecidas.  
Límites máximos de dosificación:
- Adultos: 10 mg (es decir, 2 inhalaciones orales de 5 mg) dos veces al día durante 5 días.
- Ancianos: 10 mg (es decir, 2 inhalaciones orales de 5 mg) dos veces al día durante 5 días.
- Adolescentes: 10 mg (es decir, 2 inhalaciones orales de 5 mg) dos veces al día durante 5 días.
- Los niños > 7 años: 10 mg (es decir, 2 inhalaciones orales de 5 mg) dos veces al día durante 5 días.
- Los niños <7 años: El uso seguro y eficaz no se ha establecido.

Profilaxis de la influenza en residencia de ancianos o marcos institucionales durante los brotes de gripe:

Adultos, adolescentes y niños > 7 años: 2 inhalaciones orales de 5 mg/por inhalación para una dosis total de 10 mg, una vez al día. En un estudio abierto en pacientes asignados al azar a zanamivir 10 mg/día o rimantadina para la profilaxis de la influenza A o 10 mg/día de zanamivir o placebo para la profilaxis de la gripe B, el zanamivir fue eficaz en la prevención de la enfermedad. Un estudio reciente demostró un efecto beneficioso de zanamivir, en cuanto a la duración de los síntomas en pacientes de edad avanzada, que habían recibido la vacuna contra la gripe en comparación con aquellos que no lo hicieron.

Niños < 7 años: la seguridad y la eficacia no han sido establecidas. Los estudios clínicos han indicado los niños pequeños no producen las tasas de flujo inspiratorio máximo necesarias para el uso correcto de la Diskhaler® dispositivo, lo que limita la absorción sistémica y la eficacia clínica de zanamavir.

Pacientes con insuficiencia hepática: debido a la exposición sistémica limitada, el zanamivir no se metaboliza a nivel hepático. En la administración por inhalación oral no se requieren ajustes de dosis (73d).

## **Resistencia**

La selección de resistencia durante el tratamiento con zanamivir es rara. La susceptibilidad reducida al zanamivir se asocia con mutaciones que resultan en cambios de aminoácidos en la neuraminidasa viral o hemaglutinina viral o ambas. Han surgido susceptibilidad reducida al zanamivir durante el tratamiento de virus humanos y aquellos con potencial zoonótico como el de la influenza A, H1N1 y H3N2. En 2013 se encontraron genes que expresaban resistencia al zanamivir (y al oseltamivir) en pacientes chinos infectados con influenza aviar A H7N9 (95).

## **Efectos adversos**



Riesgo de broncoespasmo, especialmente si existe una enfermedad respiratoria de base, sinusitis y mareos. En los informes posteriores a su comercialización se observaron reacciones graves en la piel y eventos neuropsiquiátricos transitorios y esporádicos, como autolesión o delirio; reportados principalmente entre pacientes pediátricos japoneses.

### **Embarazo**

El zanamivir se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. No se han observado efectos teratogénicos en animales a los que se administró zanamivir por vía intravenosa. Sin embargo, en otros estudios, el zanamivir administrado por vía subcutánea, ocasionó un aumento de malformaciones menores.

No se ha establecido su seguridad durante el embarazo. En ratas y conejos, se ha demostrado que zanamivir atraviesa la placenta. Dosis elevadas de zanamivir no se relacionaron con malformaciones en ratas o conejos y sólo se comunicaron alteraciones menores. Se desconoce el posible riesgo en humanos. No se debe utilizar en el embarazo a menos que se considere que el beneficio esperado para la madre compensa cualquier posible riesgo para el feto.

### **Lactancia**

En ratas, se ha demostrado que zanamivir se excreta en la leche. No hay información sobre la excreción en la leche humana. No se recomienda la administración a madres que se encuentran en periodo de lactancia.

## **PERAMIVIR**

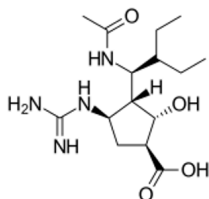
El peramivir es un antiviral que pertenece al grupo de inhibidores de la neuraminidasa. Fue aprobado para el tratamiento de la influenza en adultos en EEUU a partir de diciembre de 2014, así como en Japón

y Corea del Sur. En la actualidad es el único medicamento para el tratamiento de la influenza A /H1N1 y A/H5N1, administrado por vía intravenosa. Peramivir, no está disponible en Argentina.

### Origen y química

El peramivir es un derivado del ciclopentano con actividad contra los virus de la influenza A y B. El peramivir es un inhibidor de la neuraminidasa que impide el procesamiento normal de las partículas de virus de manera que las partículas de virus no se liberan de las células infectadas.

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:  
 $C_{15}H_{28}N_4O_4$

### Farmacodinamia

Peramivir está indicado para el tratamiento de la influenza A, no complicada en pacientes que han estado sintomáticos durante no más de dos días. El peramivir también se ha estudiado en pacientes (tanto adultos como pediátricos) hospitalizados con influenza grave, en los que no se observó beneficio del tratamiento antiviral, más allá de la terapia estándar de atención.

### Mecanismo de acción

Peramivir es un inhibidor de la enzima neuraminidasa del virus de la gripe, que le permite al virión liberar partículas víricas a través de

la membrana plasmática de las células infectadas. La inhibición de la enzima viral por lo tanto no permite la salida de las partículas virales de las células infectadas y evita de este modo la replicación y propagación del virus en el organismo (97).

### **Farmacocinética**

Los parámetros farmacocinéticos tras la administración intravenosa de peramivir muestran una relación lineal entre la dosis y los parámetros de exposición (concentración sérica máxima [C<sub>máx</sub>] y área bajo la curva [AUC]). Tras la administración intravenosa de una dosis única de 600 mg de peramivir durante 30 minutos, la C<sub>máx</sub> se alcanza al final de la perfusión. La unión de peramivir a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* es inferior al 30 %. Según un análisis de farmacocinética poblacional, el volumen de distribución central fue de 12,56 L/kg. La semivida de eliminación de peramivir tras la administración IV de una dosis única de 600 mg en sujetos sanos es de aproximadamente 20 horas. La principal vía de eliminación de peramivir es la renal. El aclaramiento renal de peramivir inalterado representa aproximadamente el 90 % del aclaramiento total (96).

### **Acción farmacológica**

Al ser un inhibidor de la neuraminidasa del virus de la influenza, el peramivir actúa impidiendo que surjan nuevos virus de las células infectadas.

### **Indicación y posología**

En casos de influenza aguda no complicada se debe administrar dentro de los 2 días posteriores al inicio de los síntomas de la influenza.

#### **Adultos y adolescentes**

La dosis recomendada de peramivir en pacientes adultos y adolescentes de 13 años de edad o mayores con influenza aguda no complicada

es una dosis única de 600 mg, administrada por infusión intravenosa durante 15 a 30 minutos.

Pacientes pediátricos

La dosis recomendada de peramivir en pacientes pediátricos de 2 a 12 años de edad con influenza aguda no complicada es una dosis única de 12 mg / kg (hasta una dosis máxima de 600 mg), administrada mediante perfusión intravenosa durante 15 a 30 minutos.

## **Resistencia**

Durante 2009 a 2012, en Asia, Africa y Oceanía se encontró solo 3.2% de aislados de Influenza A, H1N1 resistentes al peramivir (98). La prevalencia de resistencia al peramivir entre los virus de la influenza A / H1N1 varía entre 1.3 y 3.2% y es <1% entre los virus de influenza A / H3N2 y B (99).

También se ha observado *in vitro* resistencia a peramivir debido a mutaciones de la glicoproteína hemaglutinina HA (100). Los países en serie del virus H3N2 en presencia de peramivir provocaron la selección de virus resistentes al peramivir ligados a una mutación K189E en la proteína HA.

La aparición de resistencia es un evento no deseado, pero que sucede en la práctica médica. Sin embargo, es de destacar que el peramivir ha resultado ser un inhibidor muy potente contra los virus de la influenza A y B con un perfil de seguridad bien demostrado. La administración por vía intravenosa proporciona una alternativa para los pacientes que no pueden utilizar fármacos orales. Si bien actualmente solo está aprobado para el tratamiento de la influenza no complicada en adultos, los estudios clínicos y los datos de eficacia y seguridad posteriores a la comercialización en poblaciones pediátricas prometen el potencial de aprobación de peramivir en esta población altamente susceptible. El potencial de aparición de virus resistentes y resistencia cruzada con oseltamivir sigue siendo un desafío para la práctica clínica.

## **Efectos adversos**

Reacciones alérgicas como erupción cutánea, picazón o urticarias, e hinchazón de la cara, los labios o la lengua confusión, comportamiento inusual mareo; boca seca; piel seca; aumento del apetito o sed; aumento de la frecuencia urinaria alucinaciones, pérdida del contacto con la realidad enrojecimiento, formación de ampollas, descamación o distensión de la piel, incluso dentro de la boca, diarrea, estreñimiento.

## **Embarazo**

No hay datos relativos al el uso de peramivir en mujeres embarazadas, o estos son limitados. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de peramivir durante el embarazo.

## **Lactancia**

Los datos farmacodinámicos y toxicológicos disponibles en animales muestran que peramivir se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/evitar el tratamiento con peramivir tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

## **RIMANTADINA**

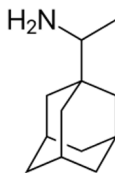
La rimantadina es un fármaco antivírico administrado por vía oral que se utiliza para tratar y en raras ocasiones prevenir la infección por el virus de la influenza A (1). Cuando se administra dentro de uno o dos días después del desarrollo de los síntomas, la rimantadina puede acortar la duración y moderar la gravedad de la influenza. La

rimantadina fue aprobada en 1993. Pero en la actualidad, el 100% de las muestras de las influencias A pandémicas H3N2 y H1N1 que fueron analizadas, han demostrado resistencia tanto a la rimantadina como a la amantadina y ya no se recomienda recetarla para el tratamiento de la influenza (76). La rimantadina, no esta disponible en Argentina.

### Origen y química

La rimantadina es una amina cíclica y un derivado alfa-metílico de la amantadina con actividad antiviral. Tanto la rimantadina como la amantadina, son derivados del adamantano (75).

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química  
 $C_{12}H_{21}N$

### Farmacodinamia

La rimantadina, una amina cíclica sintética derivada del adamantano, como la amantadina. La rimantadina inhibe la replicación *in vitro* del virus de la influenza A de cada uno de los tres subtipos antigénicos (H1N1, H2H2 y H3N2) que se han aislado del hombre. La rimantadina tiene poca o ninguna actividad contra el virus de la influenza B.

### Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la rimantadina no esta completamente dilucidado. No tiene actividad antiviral directa y no inhibe la acti-

vidad de la neuraminidasa viral. Bloquea la cubierta del virus de la influenza A, previniendo la penetración del virus en el huésped e inhibe la proteína M2 en el ensamblamiento del virión progenie. La rimantadina parece ejercer su efecto inhibitorio temprano en el ciclo de replicación viral, posiblemente inhibiendo el desencadenamiento del virus. La proteína codificada por el gen M2 de la influenza A puede desempeñar un papel importante en la susceptibilidad a la rimantadina.

### **Farmacocinética**

La rimantadina es bien absorbida en el tracto gastrointestinal. Puede administrarse con las comidas. La vida media es de 27-36 horas. El pico sérico se produce entre las 2-6 horas de administrada. La unión a proteínas alcanza el 40%.

Se metaboliza en el hígado y se elimina por orina. En un estudio comparativo de la farmacocinética de rimantadina vs. amantadina, los sujetos ingirieron dosis orales únicas de 200 mg después de un ayuno nocturno, y se recolectaron muestras seriadas de plasma (0 a 96 h), mucosidad nasal (0 a 8 h) y orina (0 a 24 h) para analizar la concentración de fármaco por electrones y cromatografía gaseosa. Para ambos grupos combinados, la rimantadina difirió significativamente de la amantadina en la concentración plasmática máxima (media +/- desviación estándar, 0,25 +/- 0,06 frente a 0,65 +/- 0,22 microgramos / ml), vida media de eliminación plasmática (36,5 +/- 15 frente a 16,7 +/- 7,7 h) y el porcentaje de la dosis administrada excretada sin cambios en la orina (0,6 +/- 0,8 frente a 45,7 +/- 15,7%). No se observaron diferencias significativas relacionadas con la edad para la rimantadina. La excreción urinaria (0 a 24 h) de rimantadina y sus metabolitos hidroxilados promedió el 19% de la dosis administrada. La concentración máxima de moco nasal fue similar para ambos fármacos (0,42 +/- 0,25 frente a 0,45 +/- 0,32 microgramos / g), y la relación entre la concentración máxima de moco nasal y la

concentración plasmática fue dos veces mayor después de la administración de rimantadina que después de la amantadina (77).

### **Acción farmacológica**

La rimantadina se utiliza en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades causadas por diversas cepas del virus de la influenza A en adultos.

### **Indicación y posología**

Como la amantadina, la rimantadina está indicada para el tratamiento y la profilaxis de la Influenza A.

Niños 1-9 años: 5 mg/kg/día c/12 hs. Dosis máxima: 150 mg/día.

Niños >10 años y más de 40 kg: 100 mg c/12 hs.

Niños < 1año, no se recomienda el tratamiento.

Se recomienda que la dosis diaria de 150 mg o mayor se administre dividida en 2 dosis (una cada 12 h.) para reducir al máximo el riesgo de efectos secundarios. En todos los casos la administración debe iniciarse preferentemente dentro de las primeras 48 h de iniciados los síntomas y mantenerse hasta 48 h después de la desaparición de los mismos.

Profilaxis: La duración de la terapia deberá ser considerada en cada caso.

En niños y adolescentes de riesgo que fueron vacunados en forma tardía, cuando ya comenzó la circulación del virus de influenza, duración de la terapia: 2 semanas.

En personas no inmunizadas que cuidan a individuos de riesgo durante brote en la comunidad o institución.

Pacientes inmunodeficientes cuya respuesta a la vacuna puede ser pobre.

En personas de alto riesgo cuando la vacuna está contraindicada o no está disponible, se establecerá tratamiento sintomático administrando dentro de las 24-48 hs. de la aparición de los síntomas y



continuando por 24-48 hs. luego de la desaparición de los mismos en general de 2 a 7 días, si bien los paciente inmunocomprometidos pueden requerir más tiempo.

## **Resistencia**

Se han aislados cepas virales resistentes a la rimantadina y a la amantadina, de aproximadamente el 30% de los pacientes tratados por el subtipo de influenza H3N2 y con menor frecuencia, de sus contactos cercanos que reciben profilaxis farmacológica. Los datos limitados sugieren que los virus resistentes pueden emerger rápidamente durante la terapia con medicamentos, tan pronto como a los 2-3 días de iniciado el tratamiento. Estos virus conservan su fenotipo de resistencia durante múltiples pases en el laboratorio y parecen ser genéticamente estables a este respecto. Los estudios en familias y en hogares de ancianos indican que los aislamientos resistentes parecen ser transmisibles de los pacientes tratados y causan la influenza típica en los contactos que reciben profilaxis farmacológica. Se desconoce si los virus humanos resistentes son capaces de competir con los de tipo salvaje durante múltiples ciclos de infección en ausencia del fármaco. Estos virus parecen ser patógenos y ninguna evidencia indica que difieran de las cepas de tipo salvaje. Por tanto, estos virus poseen claramente las propiedades biológicas que se asocian con la resistencia a fármacos clínicamente importante (78).

## **Efectos adversos**

Los efectos adversos usualmente son moderados, dosis dependiente, pueden disminuir o desaparecer después de la primera semana de tratamiento y cesan tan rápidamente tan pronto la droga es discontinuada.

Reacciones cardiovasculares: Palidez, palpitaciones, taquicardia, hipertensión, falla cardíaca, edema pedal y síncope (menos 0,3%).

Sistema nervioso central: Insomnio, vértigo, cefalea, fatiga, nerviosismo (1-3%); ataxia, somnolencia, agitación, depresión (0,3-1%); euforia, hiperquinesia, temblor, alucinaciones, confusión y convulsiones (menos 0,3%).

Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, anorexia, sequedad de boca, y dolor abdominal (1-3%); diarrea, dispepsia (0,3-1%); cambios en el gusto (menos 0,3%).

## **Embarazo**

No debiera administrarse, o de lo contrario, sólo si se justifica claramente, que el beneficio potencial justifica el riesgo sobre el feto. FDA, categoría C.

## **Lactancia**

No debe administrarse a mujeres en periodo de lactancia dado que la rimantadina, pasa a leche materna.

## **LANINAMIVIR**

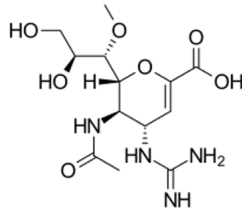
Laninamivir fue aprobado para el tratamiento de la influenza en Japón en 2010 y para la profilaxis en 2013. Laninamivir es un inhibidor de la neuraminidasa que se utiliza para el tratamiento y la profilaxis del virus Influenza A y del virus Influenza B. Se trata de un antiviral con acción prolongada que se administra por inhalación nasal (101). Laninamivir no está disponible en Argentina.

## **Origen y química**

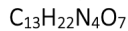
El octanoato de laninamivir es el profármaco octanoil del laninamivir se ha demostrado que el octanoato de laninamivir se procesa a laninamivir en el pulmón (102). El laninamivir 7-metoxi y su profármaco

octanoil éster aumentan la capacidad de ser retenido en los pulmones y funcionar eficazmente en una sola dosis inhalada (102, 103).

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:



## Farmacodinamia

El octonoato de laninamivir es un inhibidor de la neuraminidasa que se administra por inhalación oral y tiene semivida prolongada cercana a tres días. Este medicamento, se ha investigado como tratamiento de dosis única para la gripe, en particular contra el virus H5N1; sus efectos fueron similares a los obtenidos con el uso múltiple de zanamivir u oseltamivir (104).

## Mecanismo de acción

La neuraminidasa viral promueve la liberación de viriones de las células infectadas; promueve la penetración del virus en las células epiteliales respiratorias; impide la formación de agregados virales; impide la inactivación viral por la mucosidad respiratoria; induce la apoptosis celular mediante la activación del factor de crecimiento transformante beta; e induce citoquinas, incluyendo interleuquina y el factor de necrosis tumoral. Laninamivir es un potente inhibidor de la neuraminidasa viral que se administra por vía inhalatoria (105).

## **Farmacocinética**

Después de la inhalación, el octanoato de laninamivir es absorbido por las células epiteliales que recubren el tracto respiratorio, donde se hidroliza rápidamente al laninamivir activo. La liberación lenta de laninamivir en el tracto respiratorio y su eliminación lenta del cuerpo durante 6 días contribuyen a su actividad anti-influenza de larga duración. Laninamivir, desaparece del plasma con una vida media de aproximadamente 2 horas, si bien se elimina lentamente del cuerpo, con una duración de hasta 144 horas después de la administración con una vida media de aproximadamente 3 días. El área bajo la curva y la concentración máxima aumentan casi linealmente con la dosis administrada. Las cantidades acumuladas de excreción urinaria son de 10,7% al 14,6% de la dosis, respectivamente. Cuando es inhalado por sujetos sanos, es bien tolerado y exhibe un perfil farmacocinético adecuado, lo que sugiere un potencial de actividad anti-influenza de larga duración (106).

## **Acción farmacológica**

Es un inhibidor de acción prolongada de la neuraminidasa viral, que se administra por inhalación nasal. Laninamivir inhibe eficazmente las neuraminidasas de varios virus de influenza A y B, incluidos los subtipos N1-N9, virus de influenza A (H1N1), virus de influenza aviar altamente patógenos H5N1 y virus resistentes al oseltamivir (107, 108).

## **Indicación y posología**

Laninamivir está aprobado para ser administrado como una sola inhalación de 40 mg para personas  $\geq 10$  años y 20 mg para niños menores de 10 años.

Laninamivir se asoció con un tiempo más rápido para el alivio de la enfermedad de influenza debido a infecciones por el virus H1N1 estacional con la sustitución H275Y en niños en comparación con un

régimen estándar de oseltamivir de 5 días, mientras que los estudios en adultos demostraron que laninamivir no tenía una eficacia menor frente al oseltamivir en estos pacientes. La sustitución H275Y es la resistencia de sustitución más común en la neuraminidasa y se asocia con una sensibilidad reducida a peramivir y oseltamivir. Por otra parte, en niños, se observó que el efecto inhibitorio de la neuraminidasa de laninamivir reduce la duración de la enfermedad en casi tres días en los niños con gripe resistente al oseltamivir en relación a los otros inhibidores de la neuraminidasa como oseltamivir o zanamivir, que solo acortan la enfermedad en un día (109).

## **Resistencia**

Es escasa la información de generación de resistencia viral al laninamivir. En la evaluación *in vitro* de la eficacia del cotratamiento con dos clases distintas de medicamentos contra la influenza, es decir, el inhibidor de la neuraminidasa laninamivir y el interferón lambda 1 (IFN- $\lambda$ 1), para la observación de la aparición de variantes de virus resistentes a estos medicamentos, se observó que laninamivir solo o en combinación con IFN- $\lambda$ 1 puede dar lugar a la aparición de variantes del virus de la influenza resistentes a los inhibidores de la neuraminidasa. Y además, que la adición de IFN- $\lambda$ 1 en combinación con laninamivir, podría promover la adquisición de resistencia al fármaco más rápidamente que el tratamiento con laninamivir solo (111).

## **Efectos adversos**

Se observaron reacciones adversas al medicamento (RAM) en 50 pacientes de 3542 pacientes sometidos a evaluación de seguridad (incidencia 1,41%). Las reacciones adversas comúnmente notificadas fueron trastornos psiquiátricos (comportamiento anormal, etc.), trastornos gastrointestinales (diarrea, náuseas, etc.) y trastornos del sistema nervioso (mareos, etc.), con incidencias del 0,48% (n = 17), 0,45% (n = 16) y 0,17% (n = 6), respectivamente. No se observaron

efectos adversos graves. Las reacciones adversas generalmente aparecieron el día en que se inhaló laninamivir (52,5%) y los efectos adversos más notables, surgieron dentro de los 3 días posteriores a la inhalación en >90% de los pacientes afectados negativamente. Las RAM se resolvieron o mejoraron en 3 días en > 85% de los pacientes. La incidencia de eventos adversos que involucraron comportamiento anormal fue 3.1% (30/959) entre pacientes <10 años, 0.7% (8/1088) entre pacientes de 10-19 años, 0.1% (2/1431) entre pacientes adultos de edad 20-64 años y 0,0% (0/64) en pacientes ≥65 años. Se confirmó que es poco probable que el laninamivir cause efectos adversos tardíos o una duración prolongada de los mismos, a pesar de que este fármaco es un inhibidor de la neuraminidasa, de acción prolongada. Se confirmó que el octanoato hidratado de laninamivir no tiene un problema de seguridad significativo (110).

#### **Embarazo y lactancia:**

No hay datos disponibles.

## Resumen de antivirales para el tratamiento de la influenza

Mecanismos de acción, vía de administración, aprobación de ANMAT

	Inhibición de la:	Vía de administración	Disponibilidad
Amantadina	proteína M2	Oral	SI
Rimantadina	proteína M2	Oral	NO
Oseltamivir	Neuramidasa	Oral	SI
Zanamivir	Neuramidasa	Inhalación nasal	NO
Peramivir	Neuramidasa	Intravenosa	NO
Baloxavir	endonucleasas cap-dependiente	Oral	NO
Laninamivir	Neuramidasa	Inhalación nasal	NO

### Variables Farmacocinéticas

	VD	Biodisponibilidad	Unión a proteínas	Vida Media	Excreción
Amantadina	3 a 8 L/k	86 a 90%	67%	10 - 31 hs	renal
Rimantadina	17 a 25 L/k	58,6%	40%	27 – 36 hs	renal
Oseltamivir	23 a 26 L/k	>80%	42%	6 a 10 hs	renal
Zanamivir iv	16 L/k	2%	<10%	2.5 a 5.1 hs	renal
Peramivir iv	12,56 L/k	100%	<30%	7.7 a 20 hs	renal
Baloxavir	1,180 L/k	>95%	93.8 %	49 a 91 hs	>80% fecal
Laninamivir	Nd	nd	nd	nd	orina

VD= Volumen de distribución; BD= Biodisponibilidad; Nd= no hay datos al presente; L= litros; k= kilogramo; h= hora

# TERAPEUTICA ANTIVIRAL CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB)

---

## ADEFOVIR

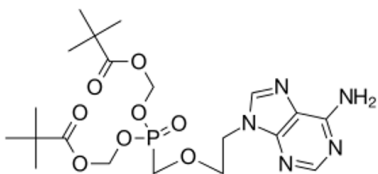
El adefovir es un análogo nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa de la adenosina con actividad contra el virus de la hepatitis B (VHB), el virus del herpes y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (53). EL adefovir dipivoxilo, es un profármaco de adefovir, que se administra por vía oral para el tratamiento de infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B (47). Adefovir esta disponible en Argentina.

## Origen y química

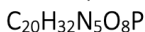
Se trata de un nucleótido fosfonato acíclico análogo del monofosfato de adenosina, que es transportado de forma activa al interior de las células de los mamíferos, donde se convierte en difosfato de adefovir por mediación enzimática, el cual a su vez, este inhibe las polimerasas víricas.



Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:



## Farmacodinamia

El adefovir es activo *in vitro* contra los hepadnavirus, incluyendo todas las formas comunes de VHB resistentes a la lamivudina, las mutaciones asociadas con famciclovir y las mutaciones de escape frente a la inmunoglobulina de la hepatitis B (T476N y W501Q) así como en modelos de animales *in vivo*. El adefovir se utiliza en el tratamiento de la hepatitis B.

## Mecanismo de acción

Adefovir dipivoxil, profármaco de adefovir, es un agente antivírico análogo de nucleótido acíclico. Después de la hidrólisis inicial del diéster *in vivo* para formar adefovir, el fármaco sufre una fosforilación posterior por las enzimas celulares para formar su metabolito activo, el difosfato de adefovir. El difosfato de adefovir inhibe la ADN polimerasa (transcriptasa inversa) del virus de la hepatitis B (VHB) al competir con el sustrato natural desoxiadenosina trifosfato y al provocar la terminación de la cadena de ADN después de su incorporación al ADN viral. El difosfato de adefovir es un inhibidor débil de las ADN polimerasas humanas, incluidas las alfa y gamma polimerasas (48).

## **Farmacocinética**

Después la administración oral de 10 mg de adefovir dipivoxilo, las concentraciones plasmáticas máximas de adefovir de 9.7 a 39,5 ng/mL se alcanzan a las 1.75 horas. La biodisponibilidad es del  $\leq 59\%$ ; la absorción del profármaco no se modifica en presencia de los alimentos si bien las concentraciones máximas de adefovir se retrasa 2 horas. Una vez en la circulación sistémica, el adefovir se distribuye ampliamente por todos los tejidos, siendo mayores las concentraciones en los riñones, hígado e intestinos. Después de una administración intravenosa de 1 mg/kg/día, el volumen de distribución al alcanzarse el equilibrio es del 0,4 L/kg. Las concentraciones plasmáticas de adefovir disminuyen de forma biexponencial, con una semivida de eliminación terminal de 7,22 horas (4,72-10,70 horas). Dentro del rango de dosis de 10 a 50 mg, la farmacocinética del adefovir es lineal y no se modifica después de la administración de dosis múltiples de 10 mg/día. La excreción se produce por vía renal (129).

## **Acción farmacológica**

Adefovir se utiliza para el tratamiento de la hepatitis B, si bien no es la droga de elección (51, 52). Los ensayos de adefovir en pacientes con VIH no han mostrado ningún claro beneficio (53)

## **Indicación y posología**

Tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos compensada o descompensada:

Administración oral:

Adultos: la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día, por vía oral, con alimentos o sin ellos.

No se deben administrar dosis superiores. Se desconoce la duración óptima del tratamiento. No se conoce la relación entre la respuesta al

tratamiento y algunas complicaciones a largo plazo, como el carcinoma hepatocelular o la cirrosis descompensada.

Se recomienda monitorizar los pacientes cada 6 meses para vigilar los marcadores bioquímicos, virológicos y serológicos de la hepatitis B.

Niños y adolescentes: se han administrado dosis de 10 mg de adefovir una vez al día a niños entre 2 y menores de 18 años durante 48 semanas. En algunos de estos pacientes se comprobó que la farmacocinética del adefovir era similar a la de los adultos.

Insuficiencia renal: después de administrar una dosis única de 10 mg de adefovir a pacientes con diversos grados de insuficiencia renal, los niveles plasmáticos máximos y las áreas bajo la curva aumentaron de forma proporcional al grado de insuficiencia renal, al mismo tiempo que se reducía el aclaramiento. Se recomienda modificar el intervalo posológico de 10 mg del adefovir en los pacientes con aclaramientos de creatinina entre 30 y 49 ml/min. No se recomienda la administración de adefovir en pacientes con aclaramiento de creatinina de < 30 ml/min o en pacientes sometidos a diálisis (54).

## **Resistencia**

Las mutaciones resistentes a adefovir, surgen con más frecuencia durante el tratamiento monoterápico en pacientes que previamente habían generado resistencia a Lamivudina, que en aquellos pacientes que no hubieran recibido tratamiento previo (55, 56). La resistencia antiviral al adefovir es poco común durante los primeros 1 a 2 años de terapia, pero se encuentran tasas crecientes con la terapia a largo plazo.

## **Efectos adversos**

Las elevaciones de las aminotransferasas séricas son comunes durante o después del tratamiento de la hepatitis B, pero parecen deberse

a exacerbaciones de la infección subyacente más que a hepatotoxicidad. La suspensión repentina de la terapia con adefovir puede provocar un brote agudo de hepatitis a medida que los niveles virales aumentan repentinamente. Estos brotes de abstinencia suelen ser transitorios y autolimitados, pero en raras ocasiones son sintomáticos y graves y pueden provocar la muerte o la necesidad de un trasplante de hígado. En los ensayos clínicos se han descrito casos de elevaciones moderadas de las aminotransferasas séricas al principio del tratamiento, pero estas elevaciones suelen ser transitorias y asintomáticas y se encuentran aproximadamente hasta en un 25% de las personas que comienzan la terapia con análogos de nucleósidos de la hepatitis B. Finalmente, el desarrollo de resistencia antiviral puede ir seguido de un brote de la hepatitis B subyacente a medida que aumentan los niveles de ADN del VHB.

También se han reportado efectos adversos al adefovir como náuseas, flatulencia, diarrea, dispepsia, vómitos, dolor abdominal, pancreatitis, dolor de cabeza, astenia, prurito, falla renal y osteomalacia (59, 60).

### **Embarazo:**

No existen datos suficientes sobre la utilización del adefovir en mujeres embarazadas.

Debido a que se desconocen los posibles riesgos para el feto humano en desarrollo, se recomienda que las mujeres en edad de riesgo de embarazo tratadas con adefovir dipivoxilo utilicen medidas anticonceptivas eficaces.

### **Lactancia:**

Se desconoce si adefovir se excreta en la leche materna por lo que se recomienda a las mujeres tratadas con este medicamento, que continúen la lactancia durante el tratamiento.

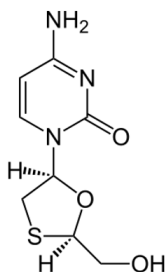
## LAMIVUDINA

La hepatitis B crónica es una de las enfermedades infecciosas más frecuentes en el mundo, que afecta alrededor de 350 millones de personas. Los programas de vacunación masiva han logrado reducir la propagación del virus causante de la hepatitis B, pero para controlar la enfermedad hepática en personas portadoras del virus de la hepatitis B (VHB) es preciso establecer una terapéutica apropiada. Lamivudina es un fármaco que pertenece a un nuevo grupo de antivirales utilizados para tratar la hepatitis B crónica, actuando frente al virus causante, inhibiendo su replicación y mejorando la enfermedad hepática. Los datos clínicos demuestran la buena tolerancia y eficacia de lamivudina en todas las formas de hepatitis B crónica. La lamivudina esta disponible en Argentina, tanto en comprimidos como en solución oral.

### Origen y química

La lamivudina es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa (NRTI) que se usa como monoterapia para el virus de la hepatitis B (VHB) y en combinación con otros medicamentos como tratamiento antiviral para el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) (122)

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:  
 $C_8H_{11}N_3O_3S$

## **Farmacodinamia**

Las opciones terapéuticas para el tratamiento de la hepatitis B, incluyen interferones, inmunomoduladores, medicinas tradicionales orientales y otras terapias paliativas. Actualmente estas opciones han mejorado y se han ampliado con la introducción lamivudina. Se trata de un antiviral oral y específico que actúa directamente sobre el virus e impide su replicación. La lamivudina (3TC), es un análogo del nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa.

## **Mecanismo de acción**

El principal mecanismo de acción de lamivudina consiste en la inhibición de la síntesis de ADN viral, que tiene lugar sobre todo por la incorporación de lamivudina monofosfato al ADN de VHB recién sintetizado, con lo que se produce una terminación forzosa de la cadena. Se ha demostrado también una inhibición competitiva de la ADN polimerasa codificada por el VHB. Al suprimir la síntesis de ADN viral, lamivudina reduce la liberación viral desde las células infectadas, así como los depósitos nucleares de ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc), que representa la plantilla para la transcripción de los genes virales. Lamivudina no inhibe directamente la producción de las proteínas del virus, sino que probablemente su supresión es consecuencia de la inhibición de la síntesis del ADN viral y de la reducción de los depósitos funcionales de ADNccc. De acuerdo con este mecanismo, la reducción del HbeAg y del HbsAg en suero de los pacientes sucede de forma más lenta que la reducción de la viremia. Lamivudina trifosfato posee una vida media de 17 a 19 horas, que es casi tres veces mayor que la vida media sérica de lamivudina libre en el ser humano. Esta persistencia intracelular tan prolongada se debe a que la fosforilación evita la difusión libre de lamivudina fuera de la célula y podría explicar el hecho de que los efectos antivirales observados en el ser humano con una sola dosis diaria se asemejan a los obtenidos con dos dosis diarias (124).

## **Farmacocinética**

Lamivudina, se absorbe bien en el intestino, lo que da lugar a una biodisponibilidad de 80 a 85 %. Una vez administrado por vía oral, el tiempo medio (tm<sub>ax</sub>) hasta que se alcanzan las concentraciones máximas (C<sub>máx</sub>) es de alrededor de 1 hora. A las dosis terapéuticas, de 4 mg/kg/día (en dos tomas, una cada 12 horas), la C<sub>máx</sub> es del orden de 1 a 1,5 mg/mL. En base a los estudios realizados por la vía endovenosa, el volumen de distribución es de 1,3 L/kg a 1,5 L/kg, y la vida media de eliminación del plasma es de 5 a 7 horas. Se elimina por vía renal (>70 %), a través de secreción tubular activa, luego de un reducido metabolismo hepático (<10 %). La unión a proteínas es baja y alcanza <36%. En los niños, los niveles plasmáticos disminuyen en relación con la dosis del adulto debido a una biodisponibilidad menor (65 % de la del adulto) y a una mayor depuración (0,52 L/kg/hora). Por tanto, se recomienda una dosis más elevada en los pacientes pediátricos (8 mg/kg/día), que proporcione una exposición comparable a la de la dosis recomendada para el adulto (123).

## **Acción farmacológica**

Lamivudina es un fármaco que pertenece a un nuevo grupo de antivirales utilizados para tratar la hepatitis B crónica, actuando frente al virus causante, inhibiendo su replicación y mejorando la enfermedad hepática. Los datos clínicos demuestran la buena tolerancia y eficacia de lamivudina en todas las formas de hepatitis B crónica.

## **Indicación y posología**

Tratamiento de hepatitis B crónica en adultos con enfermedad hepática compensada con evidencia de replicación viral, elevación persistente de Alanina Amino Transferasa (ALT) y evidencia histológica de inflamación hepática activa y/o fibrosis. Sólo se debe comenzar el tratamiento, cuando no está disponible o no sea apropiado el uso de un agente antiviral alternativo con una barrera genética más alta

a resistencia; enfermedad hepática descompensada en combinación con un 2º agente sin resistencia cruzada a la lamivudina .

Tratamiento oral de la hepatitis B en adultos: 100 mg 1 vez/día. Duración del tratamiento: en sujetos HBeAg + sin cirrosis, mín. 6-12 meses tras confirmar seroconversión de HBeAg (pérdida de HBeAg y ADN del VHB con detección de anti-HBeAc), seroconversión de HBsAg o pérdida de eficacia; en sujetos HBeAg - sin cirrosis, mín. hasta seroconversión de HBs o pérdida de eficacia, reevaluación periódica de continuación si se prolonga tratamiento.

Tratamiento oral de la infección crónica por hepatitis B en adolescentes y niños (125) :

- Adolescentes a partir de 12 años y adultos: 100 mg/día.
- Niños de 2 a 11 años: 3 mg/kg 1 vez al día (dosis máx 100 mg/día); los pacientes en tratamiento con lamivudina para infección por VIH concomitante deben continuar el tratamiento con lamivudina a la dosis indicada para la infección por VIH.

Duración: mínimo 6-12 meses tras confirmar seroconversión de HBeAg (pérdida de HBeAg y ADN del VHB con detección de anti-HBeAc), seroconversión de HBsAg o pérdida de eficacia. Para esta indicación se han empleado diversas pautas, con eficacia, duración y seguridad no establecidas.

Dosis de insuficiencia hepática: precaución, aumento en la frecuencia de anomalías de función hepática. No es necesario ajustar dosis.

Dosis de insuficiencia renal:

Adultos y adolescentes de al menos 30 kg de peso:

- Aclaramiento de creatinina (ml/min) 30-50: Primera dosis 100 mg/24h, mantenimiento 50mg/24h
- Aclaramiento de creatinina (ml/min) 15-30: Primera dosis 100 mg, dosis de mantenimiento 25mg/24h



- Aclaramiento de creatinina (ml/min) 5-15: Primera dosis 35 mg, dosis de mantenimiento 15mg/24h
- Aclaramiento de creatinina (ml/min) <5 o hemodiálisis: Primera dosis 35 mg, dosis de mantenimiento 10mg/24h (post-hemodiálisis)

Administración: con o sin alimentos.

## **Resistencia**

El tratamiento prolongado con lamivudina, puede generar resistencia. Después de más de 30 meses de tratamiento y coincidiendo con un aumento de la carga viral del virus de la hepatitis B (VHB), se detectaron las mutaciones M204I y L180V, que confieren resistencia a dicho fármaco. El adefovir se puede considerar el tratamiento alternativo a la lamivudina cuando aparecen resistencias a ésta (126).

## **Efectos adversos**

Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, malestar, fatiga, náusea, diarrea, vómito, dolor o calambres abdominales, insomnio, tos, síntomas nasales y dolor musculoesquelético. Se han registrado casos de pancreatitis y neuropatía periférica (o parestesia), aunque no se ha apreciado que haya una relación con la dosis de lamivudina. Ha aparecido neutropenia y anemia (ambos ocasionalmente graves) en combinación con zidovudina. Se ha comunicado trombocitopenia, aumento transitorio de las enzimas, hepáticas Aspartato de aminotransferasa (AST) y Transaminasa alcalina, (ALT) y aumento de la amilasa en suero. En pacientes con alteración renal moderada a grave, la dosis deberá ajustarse. El tratamiento debe interrumpirse si se produce una elevación rápida de los niveles de transaminasas, hepatomegalia progresiva o acidosis metabólica/láctica de etiología desconocida (123).

### **Embarazo y lactancia:**

No hay estudios registrados en humanos. El fármaco solo debe utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

## **EMTRICITABINA**

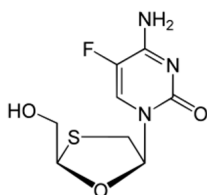
La emtricitabina (FTC) es un antiviral nucleósido que tiene actividad contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis B. Es muy similar a la lamivudina (3TC) con respecto a su actividad, conveniencia, perfil de seguridad y resistencia. De hecho, con la excepción de la vida media intracelular más prolongada del trifosfato FTC, los dos fármacos prácticamente no se distinguen (135). No obstante es importante aclarar que la emtricitabina, no se utiliza como monodroga, sino en combinación con otros antivirales. Se recomienda que todos los pacientes con VIH-1 se realicen pruebas de la presencia de virus de la hepatitis crónica B (VHB) antes de iniciar la terapia antirretroviral. La emtricitabina no está aprobada para el tratamiento de la infección crónica por el VHB y la seguridad y eficacia de emtricitabina no han sido establecidas en pacientes coinfectados por el VHB y el VIH-1. Es muy importante destacar, que se han reportado exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B en pacientes después de la interrupción de emtricitabina. En algunos pacientes con infección por el VHB y tratados con emtricitabina las exacerbaciones de la hepatitis B se asociaron con descompensación hepática e insuficiencia hepática. La función hepática debe ser monitorizada estrechamente con un seguimiento clínico y de laboratorio de durante al menos varios meses en los pacientes que están coinfectados con el VIH-1 y VHB y descontinúan emtricitabina.

Emtricitabina está disponible en Argentina, y es comercializada en asociación con tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil y efavirenz.

## Origen y química

La emtricitabina es un derivado fluorado sintético de la tiacitidina con una potente actividad antiviral. La emtricitabina se fosforila para formar 5'-trifosfato de emtricitabina dentro de la célula. Este metabolito inhibe la actividad de la transcriptasa inversa del virus de la hepatitis B (VHB) y de la inmunodeficiencia humana (VIH) al competir con el sustrato natural desoxicitidina 5'-trifosfato y al incorporarlo al ADN viral, lo que provoca la terminación del alargamiento de la cadena del ADN (debido a la falta del grupo 3'-OH (136).

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:



## Farmacodinamia

La emtricitabina, es primariamente un antiviral para el tratamiento de VIH, que se administra, conjuntamente con otros antivirales. En el caso de los pacientes con VIH, que están también infectados con el VBH, la emtricitabina, tiene una función específica para controlar la hepatitis B.

Los ensayos clínicos que comparan emtricitabina (FTC) con lamivudina (3TC) como parte de un régimen de triple fármaco han

demostrado su equivalencia, mientras que un estudio que compara la actividad de FTC con la de estavudina demostró la superioridad de FTC. En la práctica clínica, la elección de 3TC frente a FTC probablemente se hará en el contexto de fármacos coformulados con ellos. Aunque el FTC no está formalmente aprobado para su uso en pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B, a menudo es una opción preferida para dichos pacientes cuando se combina con tenofovir, que también tiene actividad anti-virus de la hepatitis B.

### **Mecanismo de acción**

La emtricitabina inhibe la actividad de la transcriptasa inversa del VHB y del VIH-1. El 5'-trifosfato de emtricitabina es un inhibidor del ADN de las polimerasa  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$  y del ADN mitocondrial de mamíferos polimerasa  $\gamma$  (136).

### **Farmacocinética**

Después de la administración oral, la emtricitabina se absorbe rápidamente y las concentraciones plasmáticas máximas ocurren 1 a 2 horas después de la dosis. Menos del 4% de la emtricitabina se une a las proteínas plasmáticas humanas. Después de una dosis oral única, la semivida plasmática de emtricitabina es de aproximadamente 10 horas. La emtricitabina se metaboliza por vía renal mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa y excretándose aproximadamente el 86% en la orina y el 13% se recupera como metabolitos. El volumen de distribución es de  $1.4 \pm 1.3$  L/kg (143).

### **Acción farmacológica**

La actividad *in vivo* de emtricitabina se evaluó en dos ensayos clínicos en los que se les administraron a 101 pacientes, emtricitabina por vía oral a la dosis de 25-400 mg al día como monoterapia durante 10-14 días. Se observó un efecto antiviral relacionado con la dosis, con una mediana de disminución desde el inicio en el ARN del VIH-1 en

plasma de 1.3 log<sub>10</sub> a una dosis de 25 mg una vez al día (QD) y 1.7 log<sub>10</sub> a 1,9 log<sub>10</sub> a una dosis de 200 mg una vez al día o dos veces al día (BID).

Se han notificado exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B (VHB) en pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB y que han interrumpido el tratamiento con emtricitabina.

En los pacientes infectados con VIH y VHB que eventualmente recibieran tratamiento con emtricitabina y otro antirretroviral, la función hepática debe controlarse con seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses si por alguna razón los pacientes interrumpen la toma de emtricitabina. Si es apropiado, puede estar justificado el inicio de la terapia con antivirales específicos para el tratamiento de la hepatitis B (139, 140).

### **Indicación y posología**

Emtricitabina, está indicada en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes que también están infectados por el VHB (140) teniendo particularmente presente las recomendaciones mencionadas en acción farmacológica.

Pacientes adultos (mayores de 18 años):

cápsulas: Una cápsula de 200 mg administrada una vez al día por vía oral.

solución oral: 240 mg (24 ml) administrados una vez al día por vía oral.

Pacientes pediátricos (0 a 3 meses de edad):

solución oral: 3 mg / kg administrados una vez al día por vía oral.

Pacientes pediátricos (de 3 meses a 17 años de edad) :

cápsulas: para niños que pesen más de 33 kg que puedan ingerir una cápsula intacta, una cápsula de 200 mg administrada una vez al día por vía oral.

solución oral: 6 mg / kg hasta un máximo de 240 mg (24 ml) administrados una vez al día por vía oral.

## **Resistencia**

La resistencia al virus de la hepatitis B (VHB), no es frecuente (141). Sin embargo, se han seleccionado aislamientos del virus VIH resistente a la emtricitabina en cultivos celulares. El análisis genotípico de estos aislamientos mostró que la susceptibilidad reducida a emtricitabina se asoció con una mutación en el gen de la transcriptasa inversa del VIH en el codón 184 que resultó en una sustitución de aminoácidos de metionina por valina o isoleucina (M184V/I). También se aislaron cepas VIH resistentes a emtricitabina de algunos pacientes tratados con emtricitabina sola o en combinación con otros agentes antirretrovirales. En un estudio clínico de pacientes sin tratamiento previo tratados con emtricitabina, didanosina y efavirenz, aislamientos virales del 37,5% de los pacientes que no respondían al tratamiento antiviral, se observó una susceptibilidad reducida a emtricitabina (141).

## **Efectos adversos**

Con el uso de análogos de nucleósidos solos o en combinación con otros antirretrovirales, se ha informado eventos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos fatales. Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en pacientes que recibieron emtricitabina con otros agentes antirretrovirales en los ensayos clínicos, fueron: cefaleas, diarrea, náuseas, dolor abdominal, dispepsia y sarpullido, que en general fueron de intensidad leve a moderada, erupción vesiculobulosa, pustular y maculopapular, exantema, prurito, urticaria (137, 143).

Las alteraciones de valores de laboratorio observados son: neutropenia, elevación de amilasa incluyendo elevación de amilasa pancreática y de lipasa sérica; elevación de AST y ALT, hiperbilirrubinemia, hipertrigliceridemia e hiperglucemia.

### **Embarazo:**

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos entre 300-1.000 embarazos) que indican que no se producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal asociadas con emtricitabina. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. En casos necesarios, se puede considerar el uso de emtricitabina durante el embarazo (144). De acuerdo a la FDA, la emtricitabina se clasifica dentro de la categoría B de riesgo en el embarazo. La incidencia de variaciones fetales y malformaciones no fue mayor en los estudios de toxicidad embriofetal realizados con emtricitabina en ratones a exposiciones (AUC) aproximadamente 60 veces más altas y en conejos a aproximadamente 120 veces mayores que la exposición humana a la dosis diaria recomendada.

### **Lactancia:**

Se ha observado que la emtricitabina se excreta en la leche materna. No hay datos suficientes sobre los efectos de la emtricitabina en recién nacidos/niños. Por tanto, no debe utilizarse durante la lactancia. Como regla general, se recomienda que las mujeres que presentan infección por VIH no alimenten a sus hijos con leche materna bajo ningún concepto, para evitar la transmisión del VIH al bebé (144).

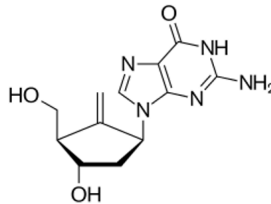
## **ENTECAVIR**

Entecavir (ETV) es un antiviral que se emplea en el tratamiento prolongado de la infección crónica con el virus de la hepatitis B en adultos y niños de 2 años de edad y mayores que tienen daño hepático. Fue aprobado para uso médico en 2005 (159). Dada su importancia terapéutica, esta incluido en la Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (160). Entecavir, esta disponible en la Argentina.

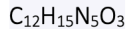
## Origen y química

Entecavir (ETV), es un nucleósido análogo de guanosina con actividad selectiva contra el VHB. El nombre químico de entecavir es 2-amino-1,9-dihidro-9 - [(1S, 3R, 4S) -4-hidroxi-3- (hidroximetil) -2- metilenciclopentil] -6H-purin-6-ona, monohidrato con un peso molecular de 295,3.

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química



## Farmacodinamia

Entecavir es un análogo nucleósido de guanosina, con actividad antiviral selectiva contra el virus de la hepatitis B (VHB) siendo significativamente más eficiente que la lamivudina.

## Mecanismo de acción

Al competir con el sustrato natural desoxiguanosina trifosfato, entecavir inhibe funcionalmente las tres actividades de la polimerasa del VHB (transcriptasa inversa, rt): (1) cebado de bases, (2) transcripción inversa de la cadena negativa del ARN mensajero pregenómico y (3) síntesis de la cadena positiva de ADN del VHB. Tras la activación por las quinazas, el fármaco puede incorporarse al ADN que tiene el efecto final de inhibir la actividad polimerasa del VHB (162).



## Farmacocinética

La farmacocinética de una dosis única y dosis múltiples, fue estudiada tanto en individuos sanos como en pacientes afectados por el virus VHB con hepatitis B crónica.

Después de la administración oral en sujetos sanos, las concentraciones plasmáticas máximas de entecavir se produjeron entre 0,5 y 1,5 horas. Después de múltiples dosis diarias que varían de 0,1 a 1 mg, la  $C_{max}$  y el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) en el estado estacionario aumentaron en proporción a la dosis.

El estado de equilibrio se alcanzó después de 6 a 10 días de administración una vez al día. Para una dosis oral de 0,5 mg, la  $C_{max}$  en estado estable fue de 4,2 ng/ml y la concentración plasmática mínima ( $C_{min}$ ) fue de 0,3 ng/ml. Para una dosis oral de 1 mg, la  $C_{max}$  fue de 8,2 ng / ml y la  $C_{min}$  mínima fue de 0,5 ng / ml.

Según el perfil farmacocinético de entecavir después de la administración oral, el volumen aparente de distribución estimado, es superior al agua corporal total, lo que sugiere que entecavir se distribuye ampliamente en los tejidos.

La unión de entecavir a proteínas séricas humanas *in vitro* fue aproximadamente del 13%. Después de alcanzar la concentración máxima, las concentraciones plasmáticas de entecavir disminuyeron de manera biexponencial con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 128-149 horas. El metabolito fosforilado tiene una vida media de 15 horas.

## Acción farmacológica

Entecavir está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B en adultos con evidencia de replicación viral activa y evidencia de elevaciones persistentes en las aminotransferasas séricas (ALT o AST) o enfermedad histológicamente activa.

## **Indicación y posología (164).**

Tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) en adultos con enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación vírica activa, niveles de alanina aminotransferasa (ALT) sérica persistentemente elevados y pruebas histológicas de inflamación activa y/o fibrosis. También en la enfermedad hepática descompensada.

Enfermedad hepática compensada:

Administración oral:

Pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos: la dosis recomendada en adultos es de 0,5 mg una vez al día, con o sin alimentos.

Pacientes refractarios a lamivudina (es decir, con indicios de viremia durante el tratamiento con lamivudina o con mutaciones que confieren resistencia a la lamivudina [LVDr]) : la dosis recomendada en adultos es de 1 mg una vez al día, que se debe tomar con el estómago vacío (más de 2 horas antes y más de 2 horas después de una comida). En presencia de mutaciones LVDr, el uso combinado de entecavir más un segundo agente antiviral (que no tenga resistencia cruzada ni con entecavir ni con lamivudina) debe considerarse como preferente respecto a la monoterapia con entecavir.

Enfermedad hepática descompensada:

Administración oral:

Adultos: la dosis recomendada es de 1 mg una vez al día, que debe tomarse con el estómago vacío (más de 2 horas antes y más de 2 horas después de una comida) .

En pacientes adultos HBeAg positivos, debe administrarse el tratamiento al menos hasta 12 meses después de que se produzca la seroconversión HBe (pérdida de HBeAg y del ADN del VHB junto con detección de anticuerpos HBe en dos muestras consecutivas de

suero separadas por lo menos por 3-6 meses) o hasta la seroconversión HBs o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia

En pacientes adultos HBeAg negativos, el tratamiento debe administrarse al menos hasta que se produzca la seroconversión HBs o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia. Con tratamientos prolongados durante más de dos años, se recomienda una reevaluación periódica para asegurar que continuar el tratamiento sigue siendo apropiado para el paciente. En pacientes con enfermedad hepática descompensada o cirrosis, no se recomienda la interrupción del tratamiento.

Tratamiento de la infección crónica por el VHB en pacientes pediátricos de 2 a menos de 18 años de edad, sin tratamiento previo con nucleósidos y que tengan enfermedad hepática compensada con replicación vírica activa y niveles de ALT sérica persistentemente elevados, o en los que la histología hepática muestra inflamación de moderada a grave y/o fibrosis.

Administración oral:

Niños y adolescentes: 10 mL (0.5 mg) de solución oral o comprimidos de 0,5 mg recubiertos con película.

En pacientes pediátricos HBeAg positivos, el tratamiento se debe administrar durante al menos 12 meses después de conseguir niveles indetectables de ADN del VHB y seroconversión HBeAg (pérdida de HBeAg junto con detección de anticuerpos HBe en dos muestras consecutivas de suero separadas al menos por 3-6 meses) o hasta la seroconversión HBs o si hay pérdida de eficacia. Se deben monitorizar regularmente los niveles séricos de ALT y ADN del VHB tras la interrupción del tratamiento (165).

En pacientes pediátricos HBeAg negativos, el tratamiento se debe administrar hasta la seroconversión HBs o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia.

Pacientes de edad avanzada: no es necesario ajustar la dosis en función de la edad del paciente. La dosis debe ajustarse dependiendo de la función renal del paciente.

Insuficiencia renal: el aclaramiento del entecavir disminuye al reducirse el aclaramiento de la creatinina. Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, incluidos aquellos sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC). Se recomienda una reducción de la dosis diaria, utilizando para ello Baraclude solución oral.

## **Resistencia**

La tasa de aparición de resistencias con lamivudina es de un 24% el primer año, mientras que con entecavir un 0%. Los estudios *in vitro* muestran que las mutaciones que generan resistencia a lamivudina disminuyen la actividad de entecavir por ello se administra la dosis de 1 mg para alcanzar concentraciones celulares suficientes para producir la inhibición del VHB.

La aparición de resistencias a entecavir se ha producido en un 6% en pacientes con resistencia previa a lamivudina, el análisis fenotípico y genotípico ha demostrado que son necesarias una ó mas mutaciones puntuales de ADN adicionales a las ya preexistentes para que la disminución de la susceptibilidad a entecavir tenga repercusión clínica (166).

En pacientes con virus de la hepatitis B farmacorresistente (VHB), una combinación de tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y entecavir (ETV), que actualmente se considera la terapia de combinación más potente contra el VHB, sería potencialmente segura para prevenir la aparición de mutaciones de resistencia al VHB. Sin embargo, faltan datos sobre tolerancia a largo plazo y el costo puede ser un problema para las terapias combinadas. Varios ensayos controlados aleatorios, bien diseñados y recientes, han demostrado que la monoterapia con TDF proporciona una eficacia antiviral similar en comparación con la combinación de TDF y ETV. Además, no surgieron mutaciones

adicionales de resistencia al VHB durante la monoterapia con TDF durante 96 semanas de administrado (167,169).

### **Efectos adversos**

Las reacciones adversas más frecuentes, de cualquier gravedad y consideradas como posiblemente relacionadas con entecavir, han sido cefalea (9%), fatiga (6%), mareos (4%) y náuseas (3%). También han sido notificadas exacerbaciones de la hepatitis durante y después de la interrupción del tratamiento con entecavir (164,165).

### **Embarazo**

No hay datos suficientes relativos al uso de entecavir en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis elevadas. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No debe utilizarse durante el embarazo si no es claramente necesario. Puesto que se desconocen los riesgos potenciales para el desarrollo del feto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos.

No hay datos acerca del efecto de entecavir sobre la transmisión del VHB de la madre al recién nacido. Por lo tanto, debe recurrirse a las medidas apropiadas para impedir la infección del neonato con el VHB.

### **Lactancia**

Se desconoce si entecavir se excreta en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales muestran que entecavir se excreta en la leche. No puede excluirse un riesgo en los lactantes. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con entecavir.

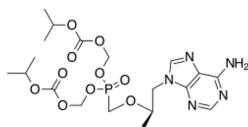
## TENOFOVIR

Tenofovir es un diéster de nucleótido acíclico análogo del monofosfato de adenosina, que se administra por vía oral como profármaco tenofovir disoproxil fumarato (TDF) o tenofovir alafenamida (TAF). Una vez ingresado al medio intracelular, el componente farmacológicamente activo es tenofovir-difosfato. Tanto en la formulación TDF, como TAF, el medicamento se prescribe en combinación con otros antivirales, para el tratamiento de la infección por VIH y para la terapia de la hepatitis B (145) así como para la profilaxis pre-exposición (PrEP) en el caso del VIH (146, 147).

### Origen y química

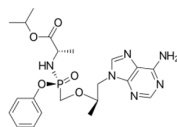
Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) es la sal fumarato del profármaco tenofovir disoproxil. El tenofovir disoproxil se absorbe y se convierte en su forma activa, tenofovir, un análogo de nucleósido monofosfato (nucleótido). Luego, el tenofovir se convierte en el metabolito activo, difosfato de tenofovir, un terminador de cadena, mediante enzimas expresadas constitutivamente en la célula.

Representación gráfica de las estructuras moleculares



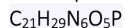
Tenofovir disoproxilo (TDF)

Fórmula química:



Tenofovir alafenamida (TAF)

Fórmula química:



## **Farmacodinamia**

Tanto el tenofovir disoproxil fumarato (TDF), como el tenofovir alafenamida (TAF) son altamente efectivos para el tratamiento del HIV como el de la hepatitis B crónica. Si bien en ambos casos, se trata de antivirales seguros en cuanto a la eficacia como a los efectos adversos, existen algunas diferencias importantes a tener en cuenta. El TDF, fue desarrollado en el año 2001, en tanto que el TFA, es una versión mejorada que fue aprobada en 2016 (145). El TAF es un profármaco que se absorbe más rápidamente que el TDF y produce niveles más altos del fármaco activo, conocido como difosfato de tenofovir, en las células. Esto significa que se puede administrar en dosis más pequeñas, lo que reduciría los niveles de fármaco en la sangre así como la exposición de los riñones, los huesos y otros órganos (148).

## **Mecanismo de acción**

Contra el virus de la hepatitis B (VHB): Tenofovir es un análogo de nucleótidos, lo que sugiere que puede inhibir la replicación viral al competir con los nucleótidos naturales por unirse al sitio activo de la polimerasa del VHB. Actuando también por el mismo mecanismo que para el HIV (149).

Contra el virus del HIV: Tenofovir, se fosforila a tenofovir difosfato. El difosfato de tenofovir inhibe la actividad de la transcriptasa inversa del VIH-1 al competir con el sustrato natural, 5'-trifosfato de desoxiadenosina, y al terminar la cadena de ADN.

Ambos, TDF y TAF, tienen el mismo mecanismo de acción. Sin embargo, el TAF es un profármaco que se absorbe más rápidamente que el TDF y produce niveles más altos del fármaco activo, conocido como difosfato de tenofovir, en las células (149).

El mecanismo de acción de TAF no deja de ser el mismo que el de tenofovir disoproxil fumarato, ya que la parte de la molécula activa es la misma. No obstante, TAF presenta una especial afinidad por los linfocitos que hace que sus concentraciones intracelulares lleguen a

ser cinco veces las observadas en sangre y permite dosis mucho más reducidas sin reducir su eficacia contra el virus, y además, con un menor impacto a nivel renal y óseo (162).

## **Farmacocinética**

Tenofovir disoproxil (TDF) es un profármaco que se absorbe rápidamente en el intestino y se escinde para liberar tenofovir (150). Dentro de las células, el tenofovir se fosforila a tenofovir difosfato (que es análogo a un trifosfato, ya que el tenofovir mismo ya tiene un residuo de fosfonato), el compuesto activo que inhibe la transcriptasa inversa a través de la terminación de la cadena (151).

Tenofovir (TDF) exhibe vidas medias en suero (17 horas) e intracelulares ( $> 60$  horas) más prolongadas que las de los análogos de nucleósidos, lo que permite un programa de administración flexible una vez al día. La farmacocinética de tenofovir es proporcional a la dosis y similar en voluntarios sanos e individuos infectados por el VIH (152). La acumulación de tenofovir en plasma está relacionada con la presencia de efectos nefrotóxicos. TDF, presenta un volumen de distribución de  $0,813 \text{ L/kg}$ , se une mínimamente a las proteínas plasmáticas y solo alrededor del 7,2% de la dosis administrada se encuentra en ese estado (152). En pacientes en ayunas, el tenofovir se absorbe poco (biodisponibilidad del 25%), con niveles séricos máximos que ocurren en aproximadamente 1 hora. Una comida rica en grasas retrasa el pico en 1 hora, pero aumenta la biodisponibilidad al 40%. El tenofovir se excreta principalmente a través de los riñones, tanto por filtración glomerular como por secreción tubular (151).

Tenofovir alafenamida (TAF) es muy estable en plasma. Después de la administración oral, tenofovir alafenamida se absorbe rápidamente en el intestino. Cuando se administra una dosis única, se observa una concentración máxima de  $16 \text{ ng/ml}$  del compuesto original, correspondiente a aproximadamente el 73% de la dosis, después de 2 horas con un AUC de  $270 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ . Una vez dentro del cuerpo, tenofovir alafenamida ingresa a los hepatocitos por difusión pasiva



regulada por los transportadores de aniones orgánicos 1B1 y 1B3 para su activación (156). Se ha informado que tenofovir alafenamida se une a proteínas plasmáticas y los estudios *ex vivo* han registrado que aproximadamente el 80% de la dosis administrada de este fármaco se presenta en estado unido (157). En los ensayos clínicos, el volumen de distribución de tenofovir alafenamida notificado fue superior a 100 L/k (158).

### **Acción farmacológica**

El tenofovir disoproxil (TDF) se utiliza, en combinación con otros fármacos antiretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus VIH en adultos y en niños de más de 2 años de edad. También se utiliza en el tratamiento de la hepatitis B (154).

Tenofovir alafenamida (TAF) inhibe la replicación del VHB mediante su incorporación al ADN viral por la transcriptasa inversa del VHB, lo que produce la terminación de la cadena de ADN. Tenofovir tiene una actividad que es específica para el virus de la hepatitis B y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2) (155).

### **Indicación y posología**

Tenofovir disoproxil:

Tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos y adolescentes de > 12 años:

Los siguientes puntos deben ser considerados al iniciar el tratamiento con tenofovir en la infección por el VHB:

La indicación en adultos se basa en los datos de seguridad y eficacia del tratamiento de sujetos no pre-tratados y sujetos que hayan experimentado en un tratamiento previo resistencia documentada a la lamivudina. Los sujetos eran adultos con hepatitis B crónica HBeAg-positiva y HBeAg-negativa con enfermedad hepática compensada

El tenofovir ha sido evaluado en un número limitado de pacientes con hepatitis B crónica y enfermedad hepática descompensada

Administración oral:

Adultos y adolescentes de > 12 años: la dosis recomendada de tenofovir es de 300 mg una vez al día, independientemente de las comidas (154).

Tenofovir alafenamida (TAF) esta indicado para Tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos y adolescentes ( $\geq 12$  años con un peso corporal  $\geq 35$  kg). Se administra por vía oral y se debe tomar con alimentos a la dosis de 25 mg/día.

Duración tratamiento en pacientes AgHBe + sin cirrosis, mínimo 6-12 meses tras confirmar seroconversión de Hbe (pérdida del AgHBe y ADN del VHB con detección de anti-Hbe), seroconversión de HBs o pérdida de eficacia; en pacientes AgHBe - sin cirrosis, mínimo hasta seroconversión de HBs o pérdida de eficacia, reevaluación periódica de continuación si se prolonga más de 2 años (155).

En la Argentina, están disponibles tanto Tenofovir Diixoprol Fumarato, (TDF) como Tenofovir Alafenamida (TAF) como monodrogas o en combinación con Emtricitabina o Lamivudina.

## **Resistencia**

Tenofovir tiene un perfil de resistencias favorable, ya que es activo frente a virus resistentes a la mayoría los de antirretrovirales. La baja incidencia de resistencias genotípicas y fenotípicas del fármaco confirma su actividad antirretroviral duradera a las 24 y 48 semanas de tratamiento, en pacientes ampliamente pretratados con progresión virológica o inmunológica. El beneficio se ha observado independientemente del, sexo, edad, carga viral basal o recuento de células CD4.

## **Efectos adversos**

El tenofovir disoproxil (TDF) generalmente se tolera bien con tasas bajas de interrupción entre la población con VIH y hepatitis B crónica.

ca. No existen contraindicaciones para el uso de este medicamento. Los efectos secundarios notificados con más frecuencia debido al uso de tenofovir disoproxil fueron mareos, náuseas y diarrea. Otros efectos adversos incluyen depresión, trastornos del sueño, dolor de cabeza, picazón, sarpullido y fiebre. El recuadro de advertencia de EE. UU. Advierte la posible aparición de acidosis láctica o daño hepático debido al uso de tenofovir disoproxil. El uso prolongado de tenofovir disoproxilo se asocia con nefrotoxicidad y pérdida ósea. La presentación de nefrotoxicidad puede aparecer como síndrome de Fanconi, lesión renal aguda o disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG). La interrupción de tenofovir disoproxilo puede potencialmente conducir a la reversión de la insuficiencia renal. La nefrotoxicidad puede deberse a la acumulación de tenofovir disoproxilo en los túbulos proximales que conduce a concentraciones séricas elevadas.

El tenofovir alafenamida (TAF) se tolera con tasas bajas de interrupción del tratamiento, tanto en pacientes con VIH como con hepatitis B crónica. En los ensayos clínicos, los efectos secundarios más comunes notificados con tenofovir alafenamida fueron dolor de cabeza, náuseas y fatiga.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas): diarrea, vómitos, mareos, dolor de estómago, artralgia, erupción en la piel, flatulencia, sensación de cansancio.

Efectos adversos poco frecuentes: (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas) hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta (angioedema); Habones (urticaria).

## **Embarazo**

Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos) que indican que no se producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal asociadas con tenofovir disoproxilo. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. En casos necesarios, se puede considerar el uso de tenofovir disoproxilo durante el embarazo. Se ha demostrado

que la exposición a tenofovir disoproxilo en el tercer trimestre del embarazo reduce el riesgo de transmisión del VHB de madre a hijo si se administra tenofovir disoproxilo a las madres, además de inmunoglobulinas contra la hepatitis B y la vacuna contra la hepatitis B a los lactantes.

### **Lactancia**

Se ha observado que el tenofovir se excreta en la leche materna. No hay datos suficientes sobre los efectos del tenofovir en recién nacidos/niños. Por tanto, no debe utilizarse durante la lactancia.

Como regla general, se recomienda que las mujeres que presentan infección por VIH y VHB no alimenten a sus hijos con la leche materna, para evitar la transmisión del VIH y el VHB al lactante.

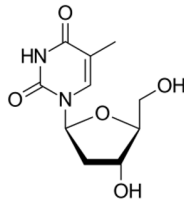
## **TELBIVUDINA**

La telbivudina se emplea para el tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada y signos de replicación viral, niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT) persistentemente elevados y signos histológicos de inflamación activa y/o fibrosis. La telbivudina no está disponible en Argentina.

### **Origen y química**

La telbivudina es un análogo sintético de  $\beta$ -L-nucleósido de timidina relacionado estructuralmente a la lamivudina; es el isómero L de timidina. La telbivudina altera la replicación del ADN del virus de la hepatitis B (VHB) al provocar la terminación de la cadena (129).

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:  
 $C_{10}H_{14}N_2O_5$

### Farmacodinamia

La telbivudina pertenece al grupo farmacoterapéutico de los antivirales de uso sistémico, nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa. Se trata de una droga con actividad antiviral específica frente al virus de la hepatitis B y los hepadnavirus relacionados, indicada para el tratamiento de la hepatitis B crónica.

### Mecanismo de acción

La telbivudina es un análogo nucleósido sintético de la timidina, con actividad contra la ADN polimerasa del virus de la hepatitis B (VHB). Tras ser fosforilada eficientemente por kinasas celulares se convierte en el trifosfato activo, cuya semivida intracelular es de 14 horas. La telbivudina-5'-trifosfato inhibe la ADN polimerasa (transcriptasa inversa) del VHB al competir con el sustrato natural, timidina 5'-trifosfato. La incorporación de la telbivudina-5'-trifosfato en el ADN vírico causa la finalización de la cadena de ADN, dando como resultado la inhibición de la replicación del VHB (130).

## **Farmacocinética**

Después de la administración oral de telbivudina a la dosis de 600 mg una vez al día en sujetos sanos, la concentración plasmática máxima en estado estacionario ( $C_{m\acute{a}x}$ ) es de  $3,69 \pm 1,25$  microgramos por ml (media  $\pm$  DE) que se produce entre 1 y 4 horas (mediana 2 horas). , El AUC es de  $26,1 \pm 7,2$  microgramos por hora por ml (media  $\pm$  DE) y las concentraciones plasmáticas mínimas son de aproximadamente 0,2-0,3 microgramos por ml. El estado de equilibrio se alcanza después de aproximadamente 5 a 7 días de administración una vez al día con una acumulación de aproximadamente 1,5 veces, lo que sugiere una vida media efectiva de aproximadamente 15 horas.

La unión *in vitro* de telbivudina a las proteínas plasmáticas humanas es baja (3,3%). La biodisponibilidad es del 52%. Después de la administración oral, el volumen aparente de distribución estimado es superior al agua corporal total, lo que sugiere que la telbivudina se distribuye ampliamente en los tejidos ( $750 \pm 365$  L/kg). La telbivudina se repartió por igual entre el plasma y las células sanguíneas (131, 132).

## **Acción farmacológica**

Telbivudina es un antiviral selectivo para el virus de la hepatitis B (VHB) inhibiendo la síntesis de ADN viral. Este medicamento se indica para el tratamiento de la infección crónica por VHB en adultos que tienen replicación viral activa y elevaciones de las transaminasas hepáticas o signos de enfermedad hepática activa en el examen histológico (133).

## **Indicación y posología**

Hepatitis B crónica en adultos con enfermedad hepática compensada y signos de replicación viral, niveles séricos de alanina aminotransferasa persistentemente elevados y signos histológicos de inflamación activa y/o fibrosis.

Oral: adultos: 600 mg 1 vez/día.

- Se evaluarán los niveles de ADN del VHB tras 24 semanas de tratamiento para asegurar la supresión viral completa (ADN del VHB < 300 copias/ml). En pacientes con ADN del VHB detectable, considerar modificar el tratamiento.

Interrupción del tratamiento:

- Sujetos HBeAg + sin cirrosis: durante un período mínimo de 6-12 meses después de confirmar seroconversión de HBeAg (pérdida de HBeAg y ADN del VHB con detección de anti-HBe) o hasta seroconversión de HBsAg o evidencia de pérdida de eficacia. Tras interrupción, controlar ALT sérico y ADN del VHB para detectar recidivas.

- Sujetos HBeAg - sin cirrosis: durante un período mínimo de hasta seroconversión de HBsAg o evidencia de falta de eficacia. Reevaluar regularmente continuación si el tratamiento es menor a 2 años.

I.R. Clcr 30-49 ml/min: 400 mg 1 vez/día (alternativa 600 mg 1 vez/48 h); Clcr < 30 (sin diálisis): 200 mg 1 vez/día (alternativa 600 mg 1 vez/72 h); enf. renal terminal: 120 mg 1 vez/día (alternativa 600 mg 1 vez/96 h) tras hemodiálisis.

Puede administrarse con o sin alimentos. El comprimido no se debe masticar, dividir ni triturar.

## Resistencia

La telbivudina sigue siendo un fármaco que busca su precisa indicación en el tratamiento de la hepatitis B. Si bien tiene una potente capacidad de supresión viral, las altas tasas de resistencia le impiden ser el medicamento de elección. Su mutación característica, rtM204I, confiere resistencia cruzada total a lamivudina y resistencia cruzada parcial a entecavir. También se predice resistencia cruzada a emtricitabina.

Telbivudina tendrían una acción definida como terapia complementaria para los análogos de nucleótidos (adefovir o tenofovir) cuando se observa una respuesta virológica parcial o subóptima en la semana 48 o cuando se desarrolla resistencia a uno de estos agentes. Otras posibilidades de uso que deben investigarse incluyen la profi-

laxis antes de la quimioterapia en portadores de hepatitis B o como profilaxis en receptores de trasplante de hígado de hígados positivos para anticuerpos del núcleo de la hepatitis B. En ambos escenarios, la telbivudina ofrece una opción con menos posibilidades de resistencia que la lamivudina que actualmente se emplea, si bien el costo del tratamiento con telbivudina es mayor (129).

### **Efectos adversos (134)**

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Raras: acidosis láctica

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareos, cefalea,

Poco frecuentes: neuropatía periférica, disgeusia, hipoestesia, parestesia, ciática

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: tos

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, aumento de lipasa sanguínea, náuseas, dolor abdominal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Miopatía/miositis, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor de espalda, espasmo, muscular, dolor en el cuello, dolor en el costado

Raras: rabdomiolisis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración



Frecuentes: fatiga

Poco frecuentes: malestar

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de la creatinfosfoquinasa sanguínea, aumento de la alanina aminotransferasa sanguínea, aumento de la amilasa sanguínea

Poco frecuentes: Aumento de la aspartato aminotransferasa

## **Embarazo**

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Los estudios en ratas y conejos gestantes demostraron que telbivudina atraviesa la placenta. Los estudios en conejos gestantes mostraron parto prematuro y/o aborto secundario a toxicidad materna.

Los datos clínicos limitados (menos de 300 resultados de embarazo) tras la exposición a telbivudina durante el primer trimestre del embarazo no indican toxicidad malformativa y un elevado número de datos (más de 1.000 resultados de embarazo) tras la exposición durante el segundo y tercer trimestre no indican toxicidad fetal/neonatal.

La telbivudina se deberá únicamente utilizar durante el embarazo si el beneficio para la madre supera el riesgo potencial para el feto.

Las publicaciones muestran que la exposición a la telbivudina en el segundo y/o tercer trimestre del embarazo reduce el riesgo de transmisión del VHB de la madre al hijo si la telbivudina se administra junto a la inmunoglobulina de la Hepatitis B y la vacuna de la Hepatitis B.

## **Lactancia**

La telbivudina se excreta en la leche de las ratas. Se desconoce si la telbivudina se excreta en la leche humana. Las mujeres no deberán amamantar durante el tratamiento con Telbivudina.

## Resumen de antivirales para el tratamiento de la Hepatitis B

Mecanismos de acción, vía de administración, aprobación de ANMAT

	Inhibición de la:	Vía de administración	Aprobación ANMAT
LAMIVUDINA	transcriptasa inversa	ORAL	SI
ADEFOVIR	polimerasa de VHB	ORAL	SI
EMTRICITABINA	transcriptasa inversa de VHB y VIH	ORAL	SI
TENOFOVIR	Polimerasa de VHB	ORAL	SI
ENTECAVIR	Polimerasa de VHB	ORAL	SI
TELBIVUDINA	transcriptasa inversa	ORAL	NO

### Variables Farmacocinéticas

	VD	Biodisponibilidad	Unión a proteínas	Vida Media	Excreción
LAMIVUDINA	1,3 a 1,5 L/k	80 a 85%	<36%	5 a 7 h	renal
ADEFOVIR	0.4 L/k	≤59%	≤4%	7.22 h	renal
EMTRICITABINA	1.4+/-1.3 L/k	93%	<4%	10h	renal
TENOFOVIR DISOPROXIL	0.8 L/k	25 a 40%	7.2%	17-32h	renal
TENOFOVIR ALAFENAMIDA	6.8 L/K	nd	80%	0.51h	renal
ENTECAVIR	1 a 1.6 L/k	≤70%	13%	128 a 149h	renal
TELBIVUDINA	750+/- 365 L/k	g52%	3.3%	40 a 49 h	renal

VD= Volumen de distribución; BD= Biodisponibilidad; L= litros;  
k= kilogramo; h= hora

# TERAPEUTICA ANTIVIRAL CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

---

## RIBAVIRINA

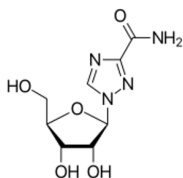
Ribavirina es un antiviral empleado en el tratamiento de la infección crónica con el VHC, agente etiológico de la hepatitis C (169). Este medicamento se debe administrar en terapia combinada con los interferones PEG-IFN- $\alpha$  o Albinterferón  $\alpha$ -2b o eventualmente con otros antivirales. Ribavirina es un antiviral de amplio espectro, contra virus de ARN y ADN. Se la conoce también como tribavirina y se emplea en el tratamiento de enfermedades virales como el virus respiratorio sincicial (RSV) y algunas fiebres hemorrágicas, como la fiebre hemorrágica Argentina (170), la fiebre de Lassa (171), la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y la infección por hantavirus. No se observó actividad terapéutica para las infecciones por Ébola o Marburg. La ribavirina esta disponible en cápsulas de 200 mg. en la Argentina.

### Origen y química

La ribavirina pertenece al grupo de los nucleósido de guanosina sintéticos. Se trata de un análogo de nucleósido 1- $\beta$ -D-ribofuranosil-1,2,4-tria-

zol-3-carboxamida, con un efecto antivírico directo de amplio espectro. Este fármaco fue descubierto hace más de 40 años y es eficaz tanto *in vitro* como *in vivo* contra varios virus de ARN o ADN (172).

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:  
 $C_8H_{12}N_4O_5$

## Farmacodinamia

La ribavirina está indicada en el tratamiento de la hepatitis crónica tipo C combinado con interferón alfa en pacientes no tratados previamente, que no tengan descompensación hepática y que presenten fibrosis o elevada actividad inflamatoria, o para aquellos pacientes que sufren recaídas después de una respuesta previa al tratamiento con interferón alfa. La ribavirina ha demostrado ser invaluable como fármaco antivírico de amplio espectro contra muchas infecciones, incluida la hepatitis C. Si bien tiene poco poder antiviral contra el VHC por sí mismo, su combinación con IFN-alfa incrementa significativamente la eficacia antiviral, más allá que el mecanismo responsable del aumento de la eficacia durante la administración concomitante con IFN no está bien establecido. Su efecto inmunomodulador no puede explicar su actividad antiviral en cultivos celulares y es muy importante tener presente que no se observan efectos directos sobre los niveles de ARN del VHC en pacientes que reciben ribavirina en monoterapia (173).

La acción del fármaco implica la inhibición de la síntesis de ARN y ADN, la inhibición de la ARN polimerasa y la interferencia con la terminación de la cubierta polipeptídica viral.

### **Mecanismo de acción**

La ribavirina es un análogo de guanosina (ribonucleico) que se utiliza para detener la síntesis de ARN viral y la protección del ARNm viral, por lo que es un inhibidor de nucleósidos. La ribavirina es un profármaco, que cuando se metaboliza se asemeja a los nucleótidos de ARN de purina. De esta forma, interfiere con el metabolismo del ARN necesario para la replicación viral. Sin embargo, el mecanismo de acción aun no esta completamente dilucidado. Hasta el presente solo hay diversas alternativas propuestas para explicar el mecanismo (175).

### **Farmacocinética**

La ribavirina se absorbe bien después de la administración oral. Sin embargo, la eliminación presistémica del fármaco limita la biodisponibilidad absoluta del 33 al 65%. El volumen de distribución aparente medio (Vd) varía de 800 a 2000 litros, lo que indica una distribución tisular extensa. No existe una unión significativa de ribavirina a las proteínas plasmáticas. La ribavirina sufre una fosforilación reversible y también una degradación por deribosilación e hidrólisis de amidas. Las concentraciones máximas se alcanzan aproximadamente 2,5 horas después de la dosificación, con un rango de concentración entre 1,7 y 5,3  $\mu\text{M}$  tras la administración oral de 1000 mg / día. El aclaramiento renal estimado es aproximadamente del 40% y la secreción tubular renal parece desempeñar un papel importante (172).

### **Acción farmacológica**

La ribavirina es un antiviral que inhibe la guanilación del ARN mensajero viral; adicionalmente, inhibe la actividad de la ARN y ADN

polimerasas en los respectivos virus, así como la retrotranscriptasa del HIV.

Existen múltiples mecanismos de acción reportados para la ribavirina, cada uno con alguna evidencia experimental; sin embargo, el principal mecanismo antiviral responsable de la actividad de la ribavirina aún no se conoce. Muchos factores contribuyen a este desconocimiento e incluyen el hecho de que la ribavirina tiene actividad antiviral contra numerosos virus, incluidos aquellos con genomas de ARN y ADN. Es poco probable que un solo mecanismo pueda ser responsable de estas acciones. Además, el uso de ribavirina en la terapia contra el VCH depende de la administración conjunta con interferón. Dado que los pacientes no se curan del VHC con ribavirina en monoterapia.

### **Indicación y posología (176)**

VHC, genotipos 1 y 4:

Tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C en combinación con peg-interferón alfa-2a. Adultos: Administración oral: en combinación con 180 mg de peg-interferón s.c. una vez a la semana, 1.000 -1.200 mg/día administrados en dos dosis durante 48 semanas.

Virus C de la hepatitis genotipos 2 y 3:

Administración oral: en combinación con 180 mg de peg-interferón s.c. una vez a la semana, 800 mg/día administrados en dos dosis durante 48 semanas

Pacientes pediátricos:

Administración oral: en combinación con 180 mg/1.73 m<sup>2</sup> s.c. una vez a la semana, las dosis de ribavirina dependen del peso:

23 a 33 kg: 400 mg/día en dos administraciones (200 mg por la mañana, 200 mg por la tarde)

34 a 46 kg: 600 mg/día en dos administraciones (200 mg por la mañana, 400 mg por la tarde)

47 a 59 kg; 800 mg/día en dos administraciones (400 mg por la mañana, 400 mg por la tarde)

60- 74 kg: 1000 mg/día en dos administraciones (400 mg por la mañana, 600 mg por la tarde)

> 74 kg: 1200 mg/día en dos administraciones (600 mg por la mañana, 600 mg por la tarde)

## **Resistencia**

En la actualidad, hay disponibles fármacos altamente eficaces para el tratamiento de la hepatitis C y con pocos efectos adversos. Sin embargo, circunstancialmente, se presenta el problema de tener que tratar nuevamente a los pacientes debido al fracaso de la terapia empleada. Los factores que influyen en el fracaso son muy diversos. En cuanto a resistencia, no se ha corroborado la aparición de resistencia viral, aunque es posible que surjan células que no lo fosforilen hasta las formas activas en aislados clínicos (180).

La ribavirina en la actualidad se administra en conjunto con el Peginterferón, junto a uno de los Antivirales de Acción Directa (AAD) que serán tratados a continuación, constituyéndose así en el tratamiento de elección, ya que logra la curación de la enfermedad (178).

## **Efectos adversos**

El efecto adverso más importante es la anemia por hemólisis inducida por ribavirina. Esto puede ir acompañado de hiperuricemia e hiperbilirrubinemia.

No obstante, también se han reportado efectos secundarios graves o potencialmente mortales inducidos o agravados por la ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a que incluyen depresión, suicidio, recaída del abuso y/o sobredosis de drogas e infecciones bacterianas en menos del 1% de los pacientes y descompensación hepática en 2% de los pacientes coinfectados con hepatitis C crónica (VCH) y VIH.

El efecto secundario grave más común en pacientes monoinfectados con VCH (3%) y coinfectados con VCH-VIH (5%) que recibieron peginterferón alfa-2a solo o en combinación con comprimidos de ribavirina fue la infección bacteriana (Ej., sepsis, osteomielitis, endocarditis, pielonefritis, neumonía).

Los efectos secundarios comunes informados en pacientes coinfectados con VCH-VIH que recibieron ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a incluyen neutropenia, anemia, trombocitopenia, disminución de peso y alteración del estado de ánimo (177).

### **Embarazo**

El uso de ribavirina está contraindicado durante el embarazo. En estudios preclínicos, ha demostrado ser teratogénico y genotóxico.

### **Lactancia**

Dado el riesgo de reacciones adversas en los lactantes, se deberá interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

## **SOFOSBUVIR**

Sofosbuvir es un antiviral de acción directa, cuyo uso solo se recomienda en combinación con ribavirina, peginterferón-alfa, simeprevir, ledipasvir, daclatasvir o velpatasvir (180).

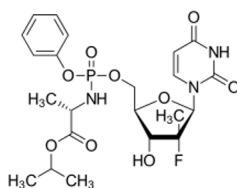
### **Origen y química**

Previo al desarrollo de sofosbuvir, se estudiaron varios nucleótidos análogos para el tratamiento del VHC, pero lamentablemente todos era de baja potencia. Esta baja potencia se debe en parte a que la adición enzimática del primero de los tres grupos fosfato del trifosfato se produce lentamente. El diseño de sofosbuvir, esta basado en el enfoque “ProTide”, tecnología que permite diseñar pro-drogas



mediante biología molecular, evitando el lento paso en la construcción del primer grupo fosfato en la estructura del fármaco durante la síntesis. Grupos adicionales se unen al fósforo para enmascarar temporalmente las dos cargas negativas del grupo fosfato, lo que facilita la entrada del fármaco en la célula infectada. Este abordaje molecular, se desarrollo en la Facultad de Farmacia y Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de Cardiff a principios de la década de 1990. Y es un elemento fundamental en el desarrollo de los medicamentos antivirales sofosbuvir, tenofovir alafenamida y remdesivir (186).

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:



## Farmacodinamia

Sofosbuvir, esta incluido entre los antivirales de acción directa (AAD) indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica (VHC) en adulto en combinación con otros medicamentos antivirales e interferón.

## Mecanismo de acción

Sofosbuvir es un inhibidor de análogos de nucleótidos, que inhibe específicamente la ARN polimerasa dependiente de ARN NS5B (proteína no estructural 5B) del VHC. Tras el metabolismo intracelular para formar el trifosfato análogo de uridina farmacológicamente activo (GS-461203), sofosbuvir se incorpora al ARN del VHC por la polimerasa NS5B y actúa como un terminador de cadena de la síntesis del ácido nucleico viral, (180). Más específicamente, sofosbuvir previene

la replicación viral del VHC uniéndose a los dos iones  $Mg^{2+}$  presentes en el sitio activo GDD de la polimerasa NS5B del VHC y evitando la replicación adicional del material genético del VHC (181).

## **Farmacocinética**

Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que se metaboliza ampliamente en el organismo. El metabolito activo se forma en los hepatocitos y no se observa en el plasma. El principal metabolito (>90 %), GS-331007, es inactivo. Se forma a través de vías secuenciales y paralelas a la formación del metabolito activo. Tras la administración oral, sofosbuvir se absorbe rápidamente y la concentración plasmática máxima se observa unas 0,5-2 horas después de la administración, independientemente de la dosis. Aproximadamente el 61-65% del sofosbuvir se une a las proteínas plasmáticas humanas, y la unión es independiente de la concentración del fármaco en el intervalo de 1 microgramo/ml a 20 microgramos/ml. La unión del GS-331007 a las proteínas es mínima en el plasma humano (182, 183). La vida media es de 27 horas en tanto que la excreción se produce en un 80% por orina y en un 14% en las heces.

## **Indicación y posología**

El sofosbuvir, es un medicamento que se utiliza para el tratamiento de la hepatitis C crónica, en combinación con otros fármacos. No se recomienda como monoterapia. En Argentina si bien esta formulado como única droga en comprimidos de 400 mg también se lo encuentra combinado con levispasvir, velpatasvir y voxilaprevir.

Administración oral: la dosis recomendada en adultos, es de 400 mg, administrado por vía oral una vez al día, acompañado de alimentos.

Las combinaciones de fármacos, dosis y duraciones de los tratamientos dependen de los genotipos del virus de la hepatitis C y de la situación del paciente.

Para el tratamiento de los genotipos 1, 3, 4, 5 ó 6 se puede administrar sofosbuvir + ribavirina + peg-interferon durante 12 semanas, o bien sofosbuvir + ribavirina durante 24 semanas.

El genotipo 2 se trata con sofosbuvir + ribavirina durante 24 semanas.

En los pacientes con VHC en espera de trasplante de hígado, se puede administrar sofosbuvir + ribavirina hasta que se efectúa el trasplante (184).

El sofosbuvir, a la dosis de 400 mg, puede administrarse en combinación con velpatasvir a la dosis de 100 mg, ledipasvir a la dosis de 90 mg o voxilaprevir a la dosis de 100 mg (184).

Todas estas opciones terapéuticas de antivirales están disponibles en la Argentina.

## **Resistencia**

El sofosbuvir y otros antivirales de acción directa son opciones muy potentes para el tratamiento de la hepatitis C, ya que presentan una alta barrera para el desarrollo de resistencia (185). Ésta es una ventaja importante con respecto a los medicamentos contra el VHC que se dirigen a otras enzimas virales como la proteasa, para lo cual el rápido desarrollo de resistencias ha demostrado ser una causa importante de fracaso terapéutico.

## **Efectos adversos**

Anemia; disminución del apetito; insomnio, depresión; cefalea, alteraciones de la atención; disnea, tos, disnea de esfuerzo; náuseas, estreñimiento; aumento de bilirrubina en sangre; alopecia, sequedad cutánea, prurito; artralgias, mialgias, dolor de espalda, espasmos musculares; fatiga, irritabilidad, pirexia, astenia. Además sólo con ribavirina: nasofaringitis; disminución de la hemoglobina; molestias abdominales, dispepsia.

Además con peginterferón alfa y ribavirina se puede presentar neutropenia, disminución del recuento de linfocitos y plaquetas; pérdida de peso; ansiedad, agitación; mareo, migraña, deterioro de la memoria; visión borrosa; diarrea, vómitos, sequedad de boca, reflujo gastroesofágico; erupción; dolor, escalofríos, síndrome pseudogripal, dolor torácico.

## **Embarazo**

El sofosbuvir se clasifica dentro de la categoría de riesgo X . Esto significa que el riesgo de la utilización del medicamento en la mujer embarazada sobrepasa claramente cualquier posible beneficio del medicamento. El medicamento está contraindicado en la mujer que está o que puede quedar embarazada.

Se deben tomar extremas precauciones para evitar el embarazo tanto por parte de las mujeres como por sus parejas durante los tratamientos con sofosbuvir en combinación con otros antivirales, en particular con la ribavirina. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas y sus parejas no deben recibir ribavirina a menos que se utilicen dos formas efectivas de anticoncepción durante todo el tratamiento y al menos durante 6 meses después de concluido el mismo.

## **Lactancia**

No se sabe si el sofosbuvir y sus metabolitos están presentes en la leche materna humana. El metabolito predominante en circulación GS-331007 ha sido el componente principal observado en la leche de ratas lactantes, que no ha mostrado ningún efecto sobre las crías. Sin embargo, como el sofosbuvir se administra siempre con ribavirina o peg-interferon a, se debe decidir si interrumpir la lactancia o suspender el tratamiento con regímenes que contienen estos fármacos, teniendo en cuenta la importancia de la terapia para la madre.

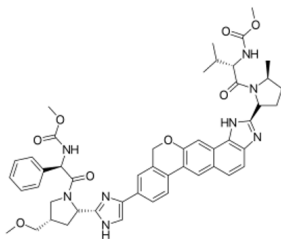
## VELPATASVIR

El velpatasvir, es un medicamento antivírico de acción directa (DAA) que se usa como parte de una terapia combinada para tratar la hepatitis C crónica (VHC), con genotipos 1-6 y para el tratamiento de pacientes co-infectados con VIH. Dependiendo del nivel de cirrosis o compensación, el tratamiento combinado también puede incluir la terapia con ribavirina (189).

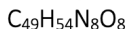
### Origen y química

Velpatasvir es un compuesto heteropentacíclico orgánico complejo que inhibe la proteína 5A no estructural del virus de la hepatitis C y que se emplea en combinación con sofosbuvir.

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:



### Farmacodinamia

Velpatasvir está indicado en combinación con sofosbuvir para el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC) crónica en adultos. Velpatasvir es un inhibidor del VHC que actúa sobre la proteína NS5A de dicho virus, que es esencial tanto para la replicación del ARN, como para el ensamblaje de los viriones del VHC. Los estudios *in vitro* de

selección de resistencias y resistencia cruzada indican que el efecto de velpatasvir sobre la NS5A es su modo de acción.

### **Mecanismo de acción**

El mecanismo de acción de Velpatasvir es probablemente similar al de otros inhibidores selectivos de NS5A que se unen al dominio I de NS5A que consta de los aminoácidos 33-202 (187). Los inhibidores de NS5A compiten con el ARN por unirse a este sitio. También se cree que los inhibidores de NS5A se unen al objetivo durante su acción en la replicación cuando el sitio de unión está expuesto (188). También se sabe que la inhibición de NS5A produce una redistribución de la proteína en gotitas de lípidos. El papel exacto de NS5A en la replicación del ARN aún no se comprende, aunque se sabe que es un componente importante.

### **Farmacocinética**

Velpatasvir alcanza los niveles plasmáticos sanguíneos más altos tres horas después de la ingesta oral junto con sofosbuvir. La unión a proteínas plasmáticas es superior al 99,5%. Es metabolizado lentamente por las enzimas hepáticas CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4. Si bien se han identificado metabolitos monohidroxilados y desmetilados en el plasma sanguíneo y las heces humanas, más del 98% de la sustancia circulante es el propio velpatasvir (190). El volumen de distribución es de 1.4 a 1.6 L/kg. La biodisponibilidad es de 25 al 305. En tanto que la vida media alcanza las 15 h. El 94% se excreta por las heces y solo el 0,4% por la orina (192).

### **Indicación y posología**

Velpatasvir está indicado para ser administrado con sofosbuvir para el tratamiento de la hepatitis crónica en adultos provocada por el VHC.

La dosis recomendada de velpatasvir es de un comprimido conteniendo 100mg en combinación con 400mg de sofosbuvir, admi-

nistrado por vía oral una vez al día, durante 12 semanas, que puede ser acompañado o no de alimentos. Se debe ingerir el comprimido entero. No se debe masticar ni triturar. Si se utiliza ribavirina en los pacientes infectados por el genotipo 3 con cirrosis compensada (antes o después del trasplante) la dosis recomendada de ribavirina es de 1.000/1.200 mg (1.000 mg para pacientes que pesen <75 kg y 1.200 mg para pacientes que pesen  $\geq 75$  kg).

La combinación de velpatasvir y sobosbuvir está disponible en la Argentina.

### **Resistencia**

En general, la tasa de fracaso virológico asociado con la terapia con sofosbuvir/ velpatasvir es del 1,1%. La mayoría de los pacientes con insuficiencia virológica tenían una resistencia única de clase NS5A.

Los hallazgos hasta el presente justifican un análisis adicional en un ensayo aleatorizado controlado con placebo para obtener pruebas más concluyentes de la tasa de éxito de este régimen terapéutico en presencia de resistencia de clase NS5A.

No obstante, los datos observados a partir de ensayos demuestran “la alta barrera a la resistencia del régimen sofosbuvir/velpatasvir, para el tratamiento del VHC crónico en todos los genotipos en la gran mayoría de pacientes (192).

### **Efectos adversos**

En los ensayos clínicos, la cefalea, la fatiga y la náuseas fueron los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento más frecuentes (incidencia  $\geq 10$  %) notificados en pacientes tratados con velpatasvir combinado con sofosbuvir, durante 12 semanas. Estos y otros acontecimientos adversos se notificaron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con placebo en comparación con los pacientes tratados con los comprimidos conteniendo velpatasvir.

## **Embarazo**

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de sofosbuvir en combinación con velpatasvir en mujeres embarazadas.

## **Lactancia**

Velpatasvir no se ha estudiado en madres lactantes que reciben tratamiento para la infección por hepatitis C. Por lo que debiera evitarse su empleo. No obstante, dado a que se une en más del 99% a las proteínas del plasma materno, es probable que las cantidades en la leche materna sean muy bajas. Sin embargo, se debe tener presente no amamantar cuando se usa velpatasvir con ribavirina.

## **VOXILAPREVIR**

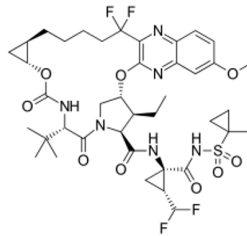
Voxilaprevir es un antiviral de acción directa (AAD) que se usa como parte de una terapia combinada con sofosbuvir y velpastavir, para el tratamiento de la hepatitis C crónica (de larga duración), una enfermedad hepática infecciosa causada por la infección por el virus de la hepatitis C (VHC). El VHC es un virus de ARN monocatenario que se clasifica en nueve genotipos distintos, siendo el genotipo 1 el más común y que afecta al 72% de todos los pacientes infectados con VHC 3 (198)

## **Origen y química**

Voxilaprevir es un inhibidor macrocíclico fluorado de la proteasa no estructural (NS) 3/4A del virus de la hepatitis C (VHC) con potente actividad antiviral *in vitro* contra los genotipos 1-6 del VHC (199).



Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:  
 $C_{40}H_{52}F_4N_6O_9S$

## Farmacodinamia

Voxilaprevir ha estado disponible desde julio de 2017 en una medicación de combinación de dosis fija con sofosbuvir y velpatasvir. Este producto comercial se denomina Vosevi y está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con infección crónica por VHC con infección de genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En particular, Vosevi está aprobado para su uso en pacientes con genotipos 1-6 que han sido tratados previamente con un inhibidor de NS5A, o pacientes con infección de genotipos 1a o 3 y han sido tratados previamente con un régimen contra el VHC que contiene sofosbuvir sin un inhibidor de NS5A. Antes de la aparición de Vosevi, no había opciones de retratamiento aprobadas, para aquellos pacientes que habían recibido previamente tratamiento con un régimen que contenía un inhibidor de NS5A y que habían controlado la infección de VHC (200).

## Mecanismo de acción

Voxilaprevir ejerce su acción antiviral uniéndose e inhibiendo reversiblemente la serina proteasa NS3 / 4A del virus de la hepatitis C (VHC). Después de la replicación viral del material genético del VHC y la traducción en un solo polipéptido, la proteína no estruc-

tural (NS3) y su cofactor activador, la proteína no estructural 4A (NS4A) son responsables de escindir el material genético en las siguientes proteínas estructurales y no estructurales necesarias para el ensamblaje en el virus maduro: NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B. Al inhibir la proteasa viral NS3 / 4A, voxilaprevir previene la replicación y la función viral (201).

### **Farmacocinética**

Cuando se administra voxilaprevir como el producto de combinación de dosis fija combinado con sofosbuvir y velpatasvir, voxilaprevir alcanza una concentración máxima (Cmax) de 192 ng / mL en un tiempo máximo (Tmax) de 4 horas después administración de la dosis. Voxilaprevir es metabolizado principalmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y en menor grado por CYP2C8 y CYP1A2. Voxilaprevir se une en más del 99% a las proteínas plasmáticas humanas. Voxilaprevir se elimina principalmente por excreción biliar. Siendo la vida media de aproximadamente 33 horas. El volumen de distribución así como la biodisponibilidad, aun no están determinados (202).

### **Acción farmacológica**

Voxilaprevir es parte fundamental de Vosevi, medicamento antiviral de acción directa que se usa para tratar la hepatitis C. Vosevi, es una combinación de tres medicamentos: sofosbuvir, inhibidor de la nucleótido polimerasa de la proteína no estructural 5B del virus y velpatasvir, que es un inhibidor de NS5A (proteína no estructural 5A del virus de la hepatitis C), en tanto voxilaprevir, es un inhibidor de la proteasa NS3/4 del VHC (203).

### **Indicación y posología**

La incorporación de voxilaprevir, un inhibidor de la proteasa NS3/4A, a la combinación a dosis fija de sofosbuvir, análogo de nucleótido in-

hibidor de la polimerasa NS5B y velpatasvir, un Inhibidor de NS5A en la formulación comercial denominada Vosevi, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con infección crónica por VHC sin cirrosis o con cirrosis compensada evaluada por el puntaje de Child-Pugh A (que determina la severidad de la cirrosis hepática), en la infección con los genotipos:

- 1, 2, 3, 4, 5 o 6 que fueran previamente tratados con inhibidores NS5A.

y

- 1a o 3 que fueran previamente tratados con sofosbuvir pero sin el agregado del inhibidor de NS5A.

La formulación de Vosevi resultó ser muy eficaz contra todos los genotipos del VHC y se puede utilizar en pacientes en los que ha fallado el tratamiento previo con otros antivirales de acción directa.

Vosevi se debe tomar una vez al día, durante 8 a 12 semanas. Cada comprimido contiene una combinación fija de 400 mg de sofosbuvir, 100 mg de velpatasvir y 100 mg de voxilaprevir. Vosevi debe ingerirse con los alimentos (203).

Dado que aun no se efectuó la evaluación de la seguridad y eficacia, en menores de 18 años no se recomienda el empleo.

## **Resistencia**

El tratamiento de sofosbuvir/velpastavir/voxilaprevir, ha mostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de todos los genotipos del VHC, independientemente del genotipo y del estatus cirrótico. Por tanto, se presenta como una alternativa terapéutica al resto de terapias disponibles presentando la posibilidad de considerar la utilización de pautas de 8 a 12 semanas de duración. No se dispone de datos de resistencia al tratamiento con Vosevi y por el contrario, su empleo a demostrado que aporta un beneficio terapéutico en pacientes en los que el uso de otros antivirales de acción directa, han fracasado.

## **Efectos adversos**

Los efectos secundarios más comunes de Vosevi son:

- dolor de cabeza
- fatiga (cansancio extremo)
- falta de energía y fuerza
- diarrea
- náuseas
- insomnio

En la mayoría de los casos, estos efectos secundarios son leves o moderados y se resuelven gradualmente.

## **Embarazo**

Si bien los estudios en animales, no han indicado daño fetal, la falta de información en mujeres embarazadas, no permite recomendar su empleo.

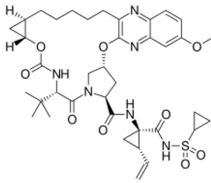
## **Lactancia**

Dado que se desconoce si el medicamento se elimina por leche materna, las personas que estén en tratamiento, no deben amamantar.

## **GRAZOPREVIR - ELVASVIR**

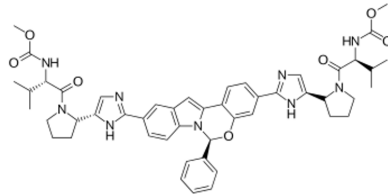
Grazoprevir es un inhibidor de la proteasa del VHC de segunda generación que actúa sobre los objetivos de la proteasa NS3/4 (194). Tiene buena actividad contra una variedad de variantes del genotipo del VHC, incluidas algunas que son resistentes a la mayoría de los medicamentos antivirales utilizados en la actualidad (195). Con el nombre comercial Zepatier, grazoprevir 100mg en combinación con elbasvir 50mg está aprobado por ANMAT, como comprimidos recubiertos

## Representación gráfica de las estructuras moleculares



Grazoprevir

Fórmula química:  
 $C_{38}H_{50}N_6O_9S$



Elbasvir

Fórmula química:  
 $C_{49}H_{55}N_9O_7$

## Farmacodinamia

Grazoprevir está indicado para ser administrado en combinación con elbasvir, con o sin el agregado de ribavirina, para el tratamiento de los genotipos 1a, 1b o 4 de la infección de hepatitis C crónica en adultos.

## Mecanismo de acción

Grazoprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4a de segunda generación que se utiliza para inhibir la replicación viral del VHC. La proteasa NS3/4a es una parte integral de la replicación viral y media la escisión de la poliproteína codificada viralmente en proteínas maduras (NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B). Grazoprevir inhibe las enzimas proteasa NS3/4 de los genotipos 1a, 1B y 4 del VHC con valores de IC<sub>50</sub> de 7 pM, 4 pM y 62 pM, respectivamente. De acuerdo a la FDA-EEUU, IC<sub>50</sub> representa la concentración de un fármaco que se requiere para una inhibición del 50% *in vitro*. Es comparable a una CE<sub>50</sub> para fármacos agonistas. CE<sub>50</sub> también representa la concentración plasmática requerida para obtener el 50% de un efecto máximo *in vivo* (196).

Elbasvir es un inhibidor de la proteína no estructural 5A del VHC. Si bien se desconoce el papel preciso de esta proteína, es esencial para la replicación viral y el ensamblaje del virión. Los posibles modos de acción de los inhibidores de NS5A como elbasvir incluyen el bloqueo de interacciones de señalización, la redistribución de NS5A desde el retículo endoplásmico a la superficie de las gotitas de lípidos y modificación del complejo de replicación del VHC3 (190)

### **Farmacocinética**

Grazoprevir alcanza concentraciones plasmáticas máximas dos horas después de la ingesta oral junto con elbasvir (variación entre pacientes: 30 minutos a tres horas). En pacientes con hepatitis C, las concentraciones en estado estacionario se encuentran después de aproximadamente seis días. La unión a proteínas plasmáticas es del 98,8%, principalmente a la albúmina y la glicoproteína ácida alfa-1. El volumen de distribución es de 1250 litros/kg. La biodisponibilidad aun no se ha determinado. Parte del medicamento se oxida en el hígado, principalmente por la enzima CYP3A4. La vida media biológica es de 31 horas en promedio. Más del 90% se excreta a través de las heces y menos del 1% a través de la orina (197).

Elbasvir alcanza la concentración plasmática máxima 3-6 horas después de la administración y tiene una biodisponibilidad absoluta del 32%. Cuando se coadministra con alimentos, la concentración máxima de elbasvir aumenta 1,5 veces, pero no es probable que este aumento en la exposición sea clínicamente relevante.

El elbasvir tiene un volumen aparente de distribución estimado de 680 litros. Se cree que se distribuye en la mayoría de los tejidos, incluido el hígado. El elbasvir se une en más del 99,9% a las proteínas plasmáticas. Se une tanto a la albúmina sérica humana como a la glicoproteína ácida  $\alpha 1$ . El elbasvir se elimina principalmente en las heces (90%) y muy poco en la orina (<1%) (190).

## **Indicación y posología**

Grazoprevir 100 mg se administra junto a elbasvir 50 mg en comprimidos recubiertos administrados por vía oral una vez al día para el tratamiento del VHC de los genotipos 1, 3, o 4 en adultos.

De acuerdo a la Síntesis Técnica Para Profesionales de ANMAT, la combinación de grazoprevir y elbasvir, sin el agregado de ribavirina (PR) esta indicada para el tratamiento de pacientes con genotipo 1 o 4 (TN) o pacientes que hayan recidivado a un tratamiento previo (TE) con peginterferon alfa + ribavirina (PR) (12 semanas).

Pacientes con genotipo 1 que hayan recidivado a un tratamiento previo con inhibidores de la proteasa (PI)/ peginterferon alfa + ribavirina (12 semanas).

Pacientes con genotipo 1b, no cirróticos, que nunca hubieran recibido tratamiento (8 semanas).

Pacientes con genotipo 1b, con fracaso virológico a un tratamiento previo con ribavirina o PI/PR-TE (12 semanas).

La combinación de grazoprevir y elbasvir en combinación con ribavirina se administra a pacientes con genotipo 1a, con fracaso virológico a tratamientos previos con ribavirina o PI/PR TE (16 semanas).

Pacientes con genotipo 4 con fracaso virológico a tratamientos previos con PR TE (16 semanas).

La administración de elbasvir y grazoprevir en combinación con sofosbuvir se indica en pacientes con genotipo 3 que fueran tratados previamente (12 semanas) (205).

## **Resistencia**

El tratamiento de la hepatitis C crónica con antivirales de acción directa, han permitido llevar la respuesta viral sostenida (RVS) a >90%. No obstante, en el 5% de las personas tratadas, el tratamiento fracasa. Esta situación se debe por lo general a sustituciones de aminoácidos de la proteína viral, asociadas a la resistencia (RAS), lo que reducen la susceptibilidad a los AAV, afectando en particular a los inhibidores de la proteína estructural NS5A, como es el caso de elbasvir o velpatasvir.

La recomendación de estudiar la presencia de RASs previo al inicio de grazoprevir (GZR)/elbasvir (EBR) en individuos infectados por genotipo 1a, se basa en la necesidad de extender el tratamiento de 12 a 16 semanas si se detecta la presencia de las mismas (204).

### **Efectos adversos**

Las reacciones adversas en pacientes que recibieron elbasvir - grazoprevir solamente: fatiga y cefalea.

En pacientes que recibieron elbasvir - grazoprevir con ribavirina: fatiga, cefalea, anemia y náuseas. Los efectos adversos fueron, en su mayoría, leves. elbasvir - grazoprevir en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada: náuseas y cefalea.

### **Embarazo**

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales, en términos de toxicidad para la reproducción. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, sólo se debe usar si el posible beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.

### **Lactancia**

Se desconoce si el grazoprevir y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que grazoprevir y el elbasvir se excretan en la leche. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.



## Resumen de antivirales para el tratamiento de la Hepatitis C

Mecanismos de acción, vía de administración, aprobación de ANMAT

	Inhibición de/inhibidor	Aprobación ANMAT
RIBAVIRINA	nucleosido, cancela la síntesis de ARN	SI
AAD:		
SOFOSBUVIR	Proteínas no estructurales NS5B del VHC	SI
VELPATASVIR	Proteínas no estructurales NS5A del VHC	SI
GRAZOPREVIR	Inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC	SI
ELBASVIR	Proteínas no estructurales NS5A del VHC	SI
VOXILAPREVIR	Inhibidor reversible no covalente de la proteasa NS3 /4 <sup>a</sup>	SI
OMBITASVIR	Proteínas no estructurales NS5A del VHC	NO
DASABUVIR	no nucleósido de la polimerasa de ARN codificada por el gen NS5B	NO
BOCEPREVIR	del sitio activo de la proteasa NS3/4 <sup>a</sup>	NO
TELAPREVIR	de la serin-proteasa NS3/4 <sup>a</sup>	NO
SIMEPREVIR	Específico de la serina proteasa NS3/4 <sup>a</sup>	NO
PARITAPREVIR	la proteasa NS3/4 <sup>a</sup>	NO
ASUNAPREVIR	la proteasa NS3/4 <sup>a</sup>	NO

## VARIABLES FARMACOCINÉTICAS

	VD L/k	BD	Unión a proteínas	Vida Media	Excreción
RIBAVIRINA	800 a 2.800	33 a 65%	0%	1 dosis 43.6 h >1 dosis 298 h	61% orina, 12% heces
AAD:					
SOFOSBUVIR	Nd	92%	61 a 65%	27 h	80% orina, 14% heces
VELPATASVIR	1.4 a 1.6 L/k	25 a 30%	>99.5%	15 h	94% heces
GRAZOPREVIR	1250 L/k	Nd	>98.8%	~31 h	90% heces, 1% orina
ELBASVIR	680 L/k	32%	>99%	24 h	>90% heces, 1% orina
VOXILAPREVIR	Nd	Nd	>99%	~33 h	Heces
OMBITASVIR	173 L/k	48%	99.9%	21 a 25 h	90.2% heces 2% orina
DASABUVIR	149 L/k	70%	99.5%	5.5 a 6 h	94.4% heces
BOCEPREVIR	772 L/k	Nd	75%	3.4 h	79% heces, 9% orina
TELAPREVIR	252 L/k	Nd	59 a 76%	9 a 11 h	Heces
SIMEPREVIR	Nd	62%	99.9%	41h VHC+ 12h VHC -	91% heces, 1% orina
PARITAPREVIR	16.7 L/k	~50%	97 a 98%	~5.5 h	88% heces 9% orina
ASUNAPREVIR	194 L/k	9.3%	99%	15 a 20 h	84% heces 1% orina

AAD= antivirales de acción directa; VD= Volumen de distribución; BD= Biodisponibilidad; Nd= no hay datos al presente; L= litros; k= kilogramo; h= hora

# TERAPEUTICA ANTIVIRAL CONTRA LOS HERPES VIRUS

---

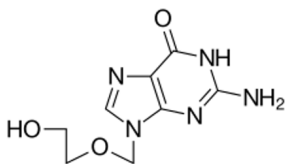
## ACICLOVIR

El aciclovir, se utiliza principalmente para el tratamiento de las infecciones por el virus del herpes simple, la varicela, el herpes labial, herpes genital, la queratitis herpética aguda y el herpes zóster (26). Otros usos incluyen la prevención de las infecciones por citomegalovirus después de un trasplante y las complicaciones graves de la infección por el virus de Epstein-Barr. Generalmente se lo emplea, como primera línea en el tratamiento de estas virosis, pudiéndose usar en pacientes pediátricos desde los 6 años (27). El aciclovir, esta disponible en Argentina en forma de crema, ungüento dérmico y comprimidos y perfusión endovenosa.

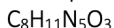
### Origen y química

El aciclovir es un nucleósido que tiene similitudes con la guanosina y funciona al disminuir la producción de ADN del virus (26).

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:



### Farmacodinamia

Aciclovir es un análogo del nucleósido de purina sintético con actividad inhibitoria *in vitro* e *in vivo*, contra de los virus humanos herpes, incluyendo al virus herpes simple tipo 1 (VHS-1) y 2 (VHS-2), virus varicela-zoster (VVZ), virus Epstein-Barr (VEB) y citomegalovirus (CMV). El aciclovir inhibe selectivamente la replicación viral.

### Mecanismo de acción

El aciclovir inhibe selectivamente la replicación viral mediante la inhibición de la ADN polimerasa que permite la replicación del material genético de los ADN virus. Si bien la inhibición de la enzima, no destruye los virus, impide la replicación viral y por lo tanto la proliferación.

### Farmacocinética

Aciclovir es muy poco soluble en agua y la biodisponibilidad por vía oral es baja (15–30%), por lo que puede ser necesaria la administración por vía intravenosa. Administrado por vía oral, el pico de concentración plasmática, se obtiene después de 2 hrs. La absorción de aciclovir después de la administración oral es lenta, variable e incom-

pleta y disminuye al aumentar la dosis. Las concentraciones máximas alcanzables tras la administración oral (600 mg cada 4 horas) son inferiores a 6  $\mu\text{mol/litro}$  en las formas de dosificación orales que se emplean actualmente (28).

El fármaco se distribuye en todos los tejidos, siendo las concentraciones en el riñón las más altas (10 veces la concentración plasmática), en tanto que las más bajas se producen en el tejido nervioso central (entre el 25 y el 70% de la concentración plasmática correspondiente). El aciclovir ingresa al líquido cefalorraquídeo, la saliva y las secreciones vaginales en concentraciones inhibitorias del virus del herpes simple. El fármaco se une escasamente a las proteínas, en el intervalo del 9 al 22% (29). El aciclovir se elimina principalmente a través del riñón por filtración glomerular y secreción tubular renal, y solo un pequeño porcentaje de la dosis se oxida a 9-carboximetoxi-metilguanina (que es el único metabolito significativo del aciclovir en el hombre). El aclaramiento renal de aciclovir es aproximadamente del 75 al 80% del aclaramiento corporal total y aproximadamente 3 veces mayor que el aclaramiento de creatinina. El probenecid, reductor de los niveles altos de ácido úrico en el organismo, reduce el aclaramiento renal de aciclovir en un 32%, presumiblemente al inhibir la secreción tubular del fármaco (29).

La farmacocinética del aciclovir en niños (mayores de 1 año) es similar a la de los adultos. En los recién nacidos, la depuración corporal total es aproximadamente un tercio de la que se encuentra en niños y adultos. La semivida plasmática terminal es algo más prolongada en el recién nacido (30).

### **Acción farmacológica**

El aciclovir se utiliza para el tratamiento de las infecciones por el virus del herpes simple (VHS) y la varicela zóster.

## Indicación y posología

Administración oral en Infecciones mucocutáneas, oculares y sistémicas por el virus del herpes simple (VHS):

Tratamiento de infecciones mucocutáneas iniciales y recurrentes por HSV-1 y HSV-2 (p. Ej., Orofacial, esofágica, genital, nasal, labial) en adultos, adolescentes y niños inmunodeprimidos, incluidos los individuos infectados por el VIH (32)

Terapia crónica supresora o de mantenimiento (profilaxis secundaria) de las infecciones recurrentes por VHS en adultos, adolescentes y niños inmunodeprimidos, incluidas las personas infectadas por el VIH que tienen recurrencias frecuentes o graves (33).

El tratamiento de las infecciones bucolabiales por HSV (incluida la gingivostomatitis) en adultos y niños inmunocompetentes (34), generalmente ineficaz o mínimamente efectivo para la prevención de la recurrencia del herpes labial en individuos inmunocompetentes

Tratamiento del eczema herpético en pacientes con antecedentes de dermatitis atópica. Tratamiento de la queratitis por VHS en pacientes infectados por el VIH.

Profilaxis contra la recurrencia de la enfermedad ocular por VHS en adultos inmunocompetentes y niños  $\geq 12$  años de edad que tenían enfermedad ocular por VHS (blefaritis, conjuntivitis, queratitis epitelial, queratitis estromal, iritis) en uno o ambos ojos en los 12 meses anteriores.

Fármaco de elección para el tratamiento de la encefalitis por VHS (32).

Medicamento de elección para el tratamiento de las infecciones neonatales por VHS, incluidas las infecciones mucocutáneas, las infecciones de la piel, los ojos y la boca, y las infecciones diseminadas o del SNC.

Fármaco de elección para la prevención de la recurrencia del Virus del Herpes Simples (VHS) en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) seropositivos para VHS; tal profilaxis no está indicada en aquellos seronegativos para VHS (35).

Herpes genital: se recomienda el tratamiento con aciclovir, en los episodios iniciales del herpes genital en adultos y adolescentes, (36), incluidas las personas infectadas por el VIH (37). En los primeros episodios de proctitis por herpes.

El CDC recomienda aciclovir oral, famciclovir oral o valaciclovir oral como fármacos de elección para el tratamiento de episodios iniciales de herpes genital y para el tratamiento episódico o la terapia supresora crónica del herpes genital recurrente.

#### Infección por varicela-zóster

##### Tratamiento de la varicela (varicela)

Oral: niños inmunocompetentes  $\geq 2$  años: se recomienda la administración oral de 20 mg / kg, aciclovir, 4 veces al día (máximo 80 mg / kg al día) durante 5 días en los que pesan  $\leq 40$  kg y 800 mg 4 veces al día durante 5 días en los que pesan  $> 40$  kg. Alternativamente, se recomiendan 20 mg / kg (hasta 800 mg) de aciclovir, 4 veces al día durante 5 días.

#### Infección por VIH

En niños infectados por el VIH con inmunosupresión leve y varicela leve, el CDC recomienda el tratamiento oral con 20 mg / kg (hasta 800 mg) 4 veces al día durante 7 días o hasta que no hayan aparecido nuevas lesiones durante 48 horas.

La terapia debe iniciarse ante el primer signo o síntoma de infección (dentro de las 24 horas posteriores al inicio del exantema).

#### Administración endovenosa:

El aciclovir intravenoso es eficaz para tratar afecciones médicas graves causadas por diferentes especies de la familia del virus del herpes, incluidas las infecciones localizadas graves del virus del herpes, el herpes genital grave, la varicela y la encefalitis por herpesvirus. También es eficaz en infecciones por herpes sistémicas o traumáticas, eccema herpético y meningitis por herpes simple. Las revisiones de

trabajos de investigaciones que datan de la década de 1980 muestran que hay algún efecto en la reducción del número y la duración de las lesiones si se aplica aciclovir en una etapa temprana de la enfermedad (41, 44a, 44b). La investigación muestra la efectividad del aciclovir tópico tanto en las etapas iniciales como tardías de la enfermedad, además de mejorar metodológicamente y en términos de probabilidad estadística en relación a estudios previos (42). Los ensayos con aciclovir muestran que este antiviral no tiene ninguna actividad en la prevención de la transmisión del VIH, pero puede ayudar a retrasar la progresión de la enfermedad en personas que no reciben terapia antirretroviral (TAR). Este hallazgo enfatiza la importancia de probar estrategias simples y económicas que no sean tratamientos antirretrovirales (TAR), como aciclovir y cotrimoxazol, en personas infectadas con VIH (43).

### **Efectos adversos**

La toxicidad del aciclovir parece ser mínima y consiste con la irritación local después de extravasación, flebitis y en ocasiones, elevaciones reversibles de la creatinina sérica, especialmente después de dosis en bolo intravenoso. Quedan por establecer otros efectos adversos. Las concentraciones plasmáticas de aciclovir de 50 a 100  $\mu\text{mol} / \text{L}$  se pueden alcanzar fácilmente mediante una administración intravenosa lenta sin efectos adversos significativos. Se recomienda la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, con el fin de lograr concentraciones eficaces sin acumulación concomitante de fármaco (31).

#### Via sistémica

Los efectos adversos frecuentes al fármaco ( $\geq 1\%$  de los pacientes) asociadas con la terapia con aciclovir sistémico (oral o intravenoso) incluyen náuseas, vómitos, diarrea, encefalopatía (solo para uso intravenoso), reacciones en el lugar de la inyección (solo para uso intravenoso) y dolor de cabeza. En dosis altas, se han reportado alu-



cinaciones. Los efectos adversos poco frecuentes (0,1 a 1% de los pacientes) incluyen agitación, vértigo, confusión, mareos, edema, artralgia, dolor de garganta, estreñimiento, dolor abdominal, caída del cabello, erupción cutánea y debilidad. Los efectos adversos raros (<0,1% de los pacientes) incluyen coma, convulsiones, neutropenia, leucopenia, cristaluria, anorexia, fatiga, hepatitis, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, púrpura trombocitopénica trombótica y anafilaxia (44).

El aciclovir intravenoso puede causar nefrotoxicidad reversible en hasta el 5% al 10% de los pacientes debido a la precipitación de cristales de aciclovir en el riñón. La nefropatía por cristales de aciclovir es más común cuando se administra como una infusión rápida y en pacientes con deshidratación e insuficiencia renal preexistente. Una hidratación adecuada, una velocidad de infusión más lenta y una dosificación basada en la función renal pueden reducir este riesgo (45).

Se ha demostrado que el metabolito de aciclovir, 9-carboximetoximetilguanina, desempeña un papel en los eventos adversos neurológicos, en particular en personas de edad avanzada y en personas con función renal reducida (46).

### Terapia tópica

La crema tópica de aciclovir se asocia comúnmente ( $\geq 1\%$  de los pacientes) con: piel seca o descamada o sensaciones transitorias de escozor/ardor. Los efectos adversos poco frecuentes incluyen eritema o picazón (45). Cuando se aplica en el ojo, el aciclovir se asocia comúnmente ( $\geq 1\%$  de los pacientes) con un escozor leve transitorio. Con poca frecuencia (0,1 a 1% de los pacientes), el aciclovir oftálmico se asocia con queratitis puntiforme superficial o reacciones alérgicas (45).

## Resistencia

La resistencia al aciclovir no es frecuente, pero ocurre a tasas más altas en pacientes inmunodeprimidos. La resistencia puede atribuirse a

mutaciones de la timidina quinasa la que confiere resistencia cruzada entre los análogos de nucleósidos antivirales (aciclovir, valaciclovir, famciclovir y penciclovir). Los agentes que inhiben la ADN polimerasa del VHS (foscarnet y cidofovir) pueden usarse en casos en los que se sospecha resistencia al aciclovir. Debe sospecharse resistencia al aciclovir en lesiones persistentes o recurrencias en pacientes en tratamiento (40). El tratamiento con foscarnet intravenoso o cidofovir es eficaz para estos casos. Además, una preparación tópica compuesta de gel de cidofovir al 1% aplicado una vez al día durante 5 días puede ser un tratamiento complementario o alternativo útil (38).

### **Embarazo**

El uso de aciclovir solo debe ser considerado cuando los beneficios potenciales superen cualquier posible riesgo desconocido. En un registro realizado tras la comercialización de aciclovir, se han documentado resultados de mujeres embarazadas expuestas a cualquier formulación de aciclovir. Los resultados indican que aciclovir no ha mostrado provocar un incremento en el número de defectos de nacimiento entre mujeres expuestas a aciclovir en comparación con la población general no expuesta y ninguna de estas alteraciones sigue un patrón único o consistente que pueda sugerir una causa común.

### **Lactancia**

Se aconseja precaución si se va a administrar aciclovir a una mujer en periodo de lactancia dado que aciclovir se elimina en leche materna.

## **GANCICLOVIR**

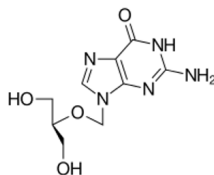
El ganciclovir es un antiviral, con actividad contra casi todos los virus del herpes. Esta particularmente indicado en el tratamiento y/o profilaxis de la infección por citomegalovirus (CMV) en pacientes inmunodeprimidos (206). Tiene poca actividad contra el virus del

papiloma humano o virus ARN como la influenza A. El ganciclovir esta disponible en Argentina como gel oftálmico, polvo liofilizado para inyectable, comprimidos recubiertos y polvo liofilizado para inyectable de uso exclusivamente hospitalario.

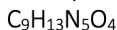
## Origen y química

Ganciclovir es un nucleósido análogo de la 2'-deoxiguanosina que inhibe la replicación de los virus del herpes (207).

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:



## Farmacodinamia

El ganciclovir es un fármaco antiviral, cuyo espectro de acción en el humano se centra en los virus del grupo del herpes: citomegalovirus humano (CMV), herpes simple tipo 1 y 2 (HSV), virus varicela zoster (VZV), virus Epstein-Barr (EPV). Se trata de la única quimioterapia antiviral que reduce el riesgo de infección o enfermedad por CMV después de la mayoría de los tipos de trasplantes mayores (206).

## Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del ganciclovir es como inhibidor de la ADN polimerasa. El trifosfato de ganciclovir es un inhibidor competitivo de la incorporación de trifosfato de desoxiguanosina (dGTP) en el

ADN e inhibe preferentemente las ADN polimerasas virales más que las ADN polimerasas celulares. Además, el trifosfato de ganciclovir sirve como un sustrato pobre para el alargamiento de la cadena, interrumpiendo así la síntesis de ADN viral por una segunda ruta. El alargamiento de la cadena se reanuda cuando se elimina el ganciclovir (208).

### **Farmacocinética**

Ganciclovir se absorbe poco por vía sistémica tras la administración oral. La biodisponibilidad en ayunas es aproximadamente del 5%, y cuando se administra con alimentos, del 6 al 9% (aproximadamente el 30% con una comida grasosa). El volumen de distribución  $0,74 \pm 0,15$  L / kg. La unión a proteínas, 1 a 2%. Aproximadamente el 90% del ganciclovir plasmático se elimina inalterado en la orina. La excreción renal del fármaco inalterado por filtración glomerular y la secreción tubular activa es la principal vía de eliminación del ganciclovir. La vida media, oscila entre 2.5 a 3.6 horas (media 2.9 horas) cuando se administra por vía intravenosa en adultos. 3,1 a 5,5 horas cuando se administra por vía oral en adultos. El deterioro de la función renal provoca un marcado aumento de la vida media (de 9 a 30 horas por vía intravenosa, de 15,7 a 18,2 horas por vía oral) (209).

### **Acción farmacológica**

Análogo sintético del nucleósido purina ganciclovir, sólo difiere del aciclovir por la adición de un grupo hidroximetilo. Del mismo modo que el aciclovir, ganciclovir inhibe la síntesis del ADN y la replicación viral compitiendo con la deoxiguanosina trifosfato por la ADN polimerasa viral y por su incorporación dentro del ADN viral (210).

## **Indicación y posología (212, 213)**

El ganciclovir está indicado en el tratamiento de la retinitis producida por citomegalovirus en pacientes inmunodeprimidos, incluyendo los pacientes con SIDA. También está indicado en la prevención de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados que tengan un riesgo de infección por este virus.

La eficacia y seguridad del ganciclovir no han sido determinadas en el tratamiento de las enfermedades congénitas o neonatales producidas por citomegalovirus, ni en el tratamiento de otras enfermedades por citomegalovirus que no sean la retinitis. Tampoco han sido establecidas en pacientes no inmunocomprometidos.

Tratamiento de la retinitis producida por citomegalovirus en sujetos con la función renal normal:

Administración intravenosa

Adultos: Tratamiento inductivo: la dosis recomendada para los pacientes con la función renal normal es de 5 mg/kg (administrados por infusión intravenosa a lo largo de una hora) cada 12 horas durante 14 a 21 días. No se debe utilizar el ganciclovir oral en el tratamiento inductivo

Adultos: Tratamiento de mantenimiento: después del tratamiento inductivo, se recomienda unas dosis de ganciclovir i.v. de 5 mg/kg (administrados por infusión i.v. de una hora), una vez al día 7 días por semana o, alternativamente 6 mg/kg una vez al día 5 días por semana.

Administración oral

Adultos: se puede utilizar el ganciclovir oral en dosis de 1000 mg tres veces al día, administrados con las comidas.

Si durante el tratamiento de mantenimiento, los pacientes experimentasen una progresión de la retinitis, se recomienda empezar de nuevo con un tratamiento inductivo

Prevención de las enfermedades por citomegalovirus en pacientes con SIDA y función renal normal:

Administración oral:

Adultos: Las dosis profilácticas recomendadas son de 1000 mg de ganciclovir, tres veces al día, con las comidas

Prevención de las enfermedades por citomegalovirus en los pacientes trasplantados con la función renal normal:

Administración intravenosa:

Adultos: se recomienda unas dosis iniciales de ganciclovir i.v. de 5 mg/kg (administrados por infusión i.v. de una hora), cada 12 horas durante 7 a 14 días, seguidas de 5 mg/día i.v. una vez al día 7 días por semana o, alternativamente 6 mg/kg i.v. una vez al día, 5 días por semana.

Administración oral:

Adultos: las dosis profilácticas recomendadas son de 1000 mg de ganciclovir, tres veces al día, con las comidas

La duración del tratamiento con ganciclovir en los trasplantados dependerá de la duración y del grado de la inmunosupresión. Así, por ejemplo, en los pacientes con trasplantes de médula ósea, el tratamiento con ganciclovir se mantuvo durante 100-120 días después del trasplante. En algunos pacientes que discontinuaron el tratamiento prematuramente, se presentaron infecciones por citomegalovirus. En trasplantes cardiacos, se desarrollaron infecciones por citomegalovirus cuando se discontinuó la administración de ganciclovir a los 28 días del trasplante, lo que sugiere que se necesita un tiempo mayor de profilaxis para evitar las infecciones en estos pacientes

Tratamiento de infecciones oftálmicas por Herpes simplex:

Administración oftálmica (gel 0.15%).

Adultos y niños: administrar una pequeña cantidad en el saco conjuntivo de cada ojo tres o cuatro veces al día hasta 21 días.

## **Resistencia**

La infección por citomegalovirus (CMV) es una complicación importante en los receptores de trasplante de células hematopoyéticas (HCT). Se utilizan cuatro medicamentos antivirales para prevenir o tratar el CMV: ganciclovir, valganciclovir, foscarnet y cidofovir. Con el uso prolongado y repetido de estos medicamentos, el CMV puede volverse resistente a la terapia estándar, lo que resulta en un aumento de la morbilidad y la mortalidad, especialmente en los receptores de HCT. Se debe sospechar la resistencia a los medicamentos antivirales cuando la viremia por CMV no mejora o continúa aumentando después de 2 semanas de terapia antiviral que fuera correctamente administrada. La resistencia al CMV se diagnostica detectando mutaciones genéticas específicas. Las mutaciones UL97 confieren resistencia a ganciclovir y valganciclovir, y una mutación UL54 confiere resistencia a múltiples fármacos. Los factores de riesgo de resistencia incluyen la exposición prolongada o previa a fármacos anti-CMV o una dosificación, absorción o biodisponibilidad inadecuadas. Los factores de riesgo del huésped incluyen el tipo de HCT y el grado de inmunosupresión. Dependiendo de los resultados de la genotipificación, se pueden adoptar múltiples estrategias para tratar las infecciones resistentes por CMV. Si bien hasta el presente, no se han efectuado ensayos clínicos aleatorizados, después de reducir la inmunosupresión (si es posible) se recomienda el aumento de la dosis de ganciclovir, o bien la combinación de ganciclovir y foscarnet y terapia complementaria como CMV- infusiones específicas de linfocitos T citotóxicos.

## **Efectos adversos**

En algunos pacientes pueden presentarse síntomas neurológicos, como temblor, cefalea, discinesia y ansiedad. En el lugar de la perfusión se han descrito fenómenos dolorosos e inflamatorios (flebitis). Otros síntomas adversos ocasionales son náuseas, vómitos, rash cu-

táneo y fiebre. Puede haber eosinofilia, leucopenia con neutropenia a partir de 15° día del tratamiento, en especial en sujetos con sida que reciben zidovudina. Todos estos fenómenos revierten con la supresión del fármaco.

Durante el tratamiento se deben controlar las funciones hemato-poyética y renal. La administración via endovenosa, puede provocar granulocitopenia 25%, trombocitopenia 21%, anemia 6%, fiebre 48%. Los efectos a nivel gastrointestinal que puede producirse, son náuseas, vómitos, diarrea, dolores abdominales (213).

### **Embarazo**

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. El fármaco está considerado en categoría C que significa que los estudios efectuados en animales demuestran efectos adversos en el embarazo. Ganciclovir sólo debe usarse en el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto (214).

### **Lactancia**

Varios factores pueden afectar la decisión de usar ganciclovir en una madre lactante. No se dispone de información sobre el uso clínico de ganciclovir durante la lactancia. El citomegalovirus (CMV) se puede transmitir a los bebés a través de la leche materna y los bebés prematuros e inmunodeprimidos corren mayor riesgo. No se dispone de información sobre cambios en el riesgo de transmisión si la madre está en tratamiento con ganciclovir. Si bien se recomienda evitar la lactancia materna durante el uso de ganciclovir debido al riesgo de toxicidad farmacológica infantil, los recién nacidos con infecciones por CMV a menudo se tratan directamente con ganciclovir (207).



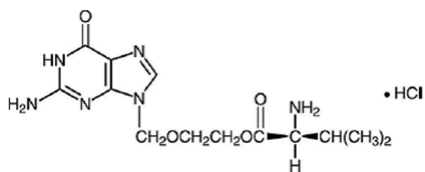
## VALACICLOVIR

El valaciclovir se patentó en 1987 y se comenzó a utilizar en la terapéutica médica, recién en 1995 (215). Es un medicamento antiviral que se usa para tratar los brotes de herpes simple o herpes zoster (culebrilla). También se usa para prevenir el citomegalovirus después de un trasplante de riñón en casos de alto riesgo. Se administra por vía oral (216). Valaciclovir está disponible en Argentina, formulado como comprimidos.

### Origen y química

El nombre químico del hidrocloreto de valaciclovir es L-valina, 2 - [(2-amino-1,6-dihidro-6-oxo-9H-purin-9-il) metoxi] etil éster, monohidrato. El hidrocloreto de valaciclovir es un polvo de color blanco a blanquecino con un peso molecular de 360,80. La solubilidad máxima en agua a 25 ° C es de 174 mg / mL (217).

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:



### Farmacodinamia

El valaciclovir es un medicamento antiviral, que muestra niveles variables de inhibición del virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), 2 (HSV-2), virus de la varicela zóster (VZV), los herpes virus HHV 6

que se considera responsable del exantema súbito, HHV 7 que provoca una enfermedad del tipo de la roseola y HHV 8 identificado en el Sarcoma de Kaposi y con homología con el Epstein-Barr (EBV) asociado a procesos linfoproliferativos y finalmente, los citomegalovirus (CMV) (218). En estudios clínicos, la duración media de los episodios de herpes labial fue aproximadamente 1 día más corta en los sujetos tratados en comparación con los sujetos tratados con placebo.

En episodios iniciales de herpes genital la mediana del tiempo hasta la curación de las lesiones herpéticas se midió en 9 días y la mediana del tiempo hasta el cese del dolor fue de 5 días, siendo la mediana del tiempo hasta el cese de la diseminación viral de aproximadamente 3 días. Pacientes que tomaban regímenes de valaciclovir de 3 a 5 días mostraron un promedio de 4 días para la curación de la lesión, 2-3 días para la resolución del dolor asociado con las lesiones, con un promedio de 2 días hasta el cese de la diseminación viral. Estos hallazgos mostrarían que la administración de valaciclovir podría tener efectos beneficiosos en comparación con la administración de placebo (218).

### **Mecanismo de acción**

El valaciclovir se convierte en aciclovir, que se convierte en su forma trifosfato, aciclovir trifosfato (ACV-TP). ACV-TP inhibe competitivamente la ADN polimerasa viral, incorpora y termina la cadena de ADN viral en crecimiento e inactiva la ADN polimerasa viral (219).

### **Farmacocinética**

El valaciclovir se absorbe bien a través del epitelio intestinal formado por enterocitos con microvellosidades apicales y sufre un rápido y extenso metabolismo intestinal/ hepático, pasando a aciclovir y L-valina, mediante la enzima valaciclovir hidrolasa.

La biodisponibilidad absoluta de aciclovir después de la administración de valaciclovir se midió en  $54,5\% \pm 9,1\%$ . La biodisponibili-

dad del aciclovir (metabolito del valaciclovir) no se ve afectada por la administración con alimentos. Después de la administración oral de una dosis única de 1 gramo de valaciclovir radiomarcado, el aciclovir representó el 89% de la radiactividad excretada en la orina. El volumen de distribución observado en pacientes pediátricos para una dosis de 15 mg/kg, fue de  $1.34 \pm 0.65$  L/kg (218). La unión a proteínas es de 13.5% a 17.9%, en tanto que la vida media es de 2.5 a 3.3 hs.

### **Acción farmacológica**

El valaciclovir es el ester del aciclovir con la valina, lo que mejora considerablemente la biodisponibilidad del aciclovir y, como consecuencia permite aumentar los intervalos entre dosis. El valaciclovir se utiliza en el tratamiento de la varicela, herpes zoster, herpes labiales, herpes genital y como profiláctico de las infecciones por citomegalovirus en los pacientes con SIDA, o en pacientes inmunodeprimidos.

Valaciclovir, tiene como su droga activa el aciclovir, una excelente acción antiviral sobre los herpes virus. Su absorción intestinal hace que alcance concentraciones plasmáticas 3 a 5 veces superiores cuando se administra aciclovir por vía oral y similar a las dosis alcanzadas por su uso en forma intravenosa. Administrado en forma precoz, dentro de las 72 horas del comienzo del episodio, mejora significativamente la probabilidad de neuralgia posherpética comparado con aciclovir (220a).

### **Indicación y posología (220b)**

Tratamiento del herpes zoster localizado en sujetos inmunocompetentes

Adultos: 1 g tres veces al día durante 7 días via oral, comenzando el tratamiento a los primeros síntomas del herpes zoster, preferentemente en las 48 horas de la infección. No se ha establecido la eficacia del valaciclovir si se administra pasadas las 72 horas de la infección.

Niños: se desconoce la eficacia seguridad del valaciclovir en niños.

### Tratamiento del herpes genital

a) Tratamiento de un primer episodio de herpes genital en pacientes inmunocompetentes. Adultos y adolescentes: 1 g dos veces al día, vía oral, durante 10 días comenzando al primer signo o síntoma de las lesiones, preferentemente en las primeras 48 horas. El CDC recomienda la misma dosis durante 7-10 días. Si las lesiones con han cicatrizado por completo a los 10 días, el tratamiento puede prolongarse. No hay evidencia de la efectividad del valaciclovir si se administra más de 72 horas después del inicio los síntomas.

b) Tratamiento de un herpes genital recurrente en pacientes inmunocompetentes

Adultos: 500 mg dos veces al día vía oral, durante 5 días iniciando el tratamiento con el primer signo o síntoma de la lesión, preferentemente en las primeras 24 horas. No hay evidencia de la efectividad del valaciclovir si se administra más de 24 horas después del inicio los síntomas.

c) Tratamiento de un herpes genital recurrente en pacientes inmunocomprometidos:

Adultos: se administra la dosis de 1 g dos veces al día por vía oral, durante 5 días. El tratamiento debe ser iniciado por los pacientes dentro de las primeras 12 horas de aparición de los síntomas.

### Profilaxis del herpes genital

a) para la terapia de supresión del herpes genital recurrente en pacientes inmunocompetentes: Adultos y adolescentes: 1 g PO una vez al día. En pacientes con una historia de 9 o más recurrencias por año, 500 mg por vía oral una vez al día. El CDC recomienda 1 g PO una vez al día o 250 mg por vía oral dos veces al día. La seguridad y eficacia del valaciclovir más allá de 1 año no se han establecidas.

b) Prevención secundaria de herpes genital (por ejemplo, profilaxis del herpes genital) en pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH): adultos: Se han utilizado dosis 500 mg oral dos veces al día.

Profilaxis de la infección primaria por citomegalovirus (CMV)

Se ha asociado el uso de valaciclovir en pacientes con la enfermedad del VIH avanzada, trasplante alogénico de médula ósea y pacientes con trasplante renal (la ucciones) con púrpura trombótica trombocitopénica y con el síndrome hemolítico urémico.

a) En pacientes adultos con SIDA: el CDC no recomienda el uso de valaciclovir para la prevención de la enfermedad por CMV en pacientes con SIDA. En un estudio que comparó 2 g de valaciclovir PO cuatro veces al día con dos regímenes de aciclovir, los pacientes tratados con valaciclovir mostraron una reducción del 29% en la enfermedad de los órganos diana de CMV en un año y una reducción en el riesgo de enfermedad por CMV. Sin embargo, el ensayo se interrumpió debido a una tendencia inesperada hacia una mortalidad más temprana al cabo de un año en los pacientes tratados con valaciclovir (24,3%) en comparación con los que recibieron dosis altas o bajas dosis de aciclovir (19,5% y 18,8%, respectivamente). Además, la toxicidad y la interrupción del tratamiento anterior fueron más comunes en pacientes tratados con valaciclovir.

b) En pacientes adultos después de un trasplante de riñón: en un ensayo aleatorio, con 2 g cuatro veces al día durante 90 días después del trasplante se redujo significativamente la incidencia de enfermedad por CMV tanto en pacientes CMV-seronegativos y seropositivos. En este estudio, el tratamiento con valaciclovir se asoció con una tasa de disminución de la viremia por CMV y viruria, infección por herpes simplex, y el rechazo agudo del injerto.

c) En pacientes adultos después de un trasplante de médula ósea: el Valaciclovir 1,5-2 g dos a cuatro veces al día, ha sido evaluado en un estudio aleatorizado, doble ciego en comparación PO aciclovir durante de 28 días.

d) En pacientes adultos luego del trasplante de corazón: se han administrado 2 g de valaciclovir cuatro veces al día, comenzando dentro de las 48 horas de aloinjerto y continuando durante 90 días.

Dosis máximas:

Adultos: 3 g/día por vía oral

Ancianos: 3 g/día por vía oral

Adolescentes: la información sobre la dosis máxima no está disponible.

Niños: la información sobre la dosis máxima no está disponible.

## **Resistencia**

Para ejercer su actividad antiviral, Valaciclovir se convierte en aciclovir. La resistencia a este metabolito, es normalmente debida a deficiencias fenotípicas de timidina quinasa lo que origina un virus con una desventaja en el huésped natural. Se ha descrito una sensibilidad reducida a aciclovir como resultado de alteraciones sutiles, bien en la timidina quinasa del virus o en la ADN polimerasa. La virulencia de estas variantes se asemeja a la del virus tipo salvaje.

El control de muestras del virus del herpes simple (VHS) y el del herpes zoster (VVZ) tomadas de pacientes que recibían tratamiento o profilaxis con aciclovir ha revelado que es extremadamente rara una reducción en la sensibilidad viral a aciclovir en individuos inmunocompetentes y se ha encontrado con escasa frecuencia en individuos gravemente inmunocomprometidos, como por ejemplo aquellos que han sido sometidos a trasplantes de órganos o de médula ósea, pacientes que recibían quimioterapia para enfermedades malignas y personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (221).

## **Efectos adversos**

Las reacciones adversas frecuentes ( $\geq 1\%$  de las personas) asociadas con valaciclovir son las mismas que las del aciclovir, su metabolito activo. Incluyen: náuseas, vómitos, diarrea y dolor de cabeza. Los efectos adversos poco frecuentes (0,1–1% de los pacientes) incluyen: agitación, vértigo, confusión, mareos, edema, artralgia, dolor de garganta, estreñimiento, dolor abdominal, erupción cutánea, debilidad y / o insuficiencia renal. Los efectos adversos raros ( $< 0,1\%$  de los pacientes) incluyen: coma, convulsiones, neutropenia, leucopenia, temblor, ataxia, encefalopatía, síntomas psicóticos, cristaluria, anorexia, fatiga, hepatitis, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y / o anafilaxia (222).

## **Embarazo**

Hay escasos datos sobre el uso de valaciclovir durante el embarazo. Los resultados expuestos durante el primer trimestre de embarazo y la experiencia postcomercialización no indican malformaciones o toxicidad fetal o neonatal. Los estudios en animales no muestran toxicidad para la reproducción de valaciclovir. No obstante, valaciclovir sólo se debe usar durante el embarazo si los beneficios potenciales del tratamiento compensan el riesgo potencial.

## **Lactancia**

Aciclovir, el principal metabolito de valaciclovir, se excreta en la leche materna. Sin embargo, a dosis terapéuticas de valaciclovir no se previenen efectos en los recién nacidos o niños a los que se está dando lactancia materna ya que la dosis ingerida por el niño es menor de un 2% de la dosis terapéutica de aciclovir intravenoso para el tratamiento del herpes neonatal. Valaciclovir se debe usar con precaución durante la lactancia y sólo cuando esté indicado clínicamente.

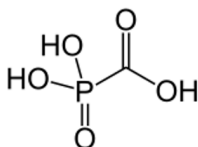
## FOSCARNET

Foscarnet (ácido fosfonometanoico), es un medicamento antiviral que se usa principalmente para tratar infecciones virales que involucran a la familia Herpesviridae.

### Origen y química

El foscarnet, también conocido como fosfonoformiato o foscavir, pertenece a la clase de compuestos orgánicos conocidos como ácidos fosfónicos orgánicos. Estos son compuestos orgánicos que contienen ácido fosfónico. Foscarnet existe como un sólido, soluble (en agua) y un compuesto ácido extremadamente fuerte, con un peso molecular de 126.01 g/mol (223).

Representación de la estructura química



Fórmula química:  
 $\text{CH}_3\text{O}_5\text{P}$

### Farmacodinamia

El foscarnet es un análogo orgánico del pirofosfato inorgánico que inhibe la replicación de los virus del herpes *in vitro*, incluidos el citomegalovirus (CMV) y los virus del herpes simple de tipos 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2). Foscarnet no requiere activación (fosforilación) por timidina quinasa u otras quininas y es activo *in vitro* contra mutantes deficientes en TK de HSV y mutantes UL97 de CMV. Por tanto, las cepas de HSV resistentes a aciclovir o las cepas de CMV resistentes a ganciclovir pueden ser sensibles a foscarnet. Sin embargo, los



mutantes resistentes a aciclovir o ganciclovir con alteraciones en la ADN polimerasa viral pueden ser resistentes a foscarnet y pueden no responder al tratamiento con foscarnet. Se ha demostrado que la combinación de foscarnet y ganciclovir tiene una actividad mejorada *in vitro* (224).

### **Mecanismo de acción**

El foscarnet ejerce su actividad antiviral mediante una inhibición selectiva en el sitio de unión del pirofosfato sobre las ADN polimerasas específicas del virus en concentraciones que no afectan las ADN polimerasas celulares, dado que la afinidad por la ADN polimerasa viral es cien veces mayor que por la ADN polimerasa de la célula huésped (225).

### **Farmacocinética**

Foscarnet, se absorbe poco después de la administración. La biodisponibilidad oscila entre 12 y 22%. El volumen de distribución es de 0,4 a 0,6 L/kg. La unión a proteínas es de 14 a 17%. La vida media es de  $4.0 \pm 2.0$  horas. La excreción es por vía renal (225).

### **Acción farmacológica**

Para la enfermedad gastrointestinal por el citomegalovirus humano (HCMV), se han informado tasas de respuesta completa o parcial de 57-95% con foscarnet. La dosis de mantenimiento óptima de foscarnet necesaria en las infecciones por CMV en pacientes con SIDA aún no se ha establecido claramente. Los estudios de un tamaño pequeño de muestras han demostrado que el foscarnet disminuyó significativamente los niveles circulantes de antígeno del VIH en pacientes con SIDA con enfermedad por HCMV. Foscarnet es considerado un tratamiento eficaz para el virus del herpes simple resistente al aciclovir y para el virus varicela-zóster resistente al aciclovir. En pacientes con inmunosupresión no relacionada con infecciones por HCMV por

VIH, en particular neumonía intersticial en receptores de trasplantes, la experiencia con foscarnet es limitada (226).

### **Indicación y posología**

El foscarnet, esta indicado en la fase de inducción y en el tratamiento de mantenimiento, en la retinitis por CMV, en la infección gastrointestinal por CMV y en las infecciones por VHS.

Administración por perfusión en vena periférica, diluir justo antes de usar en dextrosa al 5% o en suero fisiológico hasta concentración 12 mg/ml; en el caso de utilizarse un catéter venoso central puede usarse sin diluir (227).

- Retinitis por CMV. Inducción: 60 mg/kg cada 8 horas (perfus. mín. 1 h) o 90 mg/kg cada 12 horas (perfusión mínima 2 h), durante 2-3 semanas.

Mantenimiento: 90 ó 120 mg/kg en perfusión única diaria de 2 horas. La profilaxis de las retinitis secundarias puede interrumpirse en los pacientes adultos si se cumplen los siguientes criterios:

- 1) CD4 + > 100 a 150 células/L durante > 3-6 meses;
- 2) se mantiene la supresión duradera de ARN del VIH en plasma
- 3) no se observa ninguna lesión grave;
- 4) adecuada visión en el ojo contralateral; y
- 5) paciente se somete a exámenes oftalmológicos regulares. La terapia de mantenimiento debe reiniciarse cuando el recuento de CD4 + es < 100 células/L.

Niños y bebés: El CDC recomiendan 90-120 mg / kg IV una vez al día.

- Infección gastrointestinal superior e inferior por CMV: 90 mg/kg cada 12 horas (perfusión mínima 2 h), durante 2-4 semanas.

- Tratamiento de inducción en infección mucocutánea por VHS sin respuesta a aciclovir: 40 mg/kg cada 8 horas (perfusión mínima 1 h),

durante 2-3 semanas (reconsiderar si no hay respuesta tras 1 semana de tratamiento) (228).

## **Resistencia**

La resistencia a foscarnet y cidofovir se asocia con mutaciones en la ADN polimerasa viral. La susceptibilidad antiviral de las cepas de CMV que contienen mutaciones de la ADN polimerasa depende de la región de la ADN polimerasa donde se encuentran las mutaciones. Algunos virus mutantes de ADN polimerasa tienen resistencia cruzada con ganciclovir, foscarnet y cidofovir. El reconocimiento de que mutaciones específicas de UL97 y UL54 están asociadas con la resistencia a los agentes antivirales ha llevado al desarrollo de métodos moleculares para la detección de virus mutantes. La caracterización de cepas de CMV clínicas y de laboratorio resistentes a foscarnet y cidofovir ha demostrado que la resistencia a estos compuestos se asocia con sustituciones de aminoácidos en regiones conservadas de la ADN polimerasa viral. Algunos de estos aislados mutantes de ADN polimerasa tienen resistencia cruzada con ganciclovir, foscarnet y cidofovir.

La resistencia del CMV a los agentes antivirales es una complicación bien documentada de la terapia antiviral a largo plazo. Este problema se ha observado principalmente en pacientes con SIDA y retinitis por CMV (antes del advenimiento de la terapia antirretroviral altamente activa), en quienes las infecciones por CMV resistentes a fármacos se han asociado con progresión clínica y fracaso terapéutico. Los datos actuales sugieren que la incidencia de infecciones causadas por CMV farmacorresistente en receptores de trasplantes de médula ósea o de órganos sólidos es baja. Debido al uso rutinario de agentes antivirales para la profilaxis o la terapia preventiva para las infecciones por CMV en receptores de trasplante de médula ósea o de órganos sólidos, serían apropiados los estudios de vigilancia de susceptibilidad antiviral de aislados de CMV de pacientes que desarrollan infecciones activas por CMV. Los estudios de resistencia al CMV se han visto limitados por la dificultad y la falta de estandarización de

los ensayos de sensibilidad antiviral. Por el contrario, se han logrado avances significativos en los últimos años en la comprensión de los mecanismos por los cuales el CMV se vuelve resistente a los agentes antivirales. El reconocimiento de que mutaciones específicas en los genes UL97 y UL54 del CMV están asociadas con diferentes patrones de susceptibilidad antiviral ha impulsado el desarrollo de métodos de laboratorio molecular para la detección de secuencias virales mutantes en aislados virales y directamente en muestras clínicas. La incorporación de estos métodos en la rutina de los laboratorios de virología de diagnóstico en el futuro debería contribuir a una detección más rápida y sensible del CMV farmacorresistente (229).

### **Efectos adversos**

Debido a la naturaleza compleja de la enfermedad para la que está destinado el foscarnet, es difícil diferenciar las reacciones adversas inducidas por el fármaco de las manifestaciones de la enfermedad subyacente.

Aproximadamente el 33% de los pacientes desarrollaron insuficiencia renal significativa durante los ensayos clínicos con foscarnet. Este estado renal se caracteriza por un aumento en la creatinina sérica > 2,0 mg/dL. Además se han reportado necrosis tubular renal y azotemia. Los pacientes difieren en el grado de disfunción renal inducida por el foscarnet (es decir, el cambio del aclaramiento de creatinina basal). En los pacientes con enfermedad renal pre-existente debe vigilarse estrechamente la toxicidad; sin embargo, no parece haber ninguna asociación entre el aclaramiento inicial de creatinina y el deterioro del aclaramiento producido por el fármaco. Sin embargo, es imprescindible seguir las directrices de dosificación específicos para la insuficiencia renal.

La insuficiencia renal basal se ha asociado con convulsiones que ocurren durante el tratamiento con foscarnet. Son raros tanto la nefropatía tóxica como la uremia (<1%).

Han sido reportados dolor de cabeza y convulsiones en el 26% y 10%, respectivamente, de los pacientes que recibieron foscarnet.

Los efectos sobre el sistema nervioso observados en al menos un 5% de los pacientes que recibieron foscarnet incluyen parestesias, mareos, contracciones musculares involuntarias, hipoestesia, y neuropatía periférica. Se ha reportado meningitis en el 1-5% de los que recibieron foscarnet. Ocasionalmente, se han producido neuropatía periférica y encefalopatía.

Se han observado cambios en el estado mental, como la depresión, la confusión y la ansiedad, en al menos un 5% de los pacientes.

Náuseas/vómitos y diarrea se han reportado en 47% y 30%, respectivamente, de los pacientes que recibieron foscarnet. Los efectos gastrointestinales reportados por al menos 5% de los pacientes que reciben foscarnet incluyen anorexia y dolor abdominal. Con menor frecuencia se ha desarrollado pancreatitis (5.1%).

La supresión de la médula ósea se ha reportado en 10% de los pacientes que recibieron foscarnet. La anemia se ha informado en 9-33%, dependiendo de la fuente. La granulocitopenia y la leucopenia son complicaciones hematológicas observadas en al menos 5% de los pacientes que reciben foscarnet. Otras reacciones menos comunes incluyen trombocitopenia, trombosis, y linfadenopatía.

Se han producido desequilibrios minerales y de los electrolitos con foscarnet incluyendo hipocalcemia (15%), hipofosfatemia (8%), hiperfosfatemia (6%), hipomagnesemia (15%), y la hipopotasemia (16%). El efecto sobre el calcio puede estar relacionado con la capacidad de foscarnet para quelar iones metálicos divalentes. La hipocalcemia se puede minimizar mediante una velocidad lenta de infusión. Los cambios en el equilibrio de electrolitos aumentan el riesgo de desarrollar convulsiones y disfunción cardíaca. Los pacientes que tienen enfermedad cardíaca, que están recibiendo fármacos que influyen en los electrolitos, o que tienen enfermedades neurológicas, como trastornos convulsivos, requieren una estrecha vigilancia durante el tratamiento. Factores distintos del desequilibrio electrolítico

que han precipitado convulsiones en pacientes que reciben foscarnet incluyen un recuento basal de neutrófilos absoluto bajo y deterioro renal. Las complicaciones respiratorias, como la tos y la disnea, se han experimentado por lo menos el 5% de los pacientes tratados con foscarnet. Otros efectos más graves pero menos frecuentemente reportados incluyen neumonía, infiltración pulmonar, neumotórax y hemoptisis (1-5%). La hemorragia pulmonar es rara (<1%).

Las reacciones dermatológicas notificadas en al menos un 5% de los pacientes que recibieron foscarnet incluyen erupciones cutáneas y diaforesis. Las reacciones que ocurren en el 1-5% de los pacientes son el prurito, rash maculopapular, y decoloración de la piel.

Los efectos cardiovasculares adversos experimentados por el 1-5% de los pacientes incluyen bloqueo AV de primer grado y ST-T cambios en la onda, cambios en el ECG, como la taquicardia sinusal, y enfermedad cerebrovascular. Los efectos cardíacos graves reportados en menos del 1% de los pacientes incluyen cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, paro cardíaco, y fibrilación auricular.

Las siguientes reacciones generales se han producido en al menos 5% de los pacientes: fatiga, rigidez, astenia, malestar, dolor, infección y sepsis. La fiebre se ha descrito hasta en un 65% de los pacientes tratados con foscarnet. Se ha reportado sarcoma en 1-5% de los pacientes. La incidencia de linfoma maligno es rara (<1%) (228).

## **Embarazo**

No se dispone de experiencia ni ensayos clínicos en gestantes

## **Lactancia**

No se dispone de información. Evitar su empleo en lactantes.

## Resumen de antivirales para el tratamiento de los herpes virus

Mecanismos de acción, vía de administración, aprobación de ANMAT

	Inhibición de/inhibidor	Aprobación ANMAT
ACICLOVIR	la ADN polimerasa que permite la replicación viral	SI
GANCICLOVIR	la ADN polimerasa que permite la replicación viral	SI
VALACICLOVIR	la ADN polimerasa que permite la replicación viral	SI
FOSCARNET	del sitio de unión del pirofosfato en la polimerasa de ADN viral	SI

## Variables Farmacocinéticas

	VD L/k	BD %	Unión a proteínas %	Vida Media h	Excreción
ACICLOVIR	0,6 L/k	15 a 30%	9-33%	2.5-3 h	renal
GANCICLOVIR	0.74 ± 0.15 L/k	8.5%	1-2%	2.9 h	renal
VALACICLOVIR	1.34 ± 0.65 L/k	54.5% ± 9.1%	13.5% to 17.9%	2.5 - 3.3 h	renal
FOSCARNET	0.4-0.6 L/k	12% a 22%	14-17%.	4.0 ± 2.0 h	renal

VD= Volumen de distribución; BD= Biodisponibilidad; Nd= no hay datos al presente; L= litros; k= kilogramo; h= hora

# TERAPEUTICA ANTIVIRAL CONTRA EL VIRUS SARS-COV-2, AGENTE ETIOLOGICO DE COVID 19

---

Hasta el presente no se dispone de ningún antiviral aprobado para el tratamiento de COVID 19.

Remdesivir, favipiravir e ivermectina, solo están autorizados para ser empleados en ensayos de investigación clínica o como tratamiento compasivo. Por otra parte, es de destacar que con la excepcion de la ivermectina, remdesivir y favipiravir, no se comercializan en Argentina.

## REMDESIVIR

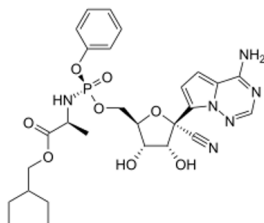
El remdesivir es un profármaco de un análogo de adenina, inhibidor de la polimerasa con actividad antiviral contra virus de ARN, que fue usado tanto para el tratamiento de SARS, MERS y durante el brote de Ébola en Africa (15).



## Origen y química

Remdesivir fue originalmente desarrollado por Gilead Sciences para el tratamiento del virus del ébola y las infecciones causadas por el virus de Marburgo. Posteriormente se observó que tendría actividad antiviral contra otros virus, como el virus sincitial respiratorio, el virus Junín, el virus de la fiebre de Lassa y posiblemente el coronavirus que causa el MERS.

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:

$C_{27} H_{35} N_6 O_8 P$

## Farmacodinamia

Remdesivir es un análogo de nucleósido que se utiliza para inhibir la acción de la ARN polimerasa. La duración de la acción es moderada, ya que este medicamento, se administra una vez al día. Debido a la selectividad mucho mayor de las polimerasas de ADN y ARN de mamíferos, incluida la ARN polimerasa mitocondrial humana, para el ATP sobre remdesivir trifosfato, remdesivir no es un inhibidor significativo de estas enzimas, lo que contribuye a su tolerabilidad general y perfil de seguridad.

## Mecanismo de acción

Remdesivir trifosfato actúa como análogo del trifosfato de adenosina (ATP) y compite con el sustrato ATP natural para la incorporación en las cadenas de ARN nacientes por la ARN polimerasa dependiente de ARN del SARS-CoV-2, lo que resulta en la terminación retardada de la cadena durante la replicación del ARN viral.

## Evaluación de la actividad antiviral

Remdesivir demostró tener eficacia *in vitro* contra SARS-CoV-2, cuando se administró concomitantemente con el antipalúdico cloroquine (16) e *in vivo* en el modelo primate (macaco rhesus), ya sea como profilaxis o terapia de la infección por MERS-CoV (17). Actualmente, el Instituto Nacional de Salud de EEUU (NIH) permite, la realización de ensayos clínicos con remdesivir para el tratamiento de COVID-19 (18).

Wang et al., (47) ha mostrado que la concentración efectiva-90 ( $CE_{90}$ ) de este antiviral frente al SARS-CoV-2 en cultivo de células Vero-E6, es de 1.76  $\mu\text{M}$ , sugiriendo que esta concentración podría alcanzarse en el ser humano sin dificultad. También se ha comprobado que remdesivir inhibe eficientemente la infección por el SARS-CoV-2 en cultivos celulares (células HuH-7 procedentes de cáncer hepático humano) (46)

La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA de los Estados Unidos) otorgó urgentemente la Autorización de Uso de Emergencia (AUE) para remdesivir para pacientes de COVID-19 el 1 de mayo de 2020. La AUE actualmente ha permitido el uso de remdesivir solo para el tratamiento de adultos y niños con sospecha o laboratorio confirmado de COVID-19 y enfermedad grave con saturación de oxígeno capilar periférica de  $SpO_2 \leq 94\%$ , que requieren oxígeno suplementario, ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea en una unidad de cuidados intensivos (19).

Se trata del primer ensayo clínico lanzado en los Estados Unidos para evaluar el tratamiento experimental para COVID-19. Remdesivir está indicado para ser administrado en el entorno hospitalario a la dosis de 100-200 mg/día por vía intravenosa, durante 5-10 días.

Según un análisis preliminar de los datos de un ensayo aleatorizado y controlado con 1063 pacientes, que comenzó el 21 de febrero, los pacientes hospitalizados con COVID-19 avanzado y afectación pulmonar que recibieron remdesivir se recuperaron más rápido que los pacientes similares que recibieron placebo. Todos los pacientes recibieron remdesivir a la dosis de 200 mg el día 1, seguido de 100 mg diarios durante los 9 días siguientes.

Resumiendo, mediante el uso compasivo de remdesivir, en EEUU, el 68% de los pacientes tuvieron una mejora en términos de requerimientos de oxígeno y muchos pacientes que estaban mecánicamente ventilados fueron extubados. Este ensayo, no incluyó un grupo de control; por lo tanto, extrapolar estos resultados concluyendo que hay un efecto antiviral directo no es prudente. Además, el pequeño tamaño de muestra, la breve duración del seguimiento, la ausencia de información sobre carga viral o el desconocimiento acerca de 8 pacientes inicialmente tratados pero sin información adicional, no permiten sacar conclusiones definitivas de la eficacia antiviral.

Por lo tanto, aun se esperan los resultados de ensayos comparativos (230, 231).

Por lo expuesto, hasta el momento no existe evidencia suficiente para llegar a una conclusión definitiva sobre los beneficios de remdesivir para reducir la mortalidad en pacientes con COVID-19. La evidencia científica disponible para decidir la importancia de remdesivir en el tratamiento de COVID-19 es de muy baja certeza. Esto significa que no es posible establecer si es efectivo, y si lo fuera, por lo menos, hasta el presente, no se puede determinar la relación costo/beneficio (289).

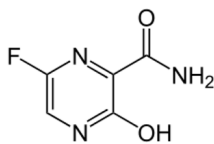
## FAVIPIRAVIR

Favipiravir es un análogo de guanina con estructura de pirazinacarboxamida, y su actividad antiviral disminuye en presencia de nucleósidos de purina debido a la competencia (232).

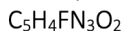
### Origeny química

Este antiviral se desarrollo originalmente Japón, para el tratamiento de la gripe aviar o la nueva influenza resistente a los inhibidores de la neuraminidasa.

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:



### Farmacodinamia

El favipiravir se administra como profármaco. Tiene una excelente biodisponibilidad (94%), un 54% de unión a proteínas y un volumen de distribución bajo (10 a 20 L). Alcanza la Cmax dentro de las 2 h posteriores a una dosis única. Tanto la Tmax como la vida media aumentan después de múltiples dosis. El favipiravir tiene una vida media corta (2.5 a 5 h) que conduce a una rápida eliminación renal en forma hidroxilada. La eliminación está mediada por la aldehído oxidasa y marginalmente por la xantina oxidasa. Favipiravir presenta

una farmacocinética tanto dependiente de la dosis como dependiente del tiempo.

### **Mecanismo de acción:**

Favipiravir tiene un mecanismo de acción novedoso en comparación con los antivirales contra la influenza existentes, dado que tiene la capacidad de prevenir tanto la entrada y salida del virus de las células. El favipiravir-RTP activo inhibe selectivamente la ARN polimerasa y previene la replicación del genoma viral. Existen varias hipótesis en cuanto a que cómo el favipiravir-RTP interactúa con la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp). Algunos estudios han demostrado que cuando se incorpora favipiravir-RTP en una cadena de ARN naciente, previene la elongación de la cadena de ARN y la proliferación viral.

### **Evaluación de la actividad antiviral**

Favipiravir fue evaluado en 2013 tanto *in vitro* como también *in vivo* en infecciones experimentales en cobayos inoculados con el virus de Junin, agente etiológico de la Fiebre Hemorrágica Argentina (FHA) y en los que se observó un potencial efecto antiviral (233). No obstante no es la droga utilizada en la actualidad para el tratamiento de la FHA.

Favipiravir demostró además que tiene actividad antiviral *in vitro* contra la influenza A, B resistente a oseltamivir y contra el virus de la hepatitis C (234).

El favipiravir se ha utilizado en el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por virus de ARN como la gripe, el Ebola y el Norovirus (235). Además de su actividad contra los virus mencionados, se ha reportado que favipiravir tiene eficacia terapéutica en cultivos celulares y modelos de ratón de arenavirus, bunyavirus, filovirus, virus del Nilo Occidental, virus de la fiebre amarilla, virus de la

fiebre aftosa y Virus de Lassa, incluidos los agentes que causan fiebres hemorrágicas virales y encefalitis (236)

Recientemente, en estudios *in vitro* y en humanos se ha reutilizado el favipiravir como agente experimental contra el SARS-CoV-2 en varios países, incluidos China y Japón. Un ensayo de control aleatorizado demostró que los pacientes con COVID-19 tratados con favipiravir tendrían una tasa de recuperación superior (71.43%) que los tratados con umifenovir (55.86%) y la duración de la fiebre y el tiempo de alivio de la tos serían más cortos en el grupo de favipiravir que en el grupo umifenovir (237).

Favipiravir tiene la ventaja sobre remdesivir, que se administra por vía oral, por lo que no requiere que el paciente este hospitalizado. La dosis terapéutica en tratamientos en ensayos clínicos, es de 1,600-2,400 mgr de dosis de carga seguida por 600-1,200 mgr dos veces al día durante 7 días.

Lamentablemente, la evidencia disponible para decidir qué rol asignar a favipiravir en el tratamiento de COVID-19, es hasta el presente, de muy baja certeza. Esto significa que no es posible establecer si es efectivo. Es posible que pueda llegar a ser una droga útil en el tratamiento de pacientes con síntomas leves a moderados. Sin embargo, aun se requiere disponer de los resultados de pruebas controladas aleatorizadas, antes de que este antiviral, pueda ser recomendado en el tratamiento de COVID-19 (288).

Finalmente se debe tener en cuenta que los efectos secundarios asociados a favipiravir son frecuentes, en su mayoría de tipo gastrointestinal y de severidad leve a moderada (237).

## **IVERMECTINA**

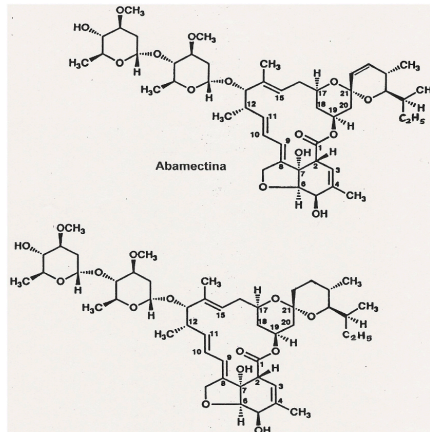
La ivermectina es una droga incluida en la Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud, primariamente aprobada para el tratamiento de endo y ectoparasitos de animales y

humanos, sin embargo, debido a que existe alguna evidencia de su actividad antiviral, se incluye en este texto.

## Origen y química

La ivermectina (IVM), una mezcla de 22,23 dihidro-avermectina B1a (80%) y 22,23 dihidro-avermectina B1b (20%), es una lactona macrocíclica, descubierta en 1975 por Satoshi Omura como un producto de fermentación del actinomiceto *Streptomyces avermitilis* que se desarrolló a principios de los años ochenta para tratar enfermedades parasitarias. Su alta lipofilidad y eficacia permiten su uso por diferentes vías, tanto oral, tópica así como inyectable, siendo altamente eficaz y en algunos casos con actividad prolongada.

Representación gráfica de las estructuras moleculares de avermectina B1a (abamectina) y de dihidroavermectina B1a (ivermectina)



## Farmacodinamia

Numerosos estudios llevados a cabo con ivermectina permitieron determinar que se trata de un fármaco de amplio espectro, con alta

solubilidad en lípidos y amplia actividad antiparasitaria, tanto en parásitos internos y externos, artrópodos, flavivirus, y micobacterias a través de una variedad de mecanismos. Además de tener efectos antiparasitarios y antivirales, este fármaco también tiene efectos inmunomoduladores. Los estudios han demostrado su efecto en la inhibición de la proliferación de células cancerosas, así como en la regulación de niveles de glucosa y colesterol en animales. A pesar de los numerosos estudios con este medicamento, aún no se conoce mucho de sus mecanismos de acción (285).

### **Mecanismo de acción**

Como antiparasitario:

La ivermectina actúa interfiriendo la función nerviosa y muscular tanto de los helmintos como de los insectos. El fármaco se une a los receptores de los canales de cloro activados por glutamato (GluClR) en las membranas de las células nerviosas y musculares de los invertebrados, lo que aumenta la permeabilidad a las moléculas de cloro, provocando una hiperpolarización celular, seguida de parálisis y muerte. La comunicación rápida en sistema nervioso es mediada por canales iónicos activados por neurotransmisores. Entre ellos se encuentran los receptores de la familia Cys-loop, que incluye a receptores nicotínicos (AChRs), de serotonina 5-HT<sub>3</sub>, GABA, glicina y glutamato (286).

Como antiviral:

Entre los múltiples mecanismos por los que realiza su función, el más aceptado, considera a la ivermectina como un inhibidor del transporte nuclear mediado por el heterodímero importina  $\alpha/\beta$ 1, responsable de la translocación de proteínas de diversas especies virales (VIH-1, SV40), indispensable para su replicación (290). Esta inhibición parece afectar a un número considerable de virus de ARN (291), como Dengue Virus 1-4 (DENV), West Nile Virus (WNV), Virus de la Encefalitis Equina Venezolana (VEEV) e Influenza. Además, se ha demos-



trado que la ivermectina es eficaz contra el virus de la pseudorrabia (PRV, con un genoma basado en ADN), tanto *in vitro* como *in vivo* (292), utilizando el mismo mecanismo. Recientemente, en 2020, Caly y col., han demostrado que el fármaco también inhibe la replicación del virus SARS-CoV-2 *in vitro*, sin aclarar cómo ocurre (293). Dado que el agente causante de COVID-19 es un virus de ARN, se puede esperar razonablemente una interferencia con las mismas proteínas y los mismos procesos moleculares descritos anteriormente (287).

En el estudio de Caly et al. (293), las células Vero-hSLAM se trataron con ivermectina después de 2 h de infección por SARS-CoV-2, lo que resultó en una reducción de ~ 5000 veces en el ARN viral después de 48 h (293). Si bien el resultado positivo obtenido en los estudios *in vitro* sugiere el posible potencial antiviral *in vivo* de la ivermectina, en la actualidad, se llevan a cabo estudios clínicos y mediante metaanálisis (300), para comprobar el efecto terapéutico de ivermectina en el tratamiento de COVID-19, tema que será tratado a continuación.

## **Farmacocinética**

La ivermectina es una lactona macrocíclica, muy liposoluble, lo que le da interesantes rasgos cinéticos. El fármaco se puede administrar por diversas vías con buena biodisponibilidad en todos los casos. Se ha utilizado en animales por las vías oral, subcutánea y tópica. En humanos está indicada por la vía oral (comprimidos) o tópica (loción o pomada). Se absorbe rápidamente y tiene un elevado volumen de distribución, vinculado a su elevada liposolubilidad. Se metaboliza parcialmente a nivel hepático y una porción importante se elimina en forma activa por bilis. Su persistencia en el organismo es prolongada, dada su concentración en tejido adiposo, que funciona como un compartimiento profundo que libera el fármaco lentamente.

Cuando el fármaco se administra por la vía oral, como se mencionó, se absorbe rápida y completamente. Se ha demostrado en animales rumiantes, que las concentraciones pulmonares superan unas tres veces las plasmáticas. Un estudio en cerdos, llevado a cabo por Errecalde

y col., empleando una formulación novedosa, en forma de spray nasofaríngeo, produjo concentraciones muy elevadas en tejido nasofaríngeo y pulmonar, comparativamente superiores a las obtenidas tras la administración de la misma dosis por la vía oral (301). Estos resultados abonan la hipótesis de que la administración directa en la zona de entrada del virus, puede dar lugar a concentraciones del orden de las reportadas como efectivas por el equipo australiano que determinó la eficacia de ivermectina frente a SARS COV2 “in vitro” (293).

### **Evaluación de la actividad antiviral**

SARS-CoV-2, el agente etiológico de COVID-19, es un virus de ARN de sentido positivo de cadena simple que está estrechamente relacionado con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV). Los estudios sobre las proteínas del SARS-CoV han revelado un papel potencial de IMP $\alpha$ / $\beta$ 1 durante la infección en el cierre nucleocitoplasmático dependiente de la señal de la proteína nucleocápside del SARS-CoV (294), que puede afectar la división de la célula huésped (295). Además, se ha demostrado que la proteína accesoria del SARS-CoV, ORF6 antagoniza la actividad antiviral del factor de transcripción STAT1 secuestrando IMP $\alpha$ / $\beta$ 1 en la membrana rugosa del retículo endoplasmático granular/Golgi (296). En conjunto, estos reportes sugirieron que la actividad inhibidora del transporte nuclear de la ivermectina puede ser eficaz en el tratamiento de la enfermedad COVID-19, provocada por el SARS-CoV-2.

Sin embargo, es muy importante tener presente, que la eficacia de una droga *in vitro* puede no necesariamente tener una correlación positiva cuando se la utiliza *in vivo*. Una de las posibilidades para asegurar la eficacia de un tratamiento, es mediante el Estudio Clínico Aleatorizado doble ciego, en el que se emplean grupos tratados y controles conformados por diseños experimentales estadísticamente representativos. Los resultados de estos estudios, son evaluados posteriormente en meta-análisis, definido esto como el análisis estadístico de una combinación de resultados de ensayos clínicos independien-

tes mediante una metodología objetiva estandarizada, que permite constatar en forma fehacientemente la eficacia del tratamiento.

Las agencias de regulatorias de evaluación y control de medicamentos como la ANMAT en nuestro país o la FDA en EEUU, no han aprobado hasta el presente (Enero, 2021) la ivermectina, como medicamento para el tratamiento de COVID 19. Sin embargo, se ha permitido su empleo en ensayos de evaluación clínica así como en terapias de uso compasivo en estadios terminales de la enfermedad.

Es de destacar que ningún ensayo clínico individual es lo suficientemente grande como para establecer claramente la eficacia de un medicamento.

Los datos combinados de todos los ensayos clínicos disponibles podrían ser una herramienta para evaluar la eficacia clínica de forma fiable. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, para que los ensayos puedan ser incluidos en un metaanálisis, deben tener un diseño experimental consistente y una evaluación estadística que asegure la validez del trabajo.

En el caso concreto de la enfermedad COVID-19, existen puntos finales concretos como para conocer la eficacia de los medicamentos a saber:

- Eliminación de la actividad viral en el organismo, medida por PCR.
- Disminución de la mortalidad.
- Eliminación/disminución de la sintomatología provocada por el virus.
- Disminución de los días de internación en hospitales.
- Disminución de internaciones.
- Disminución de entradas en Unidades de Cuidado Intensiva (UCI).

Al presente se han efectuado más de 1500 ensayos clínicos evaluando la actividad antiviral de la ivermectina, en distintos países del mundo (300).

La dosis de ivermectina empleada por vía oral oscila entre 0.2 mg/kg de peso corporal, hasta 0.6 mg/kg. En términos generales, la

duración del tratamiento con ivermectina oscilo entre 1 a 5 días consecutivos. También se establecieron ensayos en los que se administró ivermectina el día 0 y otra dosis el día 7 durante periodos prolongados en forma preventiva.

En la mayoría de estos ensayos, se observó que ivermectina era capaz de prevenir el desarrollo de la enfermedad y reducía el tiempo de eliminación viral y el período de hospitalización de los pacientes.

El tratamiento con ivermectina, disminuyó significativamente en un 43% el tiempo de recuperación de los pacientes ( $P < 0.0001$ ).

En lo que respecta a la disminución de la mortalidad, la ivermectina también demostró un beneficio estadísticamente significativo, reduciendo la mortalidad en un 83% ( $P < 0.0001$ ).

Los autores del presente trabajo, entienden que aun se requiere de más estudios clínicos aleatorizado doble ciego, que permitan confirmar los efectos benéficos de la ivermectina y el conocimiento de la dosis así como la vía de administración más efectiva.

La validez de los metaanálisis, está directamente relacionada a la calidad de los trabajos experimentales que integran el análisis. Lamentablemente no todos los ensayos clínicos se efectúan con diseños experimentales robustos y análisis estadístico debidamente implementados. Por lo tanto es frecuente encontrar que algunos en estudios clínicos con dosis bajas de ivermectina, algunos autores presentan buenos resultados, mientras que otros a esa misma dosis, no encuentran ningun beneficio en el tratamiento. Mientras como se observará a continuación, Rajter y col. (297) tienen observaciones positivas de la actividad antiviral de ivermectina a la dosis de 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal, estudios efectuados por un grupo español, liderado por Camprubí y col. (299) concluyó que la ivermectina a las dosis habituales (una sola aplicación de 0.2  $\text{mg}/\text{kg}$ ) no resultó en beneficio alguno en 13 enfermos de COVID-19.

Esta dificultad para comparar estudios en los cuales la gravedad de la enfermedad, puede llegar a ser diferente, impide sacar conclusiones definitivas. Los autores del presente trabajo, entienden que esta

misma dificultad puede presentarse en los meta-análisis, mas allá de que los diseños experimentales puedan ser semejantes, los niveles de enfermedad de los pacientes que reciben los tratamientos, pueden muy bien ser diferentes, con lo cual, se complica la obtención de resultados concluyentes. Por lo antedicho, la realización de estudios aleatorizados, randomizados, doble ciego con un número muy significativo de voluntarios/pacientes, es fundamental para la obtención de resultados categóricos para tomar decisiones sobre este fármaco.

### **Evaluación del efecto antiviral del fármaco ivermectina contra SARS-CoV-2.**

Existe un ensayo clínico, financiado por la Agencia Nacional de Promoción de la Investigación, el Desarrollo Tecnológico y la Innovación (Agencia I+D+i) a través de la Convocatoria de Ideas-Proyecto COVID-19, que demostró la capacidad de la ivermectina de reducir cargas virales en etapas tempranas de la infección.

El estudio, realizado por Krolewiecki y cols (302), reportó que la administración de ivermectina en dosis de 0,6 miligramos por kilo de peso -el triple de lo que usa habitualmente como dosis antiparasitaria- produce un incremento significativo en la eliminación del SARS-CoV-2. Los resultados fueron obtenidos a partir de un ensayo clínico realizado sobre 45 pacientes adultos con COVID-19 en un estado temprano de la enfermedad y con síntomas leves o moderados: 30 a los que se les administró la misma dosis del medicamento, y 15 casos control a los que no se les suministró ningún tratamiento. A modo de seguimiento, se evaluaron los potenciales efectos adversos del fármaco, así como de cuantificación de virus en secreciones respiratorias y de niveles de concentración de ivermectina en sangre. De acuerdo a lo comunicado, los pacientes que recibieron la droga presentaron una respuesta antiviral significativamente diferente a la de los casos control, lo que se evidenció en la disminución significativa de la carga viral en secreciones respiratorias. Esta fase se realizó en personas que manifestaban la enfermedad en forma leve o moderada

y estaban aisladas en diferentes instituciones de la salud, como el CEMIC, el Hospital Muñiz (ambos en CABA) y Cuenca Alta (Cañuelas).

# TERAPEUTICA ANTIVIRAL CONTRA EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

---

Ya hemos visto muchos de los antivirales para distintas indicaciones. En esta sección veremos aquellos fármacos destinados al tratamiento de VIH, muchos de los cuales ya los hemos abordado en otras secciones y aquí nos focalizaremos en su actividad contra el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

El objetivo de los medicamentos contra el VIH es evitar que el virus se multiplique en las células humanas.

La primera terapia contra el VIH con reportes científicos de eficacia fue la zidovudina en el año 1987, que es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa.

No obstante, una década después, los resultados de los estudios clínicos nos dejaron muy claro sobre las ventajas de combinar medicamentos para tratar el VIH, denominándose a partir de entonces terapia antirretroviral (ARV). El tratamiento diario incluyó tres medicamentos de un mínimo de dos clases terapéuticas de antivirales.

Si bien este tratamiento no es curativo, ha logrado disminuir la transmisión de VIH y prolongar la vida de los pacientes reduciendo

do el VIH a una condición crónica, y logrando que la progresión al SIDA se haya vuelto un hecho muy poco común (solo entre un 20 a un 39%).

El objetivo del uso de estos antiretrovirales puede ser como profilaxis posterior a una exposición; o bien como tratamiento, una vez que la enfermedad ya está declarada.

### **Profilaxis posterior a la exposición**

La profilaxis posterior a la exposición (PEP) tiene como objetivo la disminución del riesgo para contraer la infección por el VIH en las personas que se han expuesto al virus, ya que cuando se inicia la terapia hasta las 72 horas después de una exposición de tipo ocupacional (por un accidente relacionado con el trabajo) o no ocupacional (por ejemplo, durante relaciones sexuales sin protección, violación o el uso de materiales de inyección contaminados), la PEP reduce en más de 80% el riesgo de contraer la infección por el VIH.

La utilización de los antirretrovirales (ARV) en PEP es por un ciclo completo de 28 días para lograr que la intervención sea eficaz (238).

#### **Los esquemas de PEP recomendados son los siguientes:**

*En los adultos:* Tenofovir combinado ya sea con lamivudina (3TC) o emtricitabina (FTC) como medicamentos de base preferidos; estos son también los medicamentos preferidos en el tratamiento de la infección por el VIH. El tercer medicamento recomendado es el lopinavir reforzado con ritonavir (LPV/r), que también lo recomienda la OMS como un medicamento preferido en el tratamiento de esta infección.

*En los niños:* Zidovudina (AZT) y lamivudina (3TC) son los medicamentos de base para los niños de 10 años de edad o menores y el lopinavir reforzado con ritonavir (LPV/r) es el tercer medicamento preferido. Estas preferencias también concuerdan con los medicamentos preferidos en el tratamiento de la infección por el VIH en niños.



## Grupos terapéuticos para el tratamiento de la infección por VIH

Una infección por VIH se considera reciente cuando la misma es aquella que se presenta hasta 6 meses después de la infección. Las pacientes que están embarazadas deben comenzar el tratamiento de inmediato para prevenir la transmisión del VIH de madre a hijo y proteger la salud de la mujer (239, 242).

Los medicamentos de utilidad para tratar la infección por VIH se clasifican en clases de acuerdo con la fase del ciclo de vida del VIH que es inhibida por los mismos. Existen seis clases que se combinan entre sí.

Los grupos de ARV son: Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (grupo conocido habitualmente por las siglas: NRTI); inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI), inhibidores de la fusión (IF), inhibidores de la proteasa (IP), inhibidores de la integrasa (II), antagonistas de citoquina CCR5, inhibidores posteriores a la fijación o potenciadores farmacocinéticos.

Dentro de cada grupo se pueden enumerar distintos medicamentos:

**NRTI:** abacavir, emtricitabina, lamivudina; zidovudina, tenofovir (este último es análogo de nucleótido)

**NNRTI:** efavirenz, etravirina, nevirapina, rilpivirina

**Inhibidores de la proteasa (IP):** atazanavir, darunavir, fosamprenavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir

**Inhibidores de la Integrasa (IIs):** dolutegavir, raltegravir, elvitegravir, bictegravir

**Inhibidores de la fusión (FI):** enfuvirtida

**Antagonista CCR5:** maraviroc

**Inhibidores posteriores a la fijación:** ibalizumab

**Potenciadores farmacocinéticos:** cobicistat

## **Mecanismo de acción**

### **NRTI**

Compete con desoxinucleótidos naturales para su incorporación a una cadena de ADN viral en crecimiento. Sin embargo, los NRTI carecen de un grupo 3'-hidroxilo en el resto de desoxirribosa. Esta diferencia da como resultado la incorporación de un NRTI, y el siguiente desoxinucleótido entrante no puede formar el siguiente enlace fosfodiéster 5', 3' necesario para extender la cadena de ADN. El resultado es una terminación de la cadena en la síntesis de ADN.

El VIH incorpora mecanismos de resistencia a este grupo NRTI mediante:

- Introducción de mutaciones que permiten la discriminación entre nucleósidos naturales y sintéticos con lo que se impide la incorporación del fármaco.
- Introducción de mutaciones que conducen a un aumento de la pirofosforólisis, con lo cual se revierte el bloqueo de la cadena y se permite que continúe la síntesis del ADN.<sup>5</sup> Estas mutaciones se conocen como NAM (nucleoside associated mutations). En general, disminuyen la sensibilidad a casi todos los NRTIs excepto a la lamivudina, provocando una resistencia cruzada entre ellos en mayor o menor grado. Esto tendrá gran importancia en la elección de los fármacos de este grupo que deben intervenir en la terapia.
- Aumento en el número de enzimas (transcriptasa inversa) presentes en el virión, con lo cual disminuye la presión farmacológica.

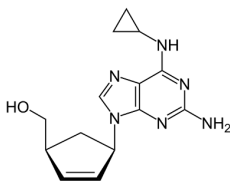
### **ABACAVIR (ABC)**

El abacavir, es vendido en Argentina como monodroga y en combinación con lamivudina, es un medicamento que se usa para prevenir y tratar el VIH / SIDA. De manera similar a otros inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTI), el abacavir se usa junto con otros medicamentos contra el VIH y no se recomienda por sí solo.

## Origen y química

El abacavir pertenece al grupo de NRTI y como tal comparte alguna de sus características químicas.

Representación gráfica de de la estructura molecular



Fórmula química:  
 $C_{14}H_{18}N_6O$

## Farmacodinamia y mecanismo de acción

Compete con desoxinucleótidos naturales para su incorporación a una cadena de ADN viral en crecimiento.

El abacavir en combinación con dolutegravir y lamivudina es uno de los regímenes de combinación recomendados inicialmente (solo para pacientes que son negativos al HLA-B\*5701) en la mayoría de las personas con VIH (243).

## Farmacocinética

El abacavir al igual que con otros NRTI, se fosforila intracelularmente a un metabolito activo. Esta fosforilación ayuda a almacenar el fármaco dentro de las células con lo cual ayuda a ejercer mejor su efecto. Se absorbe muy bien por vía oral (83% de biodisponibilidad) (243). Tiene una t<sub>1/2</sub> de 2 horas y su permanencia intracelular es de 4 horas, permitiendo una dosificación de 300 mG cada 12 hs. Después de su absorción, el abacavir se metaboliza principalmente por glucuro-

nidación (36%) y la enzima alcohol deshidrogenasa (30%) (244). Se consiguen altas concentraciones en el LCR (alrededor del 40% de la concentración plasmática).

## **Posología**

Permite una dosificación de 300 mg cada 12 hs.

## **Efectos adversos**

La administración de abacavir se ha asociado en hasta un 5% con reacciones de hipersensibilidad graves debido a la unión del fármaco a la proteína HLA-B\*5701, lo cual provoca un cambio en la tolerancia inmunológica y en la activación subsiguiente de células T citotóxicas que producen el síndrome de hipersensibilidad a abacavir (245).

### **Interacciones-Contraindicaciones**

La exposición a abacavir aumenta con el uso de etanol. Sin embargo, el abacavir no se asocia con otras interacciones medicamentosas significativas, porque no es un sustrato, inhibidor o inductor significativo de ningún miembro de la familia CYP, lo que lo convierte en una opción válida para pacientes que reciben otros sustratos CYP (244). No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal.

## **Resistencia**

Ver resistencia de grupo NRTI

## **Embarazo y lactancia**

El abacavir se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. No se recomienda el uso de abacavir en mujeres embarazadas. Se recomienda que las madres no amamenten a sus hijos mientras estén en tratamiento con este fármaco.

## LAMIVUDINA (3TC)

Como ya se describió en la sección de la terapéutica de la hepatitis B, la lamivudina es un análogo de di-desoxinucleósido que se fosforila intracelularmente al carbovir que como metabolito activo bloquea la elongación de la cadena de ADN. Su biodisponibilidad oral es del 70% y su vida media plasmática es de 4 horas pero su permanencia en la célula es de 12 a 18 horas, permitiendo una dosificación de 150 mg cada 12 hs o bien de 300 mg cada 24 hs. Un 90% del fármaco se excreta en forma inalterada por secreción catiónica orgánica activa en riñón, y solo el 5-10% sufre metabolismo hepático para formar un metabolito trans-sulfóxido, que luego también es eliminado por el riñón. Se deben considerar las interacciones con otros medicamentos que se secretan activamente a través del sistema de transporte catiónico orgánico (ej. trimetoprima). Su farmacocinética se ve muy afectada cuando la función renal está disminuida (clearance de creatinina menor a <50 ml / min (246). Casi no atraviesa la barrera hematoencefálica. Para más características del fármaco, ver ítem Terapéutica Antiviral contra el virus de la hepatitis B (VHB).

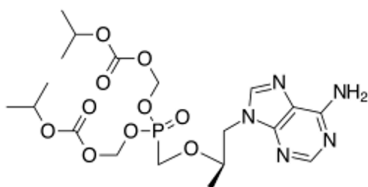
## EMTRICITABINA (FTC)

El fármaco fue ya descrito en la terapéutica antiviral contra el VHB. La emtricitabina es un análogo de nucleósido de citosina con una estructura similar a la lamivudina, lo que permite que estos agentes se usen indistintamente. Menos del 4% de la emtricitabina se une a las proteínas plasmáticas humanas. Después de una dosis oral única, la  $t_{1/2}$  de emtricitabina plasmática es de aproximadamente 10 horas, siendo eliminada principalmente por el riñón mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa (248). Emtricitabina no es un inhibidor del CYP humano; aproximadamente el 86% se recupera en la orina y el 14% se recupera en las heces. No se han informado interacciones medicamentosas significativas con em-

tricitabina. Casi no atraviesa la barrera hematoencefálica. Para más características del fármaco, ver ítem Terapéutica antiviral contra el virus de la hepatitis B (VHB).

## FUMARATO DE DISOPROXILO DE TENOFOVIR (TDF)

Representación gráfica de la estructura molecular



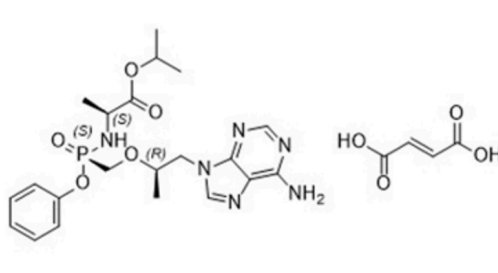
Fórmula química  
 $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P$

TDF es un profármaco de tenofovir, un diéster de nucleótido acíclico análogo de AMP que actúa como un potente inhibidor competitivo de la transcripción inversa del virus VIH-1. Debido a su  $t_{1/2}$  plasmática e intracelular prolongada (15 y 30 horas, respectivamente), su alta barrera para el desarrollo de mutaciones de resistencia viral, y su buena tolerabilidad, el TDF es uno de los fármacos antirretrovirales más utilizados a una única dosis oral diaria de 245 mg. El TDF se metaboliza intracelularmente al metabolito activo, difosfato de tenofovir (TFV-DP), que se incorpora al ADN proviral y altera su transcripción (249). El TDF no modifica el metabolismo de otros fármacos, y su metabolito tenofovir se elimina principalmente inalterado en la orina tanto por filtración glomerular como por secreción tubular proximal activa (243). Tiene nefrotoxicidad asociada a sus efectos sobre las mitocondrias de las células epiteliales del túbulo proximal y la alteración de la actividad de la citocromo c oxidasa mitocondrial (250, 251), así

como su efecto regulador a la baja sobre la óxido nítrico sintasa endotelial (252, 253). Casi no atraviesa la barrera hematoencefálica. Para más características del fármaco, ver ítem Terapéutica antiviral contra el virus de la hepatitis B (VHB).

## FUMARATO DE ALAFENAMIDA DE TENOFOVIR (TAF)

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química  
 $C_{21}H_{29}N_6O_5P$

TAF es el profármaco de tenofovir de nueva generación que tiene un fenol y un éster isopropílico de alanina en su estructura, propiedad que le permite tener un metabolismo distinto maximizando su potencia antiviral y mejorando su seguridad clínica. El  $T_{max}$  de TAF es de aproximadamente 2 horas, con un  $t_{1/2}$  plasmática de 90 minutos. El TAF penetra en el interior de las células, donde la catepsina A lo hidroliza a tenofovir, que posteriormente se fosforila a TFV-DP (254). Esto da como resultado concentraciones intracelulares más altas del resto fosforilado activo TFV-DP y concentraciones circulantes más bajas de tenofovir en relación con TDF. La seguridad renal se atribuye a concentraciones plasmáticas circulantes más bajas de tenofovir. Si bien el TAF se excreta principalmente en la orina y las heces,

predominantemente como tenofovir (255), debido a que el tenofovir es transportado activamente desde la sangre a las células del túbulo proximal del riñón por OAT1 y OAT3, una reducción en las exposiciones plasmáticas de tenofovir puede resultar en concentraciones más bajas en las células del túbulo proximal y por lo tanto en menos nefrotoxicidad. No obstante, a pesar de los indicadores favorables de seguridad renal, aun así el TAF puede ser potencialmente nefrotóxico en personas con enfermedades comórbidas, como enfermedad hepática crónica y diabetes mellitus (256). La dosificación habitual de TAF es de 25 mg / día (256). La dosis es menor (10 mg de TAF/día) se usa conjuntamente con un IP (cobicistat o ritonavir), mientras que la dosis de 25 mg es segura cuando se combina con INNTI o INSTI. Casi no atraviesa la barrera hematoencefálica. Para más características del fármaco, ver ítem Terapéutica antiviral contra el virus de la hepatitis B (VHB).

## **ZIDOVUDINA (AZT)**

En la Argentina se comercializan distintas formulaciones en base a zidovudina como monodroga y en combinación con lamivudina. Se recomienda ser utilizada siempre junto a otros antiretrovirales. La zidovudina está incluida en la Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud, los medicamentos más seguros y eficaces necesarios en un sistema de salud. Está disponible como medicamento genérico.

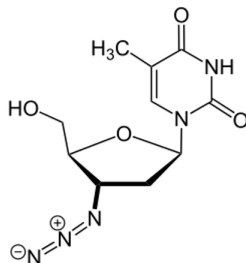
### **Origen y química**

La zidovudina se describió por primera vez en 1964. Fue aprobado en los Estados Unidos en 1987 y fue el primer tratamiento para el VIH. Zidovudina cristaliza en una estructura de sal monoclinica nucleada asimétrica, formando una red de dímeros de pares de bases con enlaces hidrógeno-nitrógeno-oxígeno igualados; su superestructura cris-



talizada multiescala y la polaridad del enlace electrostático del grupo de cabeza del surfactante se informó en 1987 y 1988.

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:  
C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

### **Farmacodinamia y mecanismo de acción**

La zidovudina /también llamado azidotimidina o AZT) es un análogo de timidina que se convierte en su forma activa de trifosfato intracelularmente, para luego unirse a la ADN polimerasa de la transcriptasa inversa que lleva a terminación de la cadena.

### **Farmacocinética**

Su biodisponibilidad oral es del 60 al 70%. También puede administrarse por vía intravenosa. Su vida media sérica es de 1 hora y su permanencia intracelular es de 3 horas. Sufre glucuronidación en el hígado dando un metabolito inactivo y finalmente se elimina por los riñones. Pasa al LCR una hora después de administrada.

### **Indicación y posología**

La zidovudina es considerada un adyuvante en la terapéutica de la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). En la ac-

tualidad no se considera adecuado el tratamiento de la infección por VIH con monoterapia, por lo que el uso de zidovudina, deberá indicarse siempre en combinación con otros agentes antirretrovirales. En la Argentina, por lo general se administra en combinación con lamivudina. Si bien en otros países se utiliza combinación con zalcitabina o didanosina, que hasta el presente, no están registrados en ANMAT.

La zidovudina, está indicada en:

- la prevención de la transmisión materno fetal en el parto.
- tratamiento de la infección por VIH en niños, en combinación con otros agentes antirretrovirales.
- la profilaxis post-exposición.

La zidovudina puede administrarse en forma intravenosa a una dosis de 1 mg/Kg en infusión de 1 hora cada 4 horas, hasta pasar a la vía oral. Se dosifica dos veces al día (dosis máxima diaria 160 mg).

### **Efectos adversos**

Los efectos secundarios de la zidovudina han llevado a su utilidad limitada en el arsenal terapéutico actual. Algunos efectos secundarios comunes incluyen supresión de la médula ósea (principalmente anemia macrocítica y neutropenia), náuseas y vómitos, pigmentación de las uñas y dolor de cabeza. También se han informado efectos secundarios graves pero menos comunes, que incluyen miopatía, miocardiopatía y acidosis láctica (a menudo con esteatosis hepática).

### **Resistencia**

Ver datos ya descriptos para el grupo terapéutico.

### **Embarazo y lactancia**

Debido a sus datos de seguridad y eficacia a largo plazo para mujeres embarazadas y el feto, la zidovudina sigue siendo uno de los medicamentos antirretrovirales recomendados para administrar durante el embarazo. Para las pacientes no embarazadas, la utilidad de

la zidovudina es más limitada, principalmente debido a su perfil de toxicidad y la necesidad de dosificación dos veces al día (257, 258).

## **NNRTI**

Este grupo de ARV bloquea la transcriptasa inversa (RT) uniéndose directamente a la enzima. Aunque los NNRTI no se incorporan al ADN viral, inhiben el movimiento de los dominios proteicos de RT que son esenciales para llevar a cabo la síntesis de ADN.

El mecanismo de resistencia que ejerce el VIH es la incorporación de mutaciones en el bolsillo hidrofóbico de unión de la transcriptasa inversa con el NNRTI con lo que se impide la unión del fármaco. En este caso, una única mutación puede conferir un elevado nivel de resistencia a uno o todos los fármacos de la misma familia.

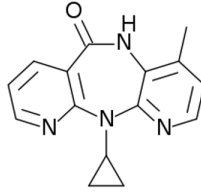
## **NEVIRAPINA (NVP)**

La nevirapina (NVP), comercializada con el nombre comercial Viramune entre otros, es un medicamento que se usa para tratar y prevenir el VIH/SIDA, específicamente el VIH-1. Por lo general, se recomienda su uso con otros medicamentos antirretrovirales. Puede usarse para prevenir la transmisión de madre a hijo durante el parto, pero no se recomienda después de otras exposiciones.

### **Origen y química**

La nevirapina fue descubierta por Karl D. Hargrave y sus colegas de Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. La nevirapina fue el primer NNRTI aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA).

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:  
 $C_{15}H_{14}N_4O$

### **Farmacodinamia y mecanismo de acción**

Bloquea la transcriptasa inversa (RT) uniéndose directamente a la enzima. Es activa contra el virus VIH-1 pero no contra el VIH-2.

### **Farmacocinética**

Biodisponibilidad 90%, alcanza concentraciones en el LCR del 45%. Se metaboliza por el sistema de citocromo P450 induciendo las enzimas CYP3A4 y CYP2B6.

### **Indicación y posología**

Su biodisponibilidad por vía oral es del 90%. Se une moderadamente a proteínas (60%). Es metabolizado extensamente por CYP3A4 y 2B6 y experimenta recirculación enterohepática. El 80% del fármaco se elimina en la orina (261). Autoinduce su propio metabolismo después de los primeros 14 días de tratamiento.

### **Efectos adversos**

Se ha notificado hepatotoxicidad, a menudo acompañada de síntomas sistémicos que incluyen insuficiencia hepática fulminante con la mayor incidencia en mujeres con un recuento de CD4 de  $\geq 250$  células

/ mm<sup>3</sup> y hombres con un recuento de CD4 de  $\geq 400$  células / mm<sup>3</sup> (261). También se ha informado que en hasta el 13% de los pacientes, durante las primeras 6 semanas de tratamiento, se observan erupciones dérmicas, eosinofilia y hasta síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. El uso de nevirapina se ha visto limitado en gran medida por el desarrollo de resistencia a este agente y su incidencia de efectos secundarios graves dependiente del recuento de CD4.

### **Resistencia**

Ver datos ya descriptos para el grupo terapéutico.

### **Embarazo y lactancia**

Sin embargo, sigue siendo una opción principalmente en mujeres embarazadas con VIH (259,260).

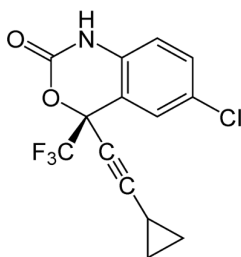
### **EFAVIRENZ (EFV)**

Efavirenz, es un medicamento antirretroviral que se usa para tratar y prevenir el VIH / SIDA. Generalmente se recomienda su uso con otros antirretrovirales. Puede usarse para la prevención después de una herida por pinchazo de aguja u otra exposición potencial.

### **Origen y química**

Efavirenz se describe químicamente como (S)-6-cloro-(ciclopropiletinil)-1,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-uno. Efavirenz es un polvo cristalino de color blanco a ligeramente rosado con una masa molecular de 315,68 g / mol, prácticamente insoluble en agua.

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:



### **Farmacodinamia y mecanismo de acción**

Al igual que otros miembros del grupo terapéutico, bloquea la transcriptasa inversa (RT) uniéndose directamente a la enzima.

### **Farmacocinética**

Efavirenz se absorbe en un 50% por vía oral y el grado de absorción aumenta en el contexto de una comida rica en grasas. Se une en más del 99% a proteínas y se metaboliza a través del metabolismo oxidativo principalmente por CYP2B6 y CYP3A4. Efavirenz es un potente inductor de estas dos enzimas y debe usarse con precaución cuando se administra con fármacos que son metabolizados por CYP2B6 y 3A4. Tiene una vida media prolongada (40-55 horas) que permite la dosificación una vez al día.

### **Resistencia**

Ver datos ya descriptos para el grupo terapéutico.

## **Indicación y posología**

Su dosis recomendada es de 600 mg por vía oral una vez al día y debe administrarse preferiblemente a la hora de acostarse debido a los efectos secundarios del sistema nervioso central (SNC), que incluyen sueños vívidos, mareos y alucinaciones.

## **Efectos adversos**

Más del 50% de los pacientes experimentaron una gran variedad de efectos secundarios en el SNC. Aunque es menos común, el uso de efavirenz también se ha asociado con trastornos psicóticos como depresión, insomnio, manía o bien tendencias suicidas. La incidencia de estos efectos secundarios es más alta en las primeras 4 semanas de terapia. La erupción en piel está presente en un 26% de los pacientes y puede generar reacciones cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson. Otros efectos secundarios notificados incluyen hipercolesterolemia (hasta un 40%) y aumento de las transaminasas hepáticas (hasta un 8%).

## **Embarazo y lactancia**

Cabe señalar que efavirenz es un embarazo de categoría D en el que el uso de este agente en el primer trimestre se ha asociado con defectos del tubo neural tanto en primates como en humanos (262).

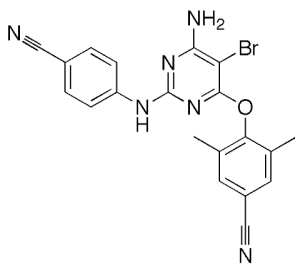
## **ETRAVIRINA (ETR)**

La etravirina es un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI). A diferencia de los agentes disponibles actualmente en la clase, la resistencia a otros NNRTI no parece conferir resistencia a la etravirina.

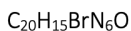
## Origen y química

La etravirina es una diarilpirimidina (DAPY), un tipo de molécula orgánica con cierta isomería conformacional que puede unirse a la enzima transcriptasa inversa en múltiples conformaciones, lo que permite una interacción más sólida entre etravirina y la enzima, incluso en presencia de mutaciones.

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:



## Farmacodinamia y mecanismo de acción

Etravirina se une directamente a la transcriptasa inversa (TI) y bloquea las actividades de la polimerasa del ADN dependiente del ARN y del ADN mediante el bloqueo de la región catalítica de la enzima.

## Farmacocinética

Su biodisponibilidad oral aumenta en el contexto de los alimentos y se recomienda su ingesta con alimentos. Se metaboliza en el hígado a través de CYP3A4, 2C9 y 2C19 a sus metabolitos y el 86% se excreta principalmente en las heces como fármaco inalterado



(263). Debido a que su metabolismo está mediado por múltiples enzimas CYP450 de las que es un sustrato, inductor e inhibidor, se debe tener precaución al administrar este agente con fármacos que también son altamente metabolizados a través de este sistema enzimático.

### **Indicación y posología**

La etravirina es una opción de tratamiento viable en pacientes que han desarrollado resistencia tanto a efavirenz como a nevirapina. Su dosis recomendada es de 200 mg por vía oral dos veces al día.

### **Resistencia**

Ver datos ya descriptos para el grupo terapéutico.

### **Efectos adversos**

A diferencia de efavirenz, la etravirina no se asocia con alteraciones del SNC. La erupción se produce en el 15% de los pacientes. También se han informado hiperglucemia e hipercolesterolemia (264).

### **Embarazo y lactancia**

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de etravirina en mujeres embarazadas o en lactancia, por lo que sólo se debe utilizar durante la gestación si el posible beneficio justifica el riesgo potencial.

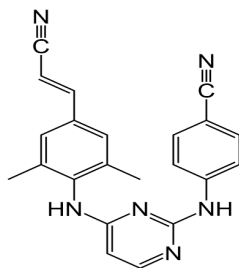
## **RILPIVIRINA (RPV)**

Rilpivirina es un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI) de segunda generación con mayor potencia, vida media más prolongada y perfil de efectos secundarios reducido en comparación con NNRTI más antiguos, como efavirenz.

## Origen y química

La rilpivirina es un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido de segunda generación utilizado en combinación con otros agentes antirretrovirales en la terapia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:



## Farmacodinamia y mecanismo de acción

Rilpivirina es un agente diarilpirimidínico indicado para control del VIH-1. La actividad de rilpivirina se basa en una inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa (TI) del VIH-1. Rilpivirina no inhibe las polimerasas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  del ADN celular humano.

## Farmacocinética

La absorción aumenta notablemente en presencia de alimentos y depende del pH gástrico. Los agentes supresores de formación de ácido gástrico deben separarse por al menos 2 horas de administración de rilpivirina y deben evitarse por completo los inhibidores de la bomba de protones. Está altamente unida a la albúmina (99%) y es metabolizada por CYP3A4, por lo que agente inductores o inhibidores del

CYP3A4, pueden alterar significativamente los niveles séricos de rilpivirina. Tiene una vida media prolongada (50 horas), lo que permite una dosificación conveniente una vez al día. (265).

### **Indicación y posología**

La rilpivirina está indicada en pacientes con una carga viral basal de  $\leq 100.000$  copias/ml. La rilpivirina se considera un agente alternativo para el tratamiento del VIH y ofrece la ventaja de un régimen de una sola toma diaria de 25 mg, menos interacciones medicamentosas y en general, bien tolerada. Su uso puede estar limitado por sus tasas de eficacia inferiores en pacientes con cargas virales basales elevadas e interacciones farmacológicas con agentes supresores de ácido.

### **Resistencia**

Ver datos ya descriptos para el grupo terapéutico.

### **Efectos adversos**

La administración de rilpivirina se ha asociada con erupción cutánea (3%), aunque en mucho menor grado en comparación con nevirapina y efavirenz. Se notificaron efectos secundarios sobre el SNC incluida depresión, en el 9% de los pacientes. También se han informado elevaciones de las transaminasas hepáticas y, por lo tanto, deben usarse con precaución en pacientes con disfunción hepática (265).

### **Embarazo y lactancia**

En cambio, los datos sobre seguridad y farmacocinética de la rilpivirina son insuficientes para recomendar su uso durante el embarazo.

## INHIBIDORES DE LA PROTEASA

Este grupo terapéutico corresponde a los ARV que como mecanismo de acción se unen a la proteasa del VIH-1 y bloquean la escisión proteolítica de los precursores de proteínas que son necesarios para la producción de partículas virales.

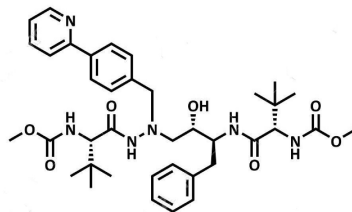
### ATAZANAVIR (ATV)

Atazanavir, se emple junto a otros antivirales como ritonavir, para el tratamiento del virus VIH, tanto en adultos como en niños. Si bien atazanavir no cura el VIH, puede reducir su probabilidad de desarrollar el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y enfermedades relacionadas con el VIH como son las infecciones graves o el cáncer.

#### Origen y química

El sulfato de atazanavir es una sal de sulfato de atazanavir, un análogo aza-dipéptido con un sustituyente bis-arilo en el resto (hidroxietil) hidrazina con actividad contra las formas de tipo salvaje y mutante de la proteasa del VIH. Atazanavir no eleva los lípidos séricos, un problema común con otros inhibidores de proteasa.

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:  
 $C_{38}H_{54}N_6O_{11}S$

## **Farmacodinamia y mecanismo de acción**

Atazanavir pertenece al grupo farmacoterapéutico de los inhibidores de las proteasas, código: ATC J05AE.

Atazanavir es un inhibidor de la proteasa azapeptídica del VIH-1. El compuesto selecciona e inhibe el procesamiento específico del virus de las proteínas víricas Gag-Pol en las células infectadas por VIH-1, previniendo así la formación de viriones maduros y la infección de otras células

## **Farmacocinética**

El atazanavir experimenta una rápida absorción oral (70% de biodisponibilidad oral). El uso concomitante con supresores de ácido como inhibidores de la bomba de protones y agentes reductores de ácido como los antagonistas del receptor de histamina-2 y antiácidos reduce significativamente sus concentraciones séricas. Como todos los IP, su metabolismo hepático (isoenzimas del citocromo P450 -en el caso de atazanavir la isoenzima CYP3A4), hace que su potencial de interacciones medicamentosas con otros fármacos que utilizan este sistema sea elevado ; ejemplo con inmunodepresores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus), estatinas, amiodarona, analgésicos opiáceos (dextropropoxifeno, meperidina), benzodiacepinas (diazepam, flurazepam, midazolam [por vía oral], triazolam) clozapina, colchicina (en caso de insuficiencia renal o hepática), derivados de la ergotamina, drogas de abuso (éxtasis, metanfetamina), , inhibidores de la 5-fosfodiesterasas como sildenafil (266).

## **Indicación y posología**

La dosis recomendada de 300-400 mg una vez al día. El nicho terapéutico del atazanavir son pacientes con VIH sin tratamiento previo que no estén recibiendo tenofovir o un inhibidor de la bomba de protones. Para la mayoría de los demás pacientes, se recomienda un régimen de atazanavir de 300 mg asociado a 100 mg de ritonavir.

## **Resistencia**

Ver datos ya descriptos para el grupo terapéutico.

## **Efectos adversos**

El efecto secundario más común es un aumento de la bilirrubina indirecta, que se produce en aproximadamente el 40% de los pacientes, pudiéndose observar casos de coleditiasis y nefrolitiasis (267). También se informó erupción en aproximadamente el 20% de los pacientes, con una mediana de aparición de 7 semanas. Una reacción adversa menos común pero grave notificada con atazanavir incluye la prolongación del intervalo PR, bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado, por lo que atazanavir debe usarse con precaución en pacientes con una anomalía de la conducción cardíaca preexistente. Su uso está contraindicado con algunos fármacos inhalados como fluticasona, budesonida (266) (potencia el síndrome de *Cushing*) o salmeterol (incrementa las chances de presentar una prolongación del intervalo QT).

## **Embarazo y lactancia**

Pertenece a la categoría B de FDA (puede administrarse en la gesta. Durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, debido a los datos disponibles limitados y a la variabilidad entre pacientes durante el embarazo, se puede considerar la monitorización terapéutica del fármaco (MTF) para asegurar la exposición adecuada a la madre.

## **DARUNAVIR (DRV)**

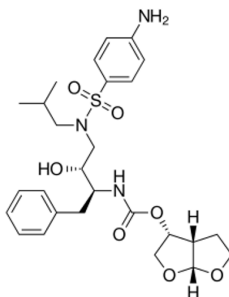
Darunavir es una medicación antiretroviral utilizada para el tratamiento y la prevención del VIH/SIDA. Está incluido en la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud.

Por lo general se recomienda su administración junto a otros antiretrovirales.

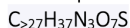
## Origen y química

El darunavir fue aprobado para uso médico en los Estados Unidos en 2006 y en la Unión Europea en febrero de 2007. El darunavir es un inhibidor no peptídico de la proteasa (PR) que se aloja en el sitio activo de la PR a través de varios enlaces de hidrógeno. Fue desarrollado para aumentar las interacciones con la proteasa del VIH-1 y para ser más resistente contra las mutaciones del VIH-1.

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:



## Farmacodinamia y mecanismo de acción

Inhibe selectivamente la división de las poliproteínas codificadas Gag-Pol del VIH en las células infectadas por el virus, previniendo así la formación de partículas virales maduras e infecciosas.

## Farmacocinética

Darunavir tiene una absorción del 30% después de la administración oral, y su administración con alimentos, aumenta la biodisponibili-

dad. Se une en gran medida a proteínas (95%) a la glicoproteína ácida alfa1 y es metabolizada por CYP3A4. Su vida media de eliminación es de aproximadamente 15 horas.

### **Indicación y posología**

Las dosis son de 600-800 mg dos veces al día generalmente asociado a ritonavir 100 mg (2 veces al día) (267).

### **Resistencia**

Ver datos ya descriptos para el grupo terapéutico.

### **Efectos adversos**

Los efectos secundarios gastrointestinales son los más comunes (náuseas, vómitos, diarrea. La incidencia de erupción cutánea es del 10% de los pacientes tratados y se presenta durante las primeras 4 semanas de tratamiento. La hepatotoxicidad (hepatitis aguda) se observa hasta en un 0,5% de los casos. Como otros IP, darunavir también se asocia con complicaciones metabólicas, que incluyen dislipidemia e hiperglucemia (267). Tiene una barrera más alta de resistencia que otros IP y una eficacia antiviral superior en comparación con lopinavir/ ritonavir (268).

### **Embarazo y lactancia**

Su categoría de riesgo para FDA es B, sin embargo debido a sus asociaciones, se debe utilizar darunavir durante el embarazo solamente si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo.

## **FOSAMPRENAVIR (FPV)**

Fosamprenavir es un profarmaco antiretroviral que previene que el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se multiplique en el orga-

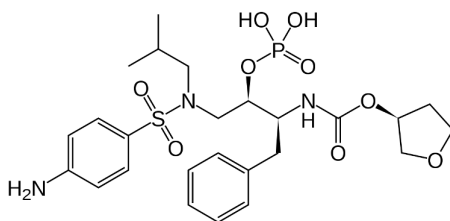


nismo. Está indicado en pacientes  $\leq 6$  años en los que se administra combinado con dosis bajas de ritonavir y con otros antirretrovirales, de modo tal de permitir dosis mas bajas de fosamprenavir.

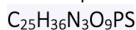
## Origen y química

El fosamprenavir es una sulfonamida con una estructura basada en la de la sulfanilamida sustituida en el nitrógeno de la sulfonamida por un (2R, 3S) -4-fenil-2- (fosfonooxi) -3 - ([(3S) -tetrahidrofuran-3-iloxi] grupo carbonil} amino) butilo. Es un profármaco inhibidor de la proteasa del VIH y del fármaco antirretroviral amprenavir.

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:



## Farmacodinamia y mecanismo de acción

Siendo un profármaco del amprenavir que es un inhibidor competitivo de la proteasa del VIH-1. Previene el procesado de poliproteínas precursoras virales gag y gag-pol y da lugar a partículas virales inmaduras no infecciosas.

## Farmacocinética

Fosamprenavir es el profármaco fosforilado de amprenavir, que luego de ingresado al organismo se une a la glicoproteína ácida alfa1 y se

metaboliza principalmente en el hígado a través de CYP3A4 como otros IP (269).

### **Indicación y posología**

Su dosis oral varía entre 700 a 1400 mg dos veces al día generalmente asociado a ritonavir.

### **Resistencia**

Ver datos ya descriptos para el grupo terapéutico.

### **Efectos adversos**

Los efectos secundarios más comunes incluyen sarpullido, náuseas, vómitos y diarrea o bien hipertrigliceridemia (270).

### **Embarazo y lactancia**

El pasaje placentario es bajo a moderado. Debe monitorearse su uso durante la gestación.

## **LOPINAVIR (LPV)**

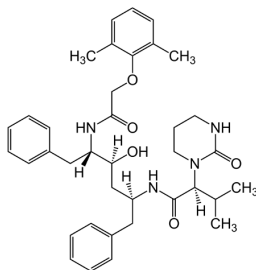
Lopinavir se utiliza en la infección por VIH-1. La administración en una combinación a dosis fija con ritonavir ha demostrado tener eficacia clínica tanto en pacientes que no habían recibido antirretrovirales previamente, como así también en aquellos pacientes con exposición previa a los mismos.

### **Origen y química**

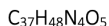
En 1997, el laboratorio Abbott dio a conocer en la 4ª Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas, un nuevo inhibidor de proteasa, ABT-378, que más tarde se denominaría lopinavir. Los es-

tudios efectuados, demostraron que lopinavir es de 3 a 4 veces más activo contra el VIH que ritonavir. Administrado solo, lopinavir exhibe poca biodisponibilidad. Sin embargo, sus niveles en sangre aumentan drásticamente con dosis bajas de ritonavir, el cual es un potente inhibidor del citocromo P450 3A4.

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:



## Farmacodinamia y mecanismo de acción

Lopinavir proporciona la actividad antiviral. Es un inhibidor de las proteasas del VIH-1 y VIH-2. La inhibición de la proteasa del VIH previene el corte de la poliproteína gag-pol, dando lugar a la producción de un virus inmaduro no infeccioso.

## Farmacocinética

Lopinavir es el único IP que está co-formulado con ritonavir. La formulación actual de lopinavir se absorbe rápidamente cuando se administra por vía oral y no se ve afectada significativamente por la presencia o ausencia de alimentos. Cuando se administra con ritonavir, el AUC aumenta significativamente potenciando un potente efecto farmacológico antiviral. Sufre un metabolismo oxidativo sig-

nificativo mediado por CYP3A4 y, junto con ritonavir, es un inhibidor potente de CYP3A4, por lo que tiene un elevado potencial de interacciones medicamentosas.

### **Indicación y posología**

La dosis es lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg dos veces al día o lopinavir 800 mg / ritonavir 200 mg una vez al día. Cuando se administra en combinación con inductores potentes de CYP3A4 como efavirenz, nevirapina y amprenavir, la dosis debe aumentarse a lopinavir 500 mg / ritonavir 125 mg dos veces al día (271).

### **Resistencia**

Ver datos ya descriptos para el grupo terapéutico.

### **Efectos adversos**

Los efectos adversos comunes de lopinavir / ritonavir incluyen anomalías metabólicas como hipercolesterolemia, hiperglucemia, resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia (esta última hasta un 39% del total de pacientes). También se ha observado pancreatitis; náuseas, diarrea, y probablemente se atribuyan a los 200 mg de ritonavir concomitante. Se han notificado casos bloqueo auriculoventricular completo, prolongación del QT, torsades de pointes y miocardiopatía (principalmente en recién nacidos por lo que no se recomienda en pacientes con cardiopatías congénitas).

### **Embarazo y lactancia**

Categorizado C por FDA.

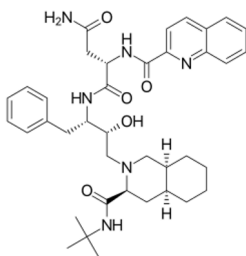
## SAQUINAVIR (SQV)

El saquinavir (SQV), es un fármaco antirretroviral que se administra junto a otros antivirales como ritonavir o la combinación lopinavir/ritonavir, para tratar y/o prevenir el VIH/SIDA.

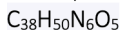
### Origen y química

Saquinavir fue desarrollado por la compañía farmacéutica Roche. Se trata del sexto antirretroviral y el primer inhibidor de la proteasa que fuera aprobado por la FDA, EEUU.

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:



### Farmacodinamia y mecanismo de acción

Es un inhibidor competitivo de la proteasa del VIH. El saquinavir se une al sitio activo de la proteasa viral y previene la escisión de las poliproteínas virales, evitando la maduración del virus. Saquinavir inhibe las proteasas del VIH-1 y del VIH-2.

## **Farmacocinética**

La biodisponibilidad oral de saquinavir es escasa ya que sufre un importante metabolismo de primer paso, pero aumenta con una comida, especialmente aquella rica en grasas, razón por la cual se administra con las comidas (272).

## **Indicación y posología**

Su uso ha disminuido debido a su formulación farmacéutica (necesidad de administrar una gran cantidad diaria de pastillas), la obligatoria necesidad de dos dosis diarias, y las posibles toxicidades cardíacas.

## **Resistencia**

Ver datos ya descriptos para el grupo terapéutico.

## **Efectos adversos**

Los efectos adversos comunes incluyen náuseas (10%), prolongación del intervalo PR y del QT, torsades de pointes, etc (272). Se recomienda realizar un electrocardiograma (ECG) basal antes de iniciar el tratamiento con saquinavir. Está contraindicado en pacientes con QTc prolongado, hipopotasemia o hipomagnesemia refractaria y bloqueo AV completo (272).

## **Embarazo y lactancia**

Categorizado B por FDA.

## **TIPRANAVIR (TPV)**

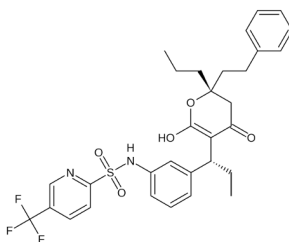
Tipranavir es un agente no peptidomimético que inhibe la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) de tipo silvestre o sea más frecuentemente encontrado en la población general, así como

a las cepas resistentes a los medicamentos. No se debe administrar a pacientes que no hubieran tenido previa exposición a medicamentos. Debe ser administrado junto a ritonavir y eventualmente junto a otros antivirales.

## Origen y química

Tipranavir es una dihidropirona que contiene sulfonamida y un inhibidor de proteasa, no peptídico que tiene actividad antiviral sobre la proteasa del VIH.

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:  
 $C_{31}H_{33}F_3N_2O_5S$

## Farmacodinamia y mecanismo de acción

Inhibidor no peptídico de proteasa de VIH-1. Inhibe la reproducción del virus evitando la maduración de las partículas virales.

## Farmacocinética

Tiene muy baja biodisponibilidad oral. Se une en gran medida a las proteínas (99%) tanto de la albúmina como de la glicoproteína ácida alfa 1 y se metaboliza a través de CYP450 a través de 3A4 y 2D6.

## **Indicación y posología**

Tipranavir en una dosis de 500 mg dos veces al día administrada con 200 mg dos veces al día de ritonavir, es una opción de rescate para pacientes con resistencia documentada a uno o más IP. La carga de píldoras diaria que se requiere administrar, su baja tolerabilidad y su perfil de toxicidad han impedido un uso generalizado de este medicamento.

## **Resistencia**

Ver datos ya descriptos para el grupo terapéutico.

## **Efectos adversos**

Se asocia con efectos secundarios poco frecuentes pero graves como hepatitis fulminante (273), o hemorragia intracraneal.

## **Embarazo y lactancia**

Categorizado C por FDA.



## INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (IIS O INSTI)

---

Los inhibidores de la integrasa impiden que la enzima integrasa catalice la formación de enlaces covalentes entre el anfitrión y el ADN viral, esto a su vez previene la incorporación de ADN viral en el cromosoma del huésped. Todos los INSTI pueden unirse a cationes polivalentes, por lo que tiene el potencial de interacción con productos como antiácidos que contienen magnesio, aluminio y calcio, separando la administración oral de estos elementos.

### **DOLUTEGRAVIR (DTG)**

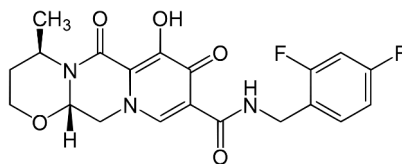
El dolutegravir fue aprobado para uso médico en los Estados Unidos en 2013. Está incluido en la Lista de medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud. El efecto de este fármaco no tiene homología en células huésped humanas lo que le confiere una excelente tolerabilidad y mínima toxicidad. Dolutegravir fue desarrollado

por ViiV Healthcare, una compañía independiente que enfoca su actividad en los pacientes con VIH.

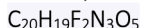
### Origen y química

La droga fue aprobada por la FDA el 12 de agosto de 2013. El 21 de noviembre de 2017, dolutegravir, en combinación con rilpivirina, fue aprobada como parte del primer régimen de tratamiento completo con solo dos medicamentos para el tratamiento de adultos con VIH-1

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:



### Farmacodinamia y mecanismo de acción

Inhibe la integrasa del VIH uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando la transferencia de la cadena durante la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, la cual es esencial para el ciclo de replicación del VIH.

### Farmacocinética

Dolutegravir tiene una biodisponibilidad que varía entre un 33 y un 66%. Su absorción aumenta en el contexto de una comida rica en grasas. Se une en más del 99% a proteínas y se metaboliza principalmente por UGT1A1 y mínimamente por CYP3A. Por esta razón, cuando

se administra con medicamentos que son inductores de UGT1A y CYP3A, incluido efavirenz, rifampicina, fosamprenavir o tipranavir, debe dosificarse a una dosis mayor (274).

### **Indicación y posología**

Es un fármaco activo contra algunas cepas de VIH-1 que son resistentes a elvitegravir y raltegravir, por lo que puede ser una opción viable en pacientes que no respondieron a estos esquemas. Su dosis es de 50 mg por vía oral una vez al día.

### **Resistencia**

Ver datos ya descriptos para el grupo terapéutico.

### **Efectos adversos**

Es generalmente bien tolerado, siendo el dolor de cabeza (2%) y el insomnio (3%) los efectos adversos más comunes, sumados a un aumento de la concentración de creatinina sérica.

### **Embarazo y lactancia**

Si bien es categoría B, no utilizar dolutegravir en el 3° trimestre de gestación por riesgo de defectos en el tubo neural.

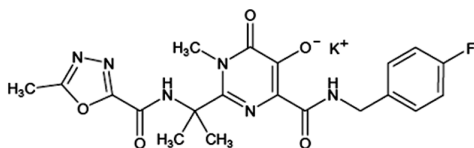
## **RALTEGRAVIR (RAL)**

Raltegravir (RAL), es vendido en la Argentina, bajo la marca Isentress. Se trata de un medicamento antirretroviral que se usa, junto con otros medicamentos, para tratar el VIH/SIDA. También se puede utilizar, como parte de la profilaxis posterior a la exposición, de modo tal de prevenir la infección por VIH.

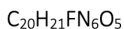
## Origen y química

Raltegravir es una molécula pequeña con actividad antirretroviral, producida por Merck & Co., que se utiliza para tratar la infección por VIH. Recibió la aprobación de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) el 12 de octubre de 2007 y es el primero en recibir dicha aprobación de una nueva clase de medicamentos contra el VIH, denominados inhibidores de la integrasa.

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula Química:



## Farmacodinamia y mecanismo de acción

El fármaco inhibe la actividad catalítica de la integrasa del VIH-1, lo que impide la inserción del ADN del VIH-1 en el genoma de la célula huésped. La integrasa es una enzima vital que cataliza dos reacciones, que deben ocurrir para la inserción del ADN viral en el ADN del huésped.

## Farmacocinética

En 3 horas luego de administrada, se logra concentraciones plasmáticas efectivas. Un 83% va unido a proteínas plasmáticas. Está presente en LCR a una concentración del 5% de sus niveles plasmáticos.

Sus potenciales interacciones medicamentosas se atribuye a que raltegravir se metaboliza principalmente a través de glucuronidación mediada por UGT1A1, y no a través del sistema enzimático CYP; ra-

zón por la cual, sus concentraciones pueden aumentar o disminuir si se administran concomitantemente con inhibidores o inductores de UGT1A1, como rifampicina. Se excreta tanto en heces (51%) como en orina (32%) como fármaco inalterado.

### **Indicación y posología**

Es un fármaco activo contra algunas cepas de VIH-1 y también parcialmente contra el VIH-2. Sus dosis orales recomendadas en adultos son dos tomas diarias de 400 mg.

### **Resistencia**

Ver datos ya descriptos para el grupo terapéutico.

### **Efectos adversos**

Los efectos secundarios más comunes informados son dolor de cabeza, náuseas y fatiga, rabdomiólisis y miopatía (275).

### **Embarazo y lactancia**

Categorizado C para FDA para su durante la gesta

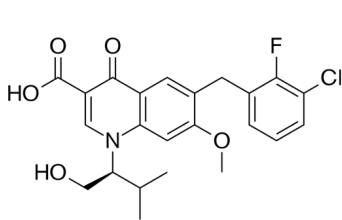
## **ELVITEGRAVIR (EVG)**

Elvitegravir está aprobado para su uso en el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos que tienen experiencia previa en tratamientos con terapia antirretroviral. Debe usarse en combinación con un inhibidor de la proteasa que se coadministra con ritonavir, así como con medicamentos antirretrovirales adicionales como emtricitabina, tenofovir y cobicistat.

## Origen y química

Elvitegravir (EVG) es un inhibidor de la integrasa que se usa para tratar la infección por VIH. Fue desarrollado por la compañía farmacéutica Gilead Sciences, que obtuvo la licencia de EVG de Japan Tobacco en marzo de 2008. Elvitegravir es metabolizado por las enzimas CYP3A. Las enzimas de esta sub-familia (CYP3A) son las más importantes en el metabolismo oxidativo de los fármacos, tanto por su ubicuidad en el tejido intestinal y hepático, como por capacidad de oxidar una amplia variedad de estructuras químicas. Los fármacos que inducen la actividad de CYP3A pueden aumentar el aclaramiento de elvitegravir

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:  
 $C_{23}H_{23}ClFNO_5$

## Farmacodinamia y mecanismo de acción

Inhibe la integrasa como el resto de agentes de su grupo terapéutico. Elvitegravir evita la integración del ADN viral en el genoma del hospedador.

## Farmacocinética

Su biodisponibilidad varía según la alimentación, siendo recomendado su ingesta con una comida de alto contenido graso. Se metaboliza

principalmente a través del CYP3A4, por lo que debe reconsiderarse su dosificación con la administración concomitante de EVG con inductores potentes del CYP3A4, tales como: rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.

### **Indicación y posología**

EVG es un nuevo inhibidor de la integrasa cuya principal ventaja frente a RAL radica en su formulación farmacéutica (una sola pastilla) lo que aumenta su adherencia al tratamiento. (276).

### **Resistencia**

Ver datos ya descriptos para el grupo terapéutico.

### **Efectos adversos**

Las reacciones adversas fundamentalmente son de tipo gastrointestinal como náuseas o diarrea (en 25% de los tratados).

### **Embarazo y lactancia**

Categorizado C por FDA para su uso en el embarazo.

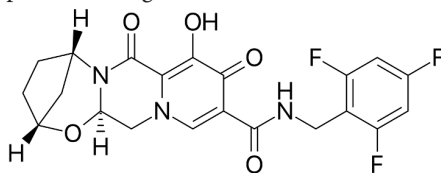
## **BICTEGRAVIR (BIC)**

Bictegravir es un antiviral que se utiliza para el tratamiento de adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1). En la Argentina se comercializa bictegravir, en combinación con emtricitabina y tenofovir alafenamida. Esta formulación se debe utilizar únicamente en pacientes en los que el virus no ha desarrollado resistencia a una clase de medicamentos contra el VIH denominados inhibidores de la integrasa, al tenofovir o a la emtricitabina.

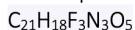
## Origen y química

Bictegravir, desarrollado por Gilead Sciences y conocido previamente como GS-9883) es un antiviral de la clase de inhibidores de la integrasa que se derivó estructuralmente de dolutegravir.

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:



## Farmacodinamia y mecanismo de acción

Indicado en VIH-1, al unirse al sitio activo, bloquea la transferencia de hebras en la integración del ADN viral durante la replicación del virus.

## Farmacocinética

Luego de su administración oral, alcanza el pico plasmático en unas 2 a 4 hs. Se une a proteínas plasmáticas en un 99%. Su vida media es de 17 horas. Es sustrato de CYP3A y UGT1A1 y su administración concomitante de EVG con inductores o inhibidores de estas enzimas tales como: rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y Fenitoína, se asocian a interacciones cinéticas.

## Indicación y posología

Su dosis recomendada es de 50 mg/día.



## **Resistencia**

Ver datos ya descritos para el grupo terapéutico.

## **Efectos adversos**

Sus efectos adversos más frecuentes son náuseas y vómitos, y menos observado son la acidosis láctica y la hepatitis toxica (277).

## **Embarazo y lactancia**

Solo se debe usar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

## INHIBIDORES DE LA FUSIÓN (FI):

---

Para que se inicie la infección por el VIH se debe producir la unión y fusión del virus con los linfocitos TCD4 y producirse la invasión del genoma viral. La célula huésped tiene dos tipos de receptores con los que puede interaccionar el virus, concretamente los CD4 y las quimiocinas. El virus VIH-1 tiene una glicoproteína en la envoltura que está formada por 2 subunidades, la gp120 que es una proteína de superficie y la gp41 que es una proteína transmembrana. La entrada del virus en la célula se realiza en unas tres etapas: a) unión del VIH-1 al receptor CD4; b) interacción con el receptor de la quimiocina; y c) fusión de las membranas viral y celular.

El primer paso se lleva a cabo por la acción de la gp120 que permite la unión de la membrana de la cápside del VIH con la membrana celular por interacción con el receptor CD4 de la membrana de los linfocitos T y macrófagos<sup>3</sup>. A partir de este momento se produce un cambio en la conformación que hace posible la unión a unos correceptores de la quimiocina, siendo las moléculas CCR5 y CXCR4 los principales que se han podido identificar.

Después de la unión a los receptores, la proteína gp41 presenta otro cambio de conformación. Esta proteína presenta dos regiones, la HR1 y la HR2, que se asocian entre sí para que el virus se pueda unir a la membrana y con ello provocar la fusión y la entrada del material viral.

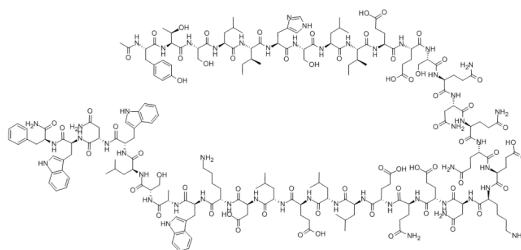
## ENFUVIRTIDA

La enfuvirtida es un antirretroviral polipeptídico de la familia de los inhibidores de fusión, siendo el primero en su especie. Se lo utiliza en el tratamiento contra el VIH-1, en pacientes que habiendo recibido tratamientos supresivos, se genera resistencia.

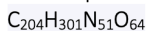
### Origen y química

La enfuvirtida se originó en la Universidad de Duke, donde los investigadores formaron una compañía farmacéutica conocida como Trimeris. Trimeris comenzó a desarrollar enfuvirtida en 1996 e inicialmente lo designó T-20. En la actualidad Roche lo comercializa en el mundo y en Argentina, con el nombre de Fuzeon. La forma farmacéutica, es un polvo inyectable que se aplica por vía subcutánea.

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:



## **Farmacodinamia y mecanismo de acción**

Enfuvirtida actúa de forma competitiva con la región HR1 impidiendo su unión con la región HR2 y no permitiendo que se produzca el cambio conformacional de la gp41 necesario para que se produzca el proceso de la fusión entre las membranas del virus y de la célula, bloqueándose, por tanto, la infección de la célula.

## **Farmacocinética**

Su biodisponibilidad es del 84%, el tiempo en alcanzar las concentraciones activas es de 4 horas; su volumen de distribución es de 4 litros, y su unión a proteínas plasmáticas es del 92% (principalmente albúmina) (278).

Con respecto al metabolismo hepático, la enfuvirtida sufre un proceso de hidrólisis, formando un metabolito denominado M3 o RO50-6343. Este proceso de hidrólisis consiste en una desaminación del residuo NH<sub>2</sub> terminal del aminoácido fenilalanina. El metabolito se puede detectar en plasma hasta 12 horas y mantiene su actividad antiviral en un 20% de la eficacia atribuida a enfuvirtida.

## **Indicación y posología**

La dosis recomendada es de 90 mg del fármaco dos veces al día por vía s.c.

## **Efectos adversos**

Los efectos adversos más comunes son dolor y molestias (96%), induración en el sitio de aplicación (90%), eritema y prurito (65%) (279, 280).

## **Resistencia**

Muy rara vez se encuentran mutaciones asociadas con resistencia a la enfuvirtida en los virus no sometidos previamente al fármaco.

## **Embarazo y lactancia**

Categorizada B por FDA.

En este grupo, los medicamentos bloquean el receptor CCCR en la célula T para prevenir la unión viral.

### **MARAVIROC (MVC)**

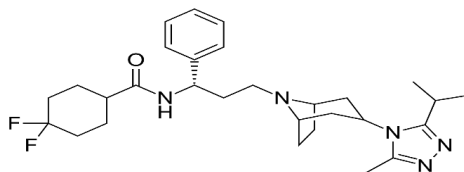
Maraviroc bloquea el gp120 (lazo V3), el cual normalmente se asocia con la quimiocina receptora CCR5, para bloquear la entrada del virus del VIH en CD4 + Células T y monocitos / macrófagos. Por lo tanto, tiene un mecanismo de actividad antiviral muy diferente a todos los demás agentes antirretrovirales. Este agente ha tenido, hasta hace poco, una doble vía de desarrollo. Por un lado como agente terapéutico para el tratamiento de la infección por VIH y por otro lado, como agente antiinflamatorio en el contexto de la artritis reumatoide (AR). Hay sin ninguna duda considerable interés, en comprender mejor la potencial actividad de maraviroc no solo un agente antiviral,

sino también como agente inmunomodulador / inflamatorio en la infección por VIH.

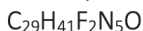
### Origen y química

Maraviroc, originalmente denominado como UK-427857, fue desarrollado por la compañía Pfizer en el Reino Unido localizados en Sandwich (Kent). El grupo asesor de la FDA, evaluó Maviroc y por unanimidad dieron el visto bueno del nuevo medicamento. El 6 de agosto de 2007, el fármaco recibió total aprobación por parte de la FDA para el uso con pacientes tratados previamente con otros anti-virales.

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:



### Farmacodinamia y mecanismo de acción

Actúa inhibiendo el co-receptor humano de quimiocinas CCR5, impidiendo con ello la penetración del VIH con tropismo CCR5

### Farmacocinética

Sus características farmacocinéticas nos muestran una biodisponibilidad oral del 30%, una vida media de 13 horas, una unión a proteínas del 76% MVC. Se metaboliza en hígado, es sustrato de CYP3A4, aunque no es inhibidor ni inductor del mismo.

No obstante los inhibidores e inductores de CYP3A4 alteran los parámetros farmacocinéticos de MVC. MVC también requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal.

### **Indicación y posología**

Las dosis son de 300 mg dos veces al día, aunque pueden considerarse dosis de 150 mg o 600 mg si existe una alteración en su metabolismo con otros fármacos que pueda estar tomando el paciente.

### **Resistencia**

Existe dos mecanismos de resistencias ante MVC que son diferentes al de los otros ARV: uno de ellos es la emergencia de virus con tropismo X4 preexistente como población minoritaria al inicio del tratamiento; y el segundo mecanismo está asociado a la selección de mutaciones en gp 120 que impiden la interacción entre el virus y el receptor CCR5 (281).

### **Efectos adversos**

Los efectos adversos son dolor muscular o de articulaciones; hormigueo en las manos o pies; mareos; diarrea; estreñimiento

### **Embarazo y lactancia**

Su experiencia de uso en el embarazo es muy limitada y hay datos que sugieren un mayor riesgo de hepatotoxicidad. En caso de necesitar utilizarlo, no es necesario modificar la dosis.



## INHIBIDORES POSTERIORES A LA FIJACIÓN

---

En este grupo terapéutico, los medicamentos son anticuerpos monoclonales que se unen al CD4 inhibiendo la entrada del virus en la célula. El proceso de entrada del VIH-1 en las células diana se inicia cuando la subunidad de superficie de la glicoproteína de la envoltura del VIH-1 (gp120) se une a un receptor celular CD4. Los cambios conformacionales resultantes del complejo CD4 / gp120 permiten que gp120 se una a un segundo receptor celular, el receptor de quimiocinas 5 (CCR5). Esta unión del correceptor permite que la molécula gp41 de la envoltura viral se inserte en la membrana de la célula diana, lo que finalmente conduce a la fusión de la envoltura viral y la membrana celular.

### **IBALIZUMAB**

Ibalizumab, es un anticuerpo monoclonal comercializado con el nombre de Trogarzo, que actúa sobre el receptor CD4, impidiendo

que el VIH pueda usarlo para entrar en las células, por lo que, aunque el fármaco pertenecería a la familia de los inhibidores de la entrada, actuaría a través de un innovador mecanismo diferente al de los fármacos de esta familia actualmente comercializados. En principio su indicación está restringida a personas con el VIH con amplia experiencia en tratamientos y virus multirresistente, concretamente para aquellas para las que el resto de combinaciones de antirretrovirales son incapaces de controlar la replicación del virus.

### **Origen y química**

TNX-355 (también llamado ibalizumab) es un anticuerpo monoclonal que se une a CD4 en el dominio implicado en el cambio conformacional necesario para la entrada del virus en la célula. El ibalizumab se produce en células de mieloma murino no secretoras (NS0) mediante tecnología de ADN recombinante.

Fórmula química: C6664-H10046-N1718-O2070-S46

### **Farmacodinamia y mecanismo de acción**

Ibalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado no inmunosupresor (tipo IgG4κ) de origen murino. Inicialmente se une a un epítotope en la interfaz entre el dominio 1 y el dominio 2 de CD4, lejos del sitio de unión para las moléculas de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). No inhibe la unión de gp120 a CD4, sino que mediante efectos conformacionales posteriores a la unión, evita que la gp120 unida a CD4 interactúe con CCR5.

### **Farmacocinética**

El ibalizumab se debe administrar en perfusión intravenosa. El ibalizumab no se debe administrar en forma de bolo intravenoso ni de inyección intravenosa. La duración de la primera perfusión (dosis de carga) no debe ser inferior a 30 minutos. Si no se han producido

reacciones adversas asociadas a la perfusión, la duración de las perfusiones posteriores (dosis de mantenimiento) puede reducirse a no menos de 15 minutos.

El volumen de distribución del ibalizumab es de 5 litros. No se han realizado estudios específicos del metabolismo porque el ibalizumab es una proteína. El ibalizumab se degrada en péptidos pequeños y aminoácidos individuales. Tras la administración de dosis únicas de 10 y 25 mg/kg de ibalizumab, el clearance es de 0,5 a 0,36 ml/h/kg y la vida media de eliminación es de 37,8 y 64,1 horas, respectivamente. La eliminación no es lineal y depende de la concentración.

### **Indicación y posología**

Está indicado para el tratamiento de adultos infectados por el VIH-1 multirresistente para los que no es posible elaborar un régimen antivírico supresor. Las dosis recomendadas son de 2000mg como dosis de carga inicial, seguida de una dosis de mantenimiento de 800 mg cada dos semanas (a perfundir en infusiones de 30 minutos) (282).

### **Efectos adversos**

Reacciones alérgicas, náuseas y vómitos son frecuentes. Las notificadas fueron exantema (9,2 %), diarrea (3,9 %), mareo (3,9 %), cefalea (3,9 %), náuseas (3,9 %), cansancio (2,0 %) y vómitos (2,0 %).

### **Resistencia**

Se ha observado una disminución de la sensibilidad al ibalizumab, definida por una disminución de la inhibición porcentual máxima (IPM), en la mayoría de los pacientes que experimentan fracaso virológico y puede asociarse a cambios genotípicos en la secuencia de codificación de la envoltura del VIH-1 que provocan la pérdida de posibles sitios de glucosilación ligada a N (PSGN) en el bucle V5 de gp120.

## **Embarazo y lactancia**

Se sabe que la inmunoglobulina (IgG) humana atraviesa la barrera placentaria. No se recomienda utilizar ibalizumab durante el embarazo.

# POTENCIADORES FARMACOCINÉTICOS

---

En este grupo, los medicamentos inhiben la proteína CYP3A humana, aumentando la concentración plasmática de otros fármacos anti-VIH.

## COBICISTAT

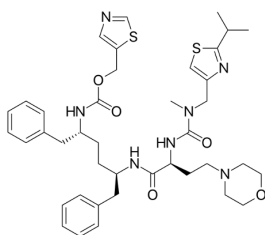
Cobicistat, que se vende en Argentina en combinación con atazanavir, embricitabina, elvitegravir, tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxilo y darunavir. Se trata de un medicamento para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH / SIDA). Su principal mecanismo de acción es mediante la inhibición de las proteínas humanas CYP3A, esta última es la isoenzima más abundante en el hígado. Cobicistat es un potente inhibidor de las enzimas del citocromo P450 3A, y como se mencionó, el importante subtipo CYP3A4. También inhibe las proteínas de transporte intestinal, aumentando la absorción general de varios medicamentos contra

el VIH, incluidos atazanavir, darunavir, tenofovir alafenamida y otros incluidos en las combinaciones medicamentosas mencionadas.

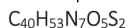
## Origen y química

Cobicistat se desarrolló a través de estudios de relación estructura-actividad utilizando ritonavir y desoxyritonavir como compuestos principales. El cobicistat es un fármaco análogo del ritonavir, en el que el resto de valina se intercambia por un grupo 2-morfolinoetilo y se elimina el grupo hidroxilo de la cadena principal. Estos cambios eliminan eficazmente la actividad anti-VIH de ritonavir mientras preservan sus efectos inhibidores sobre la familia de proteínas de isoenzimas CYP3A. Por tanto, cobicistat puede aumentar la concentración plasmática de otros fármacos anti-VIH coadministrados sin el riesgo de causar mutaciones resistentes a cobicistat en el virus del VIH.

Representación gráfica de la estructura molecular



Fórmula química:



## Farmacodinamia y mecanismo de acción

Inhibe la proteína CYP3A humana por lo cual aumenta la concentración plasmática de otros fármacos anti-VIH.

## **Farmacocinética**

Cobicistat es un inhibidor de CYP, lo que conduce a concentraciones plasmáticas más altas de antirretrovirales metabolizados por esta enzima. No tiene actividades antirretrovirales directas pero su efecto inhibidor aumenta el efecto de ARV e interactuando con numerosos fármacos metabolizados por CYP3A4, 2D6 o P-gp. Es así que el cobicistat puede potenciar de esta manera la acción del atazanavir o darunavir. La  $t_{1/2}$  es de 3-4 horas, y se excreta principalmente en las heces.

## **Indicación y posología**

Está indicado como potenciador farmacocinético de atazanavir 300 mg una vez al día o de darunavir 800 mg una vez al día como parte del tratamiento antirretroviral combinado en los adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) Su dosis es 150 mg/día.

## **Resistencia**

A diferencia de otros fármacos cobicistat no tiene actividad antirretroviral por lo que la aparición de resistencias al tratamiento no se presenta como un posible problema.

## **Efectos adversos**

Los efectos adversos más frecuentes son hiperglucemia, insomnio, depresión, cefalea, mareos, exantema, prurito, y mialgia (283).

## **Embarazo y lactancia**

El tratamiento con cobicistat y atazanavir o darunavir durante el embarazo produce una menor exposición a atazanavir o darunavir. Por tanto, no se debe iniciar el tratamiento con cobicistat y atazanavir o darunavir durante el embarazo, y las mujeres que se queden embara-

zadas durante el tratamiento con cobicistat y atazanavir o darunavir se deben cambiar a una pauta de tratamiento alternativa.



# ESQUEMAS TERAPEUTICOS – COMBINACIONES RECOMENDADAS

---

La terapia antirretroviral (ARV) es el tratamiento de personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que utilizan los medicamentos anteriormente descritos pero en combinación para un mejor control del VIH. El tratamiento estándar consiste en una combinación de medicamentos (denominada “terapia antirretroviral de gran actividad” o HAART) que inhiben la replicación del VIH. La combinación de fármacos se fundamenta ya que aumenta la eficacia y reduce la probabilidad de que el virus desarrolle resistencia. La ARV así concebida reduce las tasas de mortalidad y morbilidad entre las personas infectadas por el VIH y mejora su calidad de vida. Los beneficios también incluyen la prevención de la transmisión del VIH al suprimir la replicación del VIH en personas que viven con el virus (284).

## **Régimen ART de primera línea**

1. Dolutegravir (DTG) en combinación con un inhibidor de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTI) es recomendado

como el régimen de primera línea preferido para las personas que viven con el VIH que inician el tratamiento.

***Grado de Recomendación:***

- Adultos y adolescentes (recomendación fuerte, evidencia de certeza moderada)
- Lactantes y niños con dosis aprobada de DTG (recomendación condicional, evidencia de certeza baja)

2. Se recomienda como alternativa al anterior régimen, el efavirenz en dosis bajas (EFV 400 mg) en combinación con un NRTI principal.

***Grado de Recomendación:***

Régimen de primera línea para adultos y adolescentes que viven con el VIH que inician tratamiento (recomendación fuerte, certeza moderada evidencia)

3. Se recomienda alternativamente un régimen basado en raltegravir (RAL) como régimen alternativo de primera línea para lactantes y niños para los que no se dispone de una dosis aprobada de DTG (recomendación condicional, evidencia de certeza baja)
4. Se puede recomendar un régimen basado en RAL como el régimen de primera línea preferido para los recién nacidos (condicional recomendación, evidencia de certeza muy baja)

Población	Régimen de 1era línea Preferencial	Régimen de 1era línea Alternativo	Circunstancias especiales
Adultos y adolescentes	TDF + 3TC (or FTC) + DTG <sup>a</sup>	TDF + 3TC + EFV 400 mgb	TDF + 3TC (or FTC) + EFV 600 mgb AZT + 3TC + EFV 600 mgb TDF + 3TC (or FTC) + PI/rb TDF + 3TC (or FTC) + RAL TAFc + 3TC (or FTC) + DTG ABC + 3TC + DTG <sup>a</sup>
Niños y Niñas	ABC + 3TC + DTG <sup>d</sup>	ABC + 3TC + LPV/r ABC + 3TC + RAL <sup>e</sup> TAF + 3TC (or FTC) + DTG <sup>f</sup>	ABC + 3TC + EFV (or NVP) AZT + 3TC + EFVg (or NVP) AZT + 3TC + LPV/r (or RAL)
Neonatos	AZT + 3TC + RAL <sup>h</sup>	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV/ri

3TC: lamivudina; ABC: abacavir; AZT: zidovudina; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; FTC: emtricitabina; LPV / r: lopinavir / ritonavir; NVP: nevirapina; PI / r: reforzado con inhibidor de proteasa con ritonavir; RAL: raltegravir; TAF: tenofovir alafenamida; TDF: tenofovir disoproxil fumarato.

a. Se debe ofrecer un método anticonceptivo eficaz a mujeres adultas y adolescentes en edad fértil o potencial. DTG se puede recetar a mujeres adultas y adolescentes en edad fértil o en edad fértil que deseen quedar embarazadas o que no estén utilizando o no tengan acceso a métodos anticonceptivos consistentes y efectivos si se les ha informado plenamente del posible aumento del riesgo de defectos del tubo neural (en la concepción y hasta el final del primer trimestre). Si las mujeres identifican un embarazo después del primer trimestre, la DTG debe ser iniciado o continuado durante el embarazo.

- b. La ARV basada en EFV no debe utilizarse en entornos con estimaciones nacionales de resistencia al EFV antes del tratamiento del 10% o más. Se prefiere el ARV a base de DTG, y si DTG no está disponible. Se debe utilizar un régimen basado en IP potenciado. La elección de PI / r depende de las características programáticas.
- c. TAF se puede considerar para personas con osteoporosis establecida y / o función renal alterada.
- d. Para grupos de edad y peso con dosis aprobada de DTG.
- e. RAL debe usarse como un régimen alternativo solo si no se dispone de formulaciones sólidas de LPV / r.
- f. Para grupos de edad y peso con dosis de TAF aprobadas.
- g. EFV no debe usarse en niños menores de tres años.
- h. Los recién nacidos que comienzan el ARV con un régimen basado en RAL deben pasar a una formulación sólida de LPV / r lo antes posible. Se puede usar jarabe o gránulos de iLPV / r si se comienza después de las dos semanas de edad.

## Referencias bibliográficas

1. Richman, D., Nathanson, N. Antiviral Therapy. Chapter 20. 271-285, Elsevier, 2020.
2. Lema C. Generalidades de Virología. [https://www.fmed.uba.ar/sites/default/files/2019-04/1\\_revision\\_virologia\\_0.pdf](https://www.fmed.uba.ar/sites/default/files/2019-04/1_revision_virologia_0.pdf)
3. Meza Ruiz G. Nobel De Medicina 2008. A los descubridores del virus del Sida y del papiloma humano. Revista de Educación Bioquímica, Vol. 27, Núm. 4, diciembre-sin mes, 2008, pp. 109- 110.
4. Vardanyan R. and Hruby V. Chapter 34. Synthesis of Best-Seller Drugs. Academic Press, 2016.
5. Rigat, K., Wang, Y., Hudyma, T. W.; et. al. “Ligand-induced changes in hepatitis C virus NS5B polymerase structure”. Antiviral Research. 88 (2): 197–206 (2010)..

6. Moradpour, D., Penin, F. Rice, C.M. "Replication of hepatitis C virus". *Nature Reviews. Microbiology*. 5 (6): 453–63. doi:10.1038/nrmicro1645. PMID 17487147 (2007).
7. Biswal, B.K., Wang, M. Cherney, M.M. et. Al. "Non-nucleoside inhibitors binding to hepatitis C virus NS5B polymerase reveal a novel mechanism of inhibition". *Journal of Molecular Biology*. 361 (1): 33–45 (2006).
8. Belda, O., Targett-Adams, P. "Small molecule inhibitors of the hepatitis C virus-encoded NS5A protein". *Virus Research*. 170 (1–2): 1–14 (2012).
9. Huang, Y., Staschke, K., De Francesco, R., Tan, S.L. "Phosphorylation of hepatitis C virus NS5A nonstructural protein: A new paradigm for phosphorylation-dependent viral RNA replication?". *Virology*. 364 (1): 1–9 (2007).
10. Zhengtong, L., Chu Y., Wang, Y. et al. HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. *HIV AIDS (Auckl)*. 7: 95–104 (2015).
11. "Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents". A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). July 14, 2016. Retrieved 5 November 2016.
12. Agut, H., Burrel, S., Bonnafous, P., and Boutolleau, D. Antivirales (a excepción del VIH y la hepatitis). *EMC - Tratado de Medicina*. 2017 Marzo; 21(1): 1–10.
13. Farmacología de los antivirales - BOT Plusbotplusweb.portalfarma.com. Abril 7, 2017.
14. Racaniello, V. Virus neutralization by antibodies. *Virology Blog*. July 24, 2009.
15. Rhorer, J., Ambrose, C., Dickinson, S., et. al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: A meta-analysis of nine randomized clinical trials *Vaccine*, 27 (7) (2009).
16. CDC recommendation for postexposure prophylaxis of hepatitis B. Retrieved 2009-06-03.

17. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of High-Consequence Pathogens and Pathology (DHCPP). Human Rabies Immune Globulin. Last revision, 22 April, 2011.
18. De Andrea M., Gariglio, M., Gioia, D. et. al. The interferon system: an overview”. *Eur J Paediatr Neurol* 6, Suppl A (6): A41-58 (2002).
19. Cohen, B., Parkin, J. «An overview of the immune system». *Lancet* 357 (9270): 1777-1789 (2001).
20. Fan-Ngai Hung I. , Kwok-Cheung L., Yuk-Keung, E. et. Al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 395: 1695–704.
21. Perea Azanza, J. R. La pegilación de fármacos. GH Continuada. Julio - Agosto 2002. VOL. 1 N.º 5.
22. McEvoy, G.K. (ed.). American Hospital Formulary Service - Drug Information 2003. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 2003 (Plus Supplements),. p. 619.
23. Hardman, J.G., L.E. Limbird, P.B., A.G. Gilman. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001., p. 1359.
24. Yuen G.J., Weller S., Pakes G.E. “A review of the pharmacokinetics of abacavir”. *Clinical Pharmacokinetics*. 47 (6): 351–71 (2008).
25. Phillips E., Mallal S. “Drug hypersensitivity in HIV”. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 7 (4): 324–330 (2007).
26. The American Society of Health-System Pharmacists. Archived from the original on 2015-01-05. Retrieved Jan 1, 2015.
27. Rafailidis, P.I., Mavros, M.N., Kapaskelis, A., Falagas, M.E. “Antiviral treatment for severe EBV infections in apparently immunocompetent patients”. *Journal of Clinical Virology*. 49 (3): 151–7 (2010).
28. Laskin, O., Clinical Pharmacokinetics of Acyclovir. *Clinical Pharmacokinetics* volume 8, pages 187–201 (1983).

29. Brigden, D., Bye, A., Fowle, A.S.E. and Rogers, H.: Human pharmacokinetics of acyclovir (an antiviral agent) following rapid intravenous injection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 7: 399–404 (1981).
30. Blum, M.R., Liao, S.H.T. and de Miranda, P. Overview of acyclovir pharmacokinetic disposition in adults and children. *American Journal of Medicine* 73 (Suppl.): 186–192 (July 1982).
31. de Miranda, P., Whitley, R.J., Blum, et al., Acyclovir kinetics after intravenous infusion. *Clinical Pharmacokinetics and Therapeutics* 26: 718–728 (1979).
32. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Red book: 2006 report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006.
33. Stewart, J.A., Reef, S.E., Pellett, P.E. et al. Herpesvirus infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.* 21(Suppl 1):S114–20 (1995).
34. Amir, J., Harel, L., Smetana, Z. et al. Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with aciclovir in children: a randomized double blind placebo controlled study. *B.M.J.* 1997; 314:1800.
35. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *MMWR Recomm Rep.* 2000; 49(RR-10):1-125.
36. GlaxoSmithKline. Zovirax (acyclovir) capsules, tablets, and suspension prescribing information. Research Triangle Park, NC; 2005 June.
37. Centers for Disease Control and Prevention. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the

- HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep. 2004; 53(RR-15):1-112.
38. Levin, M.J., Bacon, T.H., Leary, J.J., Resistance of Herpes virus simplex infections to nucleoside analogues in HIV-patients. Clin. Infectious Disease, Nov. 1, 39, Suppl. 5 S248-57 (2004).
  39. Sean P., McGregor, W., Huang W. Dermatologic Manifestations of Herpes Simplex Treatment & Management. Medscape, Updated March 17, 2020.
  40. Facts About Sexually Transmitted Infections. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. January 25, 2017.
  41. Graham W . “Acyclovir in recurrent herpes labialis”. B.M.J. 312 (7022): 6 Jan 1996.
  42. Spruance, S.L., Nett, R., Marbury, T., et. al. “Acyclovir cream for treatment of herpes simplex labialis: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter clinical trials. Antimicrob. Agents Chemother. 46 (7): 2238–43 (2002).
  43. Mascolinli, M.; Kort, R. “5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention: summary of key research and implications for policy and practice - biomedical prevention”. Journal of the International AIDS Society. 13 Suppl 1 (Suppl 1): S4 (June 2010).
  - 44a. Vademecum IQB, España <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a014.htm>
  - 44b. Vademecum, España. Aciclovir filaxis. [https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-aciclovir+filaxis-argentina-j05ab01--ar\\_1](https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-aciclovir+filaxis-argentina-j05ab01--ar_1)
  45. Razonable, R.R. (October 2011). “Antiviral drugs for viruses other than human immunodeficiency virus”. Mayo Clinic Proceedings. 86 (10): 1009–26.
  46. Sawyer MH, Webb DE, Balow JE, Straus SE (June 1988). “Acyclovir-induced renal failure. Clinical course and histology”. The American Journal of Medicine. 84 (6): 1067–71.
  47. Marcellin, P., Chang, T.T., Lim, S.G., et al. (February 2003). “Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive



- chronic hepatitis B". *The New England Journal of Medicine*. 348 (9): 808–16.
48. American Society of Health-System Pharmacists 2012; Drug Information 2012. Bethesda, MD. 2012, p. 805.
  49. US Natl Inst Health; DailyMed. Current Medication Information for HEPSERA (adefovir dipivoxil) tablet (November 2012). Available from, as of November 14, 2012.
  50. American Society of Health-System Pharmacists 2012; Drug Information 2012. Bethesda, MD. 2012, p. 805
  51. Marcellin, P., Chang, T.T., Lim, S.G., et al. (February 2003). "Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B". *The New England Journal of Medicine*. 348 (9): 808–16.
  52. Manolakopoulos, S., Bethanis, S., Koutsounas, S., et al. (February 2008). "Long-term therapy with adefovir dipivoxil in hepatitis B e antigen-negative patients developing resistance to lamivudine". *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 27 (3): 266–73.
  53. ADHOC International Steering Committee (October 2002). "A randomized placebo-controlled trial of adefovir dipivoxil in advanced HIV infection: the ADHOC trial". *HIV Medicine*. 3 (4): 229–38.
  54. Adefovir. <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a099.htm#>
  55. Fung, S.K., Chae, H.B., Fontana, R.J., et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2006;44:283–290.
  56. Yeon, J.E., Yoo, W., Hong, S.P., et al. Resistance to adefovir dipivoxil in lamivudine resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Gut*. 2006;55:1488–1495.
  57. US Natl Inst Health; DailyMed. Current Medication Information for HEPSERA (adefovir dipivoxil) tablet (November 2012). Available from, November 14, 2012.
  58. US Natl Inst Health; DailyMed. Current Medication Information for HEPSERA (adefovir dipivoxil) tablet (November 2012).

59. LiverTox, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/livertox/Adefovir/>
60. NIH, National Library of Medicine, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Adefovir>
61. CHEBI, <http://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=CHEBI:2618>
62. Golan, D.E., Armstrong, E.J., Armstrong, A.W. (2017). Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy (4th ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer. pp. 142, 199, 205t, 224t, , 698–700.
63. CDC, FLUE VIEW 2008-2009 Influenza Season Week 35 ending September 5, 2009.
64. WHO | Summary of influenza antiviral susceptibility surveillance findings”. WHO. September 2011 – March 2011. Retrieved 19 July 2019.
65. Holsinger, L.J., Nichani, D., Pinto, L.H., Lamb, R.A. Influenza A virus M2 ion channel protein: a structure-function analysis. *J Virol* 1994; 68: 1551-63.
66. Sugrue, R.J., Hay, A.J. Structural characteristics of the M2 protein of influenza A viruses: evidence that it forms a tetrameric channel. *Virology* 1991; 180: 617-24.
67. Boivin, G., Goyette, N., Bernatchez, H. Prolonged excretion of amantadine-resistant influenza A virus quasi species after cessation of antiviral therapy in an immunocompromised patient. *Clin. Infect. Dis.* 2002.
68. Bright, R.A., Medina, M.J., Xu, X., et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet* 2005; 366: 1175-81. Epub 2005 Sep 22.
69. Jefferson, T., Deeks, J.J., Demicheli, V., et. al., Rivetti D, Rudin M. Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004.
70. CDC 2006. CDC Recommends against the Use of Amantadine and Rimantadine for the Treatment or Prophylaxis of Influenza in the

- United States during the 2005-06 Influenza Season. Available from <http://www.cdc.gov/flu/han011406.htm> - Accessed 13 February 2006.
71. Aoki, F.Y., Sitar, D. S. Clinical pharmacokinetics of amantadine hydrochloride. *Clin Pharmacokinetics*, 1988 Jan;14(1):35-51.
  72. Sioufi, A., Pommier, F. Gas chromatographic determination of amantadine hydrochloride (Symmetrel) in human plasma and urine. *J Chromatography*, 1980 Jul 11;183(1):33-9.
  - 73a. Prevention and Control of Influenza Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Advisory Committee on Immunization Practices Membership List, February 2001 April 20, 2001 / 50(RR04);1-46.
  - 73b. Equipo de redacción de IQB (Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica –ANMAT, Argentina). Amantadina <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a071.htm>
  - 73c. Equipo de redacción de IQB (Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica –ANMAT, Argentina). Oseltamivir <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/o022.htm>
  - 73d. Equipo de redacción de IQB (Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica –ANMAT, Argentina). Zanamivir <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/z003.htm>
  74. 1999 USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. U.S. Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA) USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. August 20, 1999 / 48(RR10);1-59.
  75. Govorkova, E.A., Fang, H.B., Tan, M., Webster, R.G. (December 2004). “Neuraminidase Inhibitor-Rimantadine Combinations Exert Additive and Synergistic Anti-Influenza Virus Effects in MDCK Cells”. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 48 (12): 4855–63.

76. Fiore, A. E., Alicia A.F, Shay, D., Gubareva, L. et. al. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* . 2011 Jan 21;60(1):1-24.
77. Frederick, G., Anil Minocha, D. A., Daniel A. S and Howard E. H. Comparative Single-Dose Pharmacokinetics of Amantadine Hydrochloride and Rimantadine Hydrochloride in Young and Elderly Adults. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, Aug. 1985, p. 216-221.
78. Hayden, F.G., Hay, A. J. Emergence and transmission of influenza A viruses resistant to amantadine and rimantadine. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1992;176:119-30
79. He, G., Massarella, J., Ward, P. Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro 64-0802. *Clin Pharmacokinet.* 1999;37:471-84.
80. Thorlund, K., Awad, T., Boivin, G., Thabane, L. (May 2011). "Systematic review of influenza resistance to the neuraminidase inhibitors". *BMC Infectious Diseases.* 11 (1): 134.
81. Meijer, W., Kromdijk, W., van den Broek M.P., et. al. Treatment of Immunocompromised, Critically Ill Patients with Influenza A H1N1 Infection with a Combination of Oseltamivir, Amantadine, and Zanamivir. *Case Rep. Infect. Dis.* 2015; 2015: 504975. Consultado 8 septiembre 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26346659/>
82. Sagrario Martín-Aragón. Gripe estacional. Prevención y tratamiento con antivirales. *Farmacia Profesional, Elsevier* Vol. 21. Núm. 10. Páginas 9-75 (Noviembre 2007).
83. Treanor, J.J., Hayden, F.G., Vrooman, P.S., et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *US Oral Neuraminidase Study Group. JAMA.*2000;283(8):1016-24.
84. Wang, C.B., Chiu, M.L., Lin, P.C., et. al., Prompt Oseltamivir Therapy Reduces Medical Care and Mortality for Patients With Influenza Infection. *Medicine: July 2015 - Volume 94 - Issue 27 - pe1070.*

85. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*. 2014; 348:g2545.
86. Humberto Vásquez Cubas, Controversia sobre oseltamivir y su efectividad contra influenza. *Anales de la Facultad de Medicina* versión impresa ISSN 1025-5583. An. Fac. med. vol.80 no.2 Lima abr./jun. 2019.
87. Brian E. Davies, Pharmacokinetics of oseltamivir: an oral antiviral for the treatment and prophylaxis of influenza in diverse populations. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Apr; 65(Suppl 2): ii5–ii10.
88. Medscape: <https://reference.medscape.com/drug/tamiflu-oseltamivir-342618#4>
89. OMS, Resistencia al oseltamivir en pacientes inmunodeprimidos hospitalizados  
Gripe pandémica por (H1N1) 2009 - nota informativa n.º 18. 2 Diciembre 2009.
90. Hussain, M., Galvin, H.D., Haw, T.Y., et. al. Drug resistance in influenza A virus: the epidemiology and management. *Infect Drug Resist*. 2017; 10: 121–134.
91. Shelton, M. J., Lovern, M., Ng-Cashin, J., et. al. Zanamivir Pharmacokinetics and Pulmonary Penetration into Epithelial Lining Fluid following Intravenous or Oral Inhaled Administration to Healthy Adult Subjects. *American Society of Microbiology*. DOI: 10.1128/AAC.00703-11.
92. Cass, L.M., Efthymiopoulos, C, Bye, A. Pharmacokinetics of zanamivir after intravenous, oral, inhaled or intranasal administration to healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet*. 1999;36 Suppl 1:1-11.
93. Ison, M.G., Hayden, F.G., *Antiviral Agents Against Respiratory Viruses in Infectious Diseases (Fourth Edition)*, 2017.

94. Bright, R.A., Shay, D.K., Shu, B., et al. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 influenza season in the United States. *JAMA* 2006;295:891-4.
95. Hu, Y., Lu, S., Song, Z., Wang, W. et. al. Association between adverse clinical outcome in human disease caused by novel influenza A H7N9 virus and sustained viral shedding and emergence of antiviral resistance". *The Lancet*. 381 (9885): 2273–2279 (2013).
96. Shaisha, Y., Ishibashi, T., Fukushama, I. et. al. Pharmacokinetics and safety of intravenous peramivir, neuramidase inhibitor of influenza virus, in healthy Japanese subjects. *Antiviral Therapy*, 2017. 22:313.323.
97. Alame, M., Masaadd, E., Zaraket, H. Peramivir: A Novel Intravenous Neuraminidase Inhibitor for Treatment of Acute Influenza Infections. *Front Microbiol*. 2016; 7: 450.
98. Hurt, A.C., Chotpitayasunondh, T., Cox, N.J., et al. Antiviral resistance during the 2009 influenza A H1N1 pandemic: public health, laboratory, and clinical perspectives. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(3):240–248.
99. Leang, S.K., Kwok, S., Sullivan, S. G., Maurer-Stroh, S., et. al. (2014). Peramivir and laninamivir susceptibility of circulating influenza A and B viruses. *Influenza Other Respir. Viruses* 8 135–139.
100. Smee, D. F., Sidwell, R. W., Morrison, A. C., Characterization of an influenza A (H3N2) virus resistant to the cyclopentane neuraminidase inhibitor RWJ-270201. *Antiviral Res*. 52 251–259.
101. Samson, M, Pizzorno, A., Abed, Y., Boivin, G. (May 2013). "Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors". *Antiviral Research*. 98 (2): 174–85.
102. Kubo, S., Tomozawa, T., Kakuta, M., et. al. Laninamivir prodrug CS-8958, a long-acting neuraminidase inhibitor, shows superior anti-influenza virus activity after a single administration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:1256–1264.

103. Kiso, M., Kubo, S., Ozawa, M., et. al. Efficacy of the new neuraminidase inhibitor CS-8958 against H5N1 influenza viruses. *PLoS Pathog.* 2010;6:e1000786.
104. Lindsey R. Baden and Raphael Dolin. Capítulo 215e: Quimioterapia antiviral, excepto antirretrovirales, en: Harrison. Principios de Medicina Interna, 19 edición, 2018.
105. McKimm-Breschkin, J.L. Influenza neuraminidase inhibitors: antiviral action and mechanisms of resistance. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013 Jan; 7 (Suppl 1): 25–36.
106. Ishizuka, H., Yoshiba, S., Okabe, H., et. al. Clinical pharmacokinetics of laninamivir, a novel long-acting neuraminidase inhibitor, after single and multiple inhaled doses of its prodrug, CS-8958, in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2010 Nov;50(11):1319-29.
107. Yamashita, M., Tomozawa, T., Kakuta, M., et. al. CS-8958, a prodrug of the new neuraminidase inhibitor R-125489, shows long-acting anti-influenza virus activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:186–192.
108. Itoh, Y., Shinya, K. Kiso, M., et al. *In vitro* and *in vivo* characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature.* 2009;460:1021–1025.
109. Cochrane: [https://www.cochrane.org/es/CD002744/ARI\\_inhibidores-de-la-neuraminidasa-para-la-prevencion-y-el-tratamiento-de-la-gripe-en-ninos](https://www.cochrane.org/es/CD002744/ARI_inhibidores-de-la-neuraminidasa-para-la-prevencion-y-el-tratamiento-de-la-gripe-en-ninos)
110. Adams, S.E., Lugovtsev, V.Y., Kan. A. Laninamivir-Interferon Lambda 1 Combination Treatment Promotes Resistance by Influenza A Virus More Rapidly than Laninamivir Alone. DOI: 10.1128/AAC.00301-20
111. Vidal Vademecum Spain, Madrid. Consultado 9 Septiembre 2020. <https://www.vademecum.es/buscar?q=zanamivir>
112. Mishin, V.P., Patel, M.C., et. al., Susceptibility of Influenza A, B, C, and D Viruses to Baloxavir. *Emerg Infect Dis.* 2019 Oct; 25(10): 1969–1972.

113. Reina, J., Reina, N. Baloxavir marboxil: un potente inhibidor de la endonucleasa cap-dependiente de los virus gripales. Sociedad Española de quimioterapia. Revisión, 2019.
114. Portsmouth, S., Kawaguchi, K., Arai, M., et. al. Cap-dependent Endonuclease Inhibitor S-033188 for the Treatment of Influenza: Results from a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Study in Otherwise Healthy Adolescents and Adults with Seasonal Influenza. *Open Forum Infectious Diseases* 4 (suppl\_1): S734-S734, 2017.
115. Hayden, F.G., Sugaya, N., Hirotsu, N, et al. (September 2018). “Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents”. *N. Engl. J. Med.* 379 (10): 913–923.
116. Koshimichi, H., Ishibashi, T., Kawaguchi, N., Chisako, S. et. al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the Novel Anti-influenza Agent Baloxavir Marboxil in Healthy Adults: Phase I Study Findings, *Clinical Drug Investigation* 38(10127), October 2018.
117. Food and Drug Administration (23 July 2019). “Drug Trial Snapshot: Xofluza”. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Retrieved 7 January 2020.
118. Imai, M., Yamashita, M., Sakai-Tagawa Y., et al. (January 2020). Influenza A variants with reduced susceptibility to baloxavir isolated from Japanese patients are fit and transmit through respiratory droplets. *Nature Microbiology.* 5 (1): 27–33.
119. Unit Prot, UniProtKB - P03428 (PB2\_I34A1). Consultado 5 Septiembre 2020. <https://www.uniprot.org/uniprot/P03428>
120. Hana M. El Sahly. The Emergence of Baloxavir-Resistant Influenza. *Nat Microbiol* 2019 Nov 25
121. Highlights Of Prescribing Information. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/210854s001lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/210854s001lbl.pdf)
122. Roussos, A., Koilakou, S., Kalafatas, I., et. al. Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B: report of a case and review of the literature. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2008 Jan-Mar;71(1):30-2.



123. INFOMED, Red de Salud de Cuba, 8 Septiembre 2020: [http://www.infomed.cu/servicios/medicamentos/medicamentos\\_list.php?id=104](http://www.infomed.cu/servicios/medicamentos/medicamentos_list.php?id=104)
124. Marián Carretero. Lamivudina, Offarm, Elsevier Vol. 20. Núm. 5. Mayo 2001.
125. Asociación Española De Pediatría: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/lamivudina>. Fecha de actualización: 13 septiembre 2015.
126. Mateos, M.L., Tato M., Moreira, V. Lamivudine and adefovir resistance in a patient with HBeAG negative chronic hepatitis B. Science Direct, Available online 6 January 2009: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S021057050671603X>
127. E-lactancia: Lamivudina: Última actualización: 17 de Diciembre de 2013 <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/lamivudine/product/>
128. Vademecum España. Adefovir dipivoxilo. Consultado 10 septiembre 2020: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a099.htm#>
129. Osborn, M.K. "Safety and efficacy of telbivudine for the treatment of chronic hepatitis B". Therapeutics and Clinical Risk Management 5: 789–98.
130. Bryant, M.L., Bridges, E.G., Placidi, L., et al. Antiviral L-nucleosides specific for hepatitis B virus infection. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2001;45(1):229-35.
131. Fung, J., Lai, C.L., Yuen, M.F. Telbivudine : A new treatment option in the management of chronic hepatitis B. Kalinga Gastroenterology Foundation. Review Article, Year : 2006, Volume : 3, Issue : 1, Page : 14-34.
132. Telbivudine PK fact sheet. Hep Drug Interaction. University of Liverpool, Review March, 2016.
133. Matthews, J., Telbivudine for the management of chronic hepatitis B virus infection. Clinical Therapeutics, VOL. 29, 12, p. 2635-2653, December 01, 2007.

134. Xue-Song, Z., Rui, J., Shi-Bin, Z.. Clinical features of adverse reactions associated with telbivudine. *World J Gastroenterol*. 2008 Jun 14; 14(22): 3549–3553.
135. Saag, M. Emtricitabine, a new antiretroviral agent with activity against HIV and hepatitis B virus. *Clinical Infectious Diseases*. 2006 Jan 1;42(1):126-31.
136. PUBCHEM, National Library of Medicine. Emtricitabine, compound summary. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Emtricitabine> Consultado 10 septiembre 2020.
137. AIDS INFO. US Department of Health and Human Services. Emtricitabine. <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/208/emtricitabine/0/professional> Consultado 10 septiembre 2020.
138. Emtricitabine PK fact sheet. Hep Drug Interaction. University of Liverpool, Review March, 2016.
139. Pre-exposure prophylaxis of HIV in adults at high risk: Truvada (emtricitabine/tenofovir disoproxil). <https://www.nice.org.uk/advice/esnm78/chapter/Key-points-from-the-evidence#product-overview> Consultado 11 septiembre 2020.
140. Terrault, N.A., Lock, A.S., McMahon, B.J., et. al., Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology*, VOL. 67, NO. 4, 2018.
141. Lok, A.S., Ganova-Raeva, L., Cloonan, Y., et al. Prevalence of hepatitis B antiviral drug resistance variants in North American patients with chronic hepatitis B not receiving antiviral treatment. *J Viral Hepat* 2017; 24:1032-1042.
142. Wang, L.H., Begley, J., St Claire, R., Harris, J. et. al., Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of emtricitabine support its once daily dosing for the treatment of HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004 Nov;20(11):1173-82.
143. Cunha, J. Emtriva Side Effects Center. Last reviewed on RxList 1/3/2019.
144. Vademecum España. Emtricitabina. <https://www.vademecum.es/principios-activos-emtricitabina-J05AF09>

145. Delaney, D.W., Ray, A.S., Yang, H., et al. Intracellular Metabolism and In Vitro Activity of Tenofovir against Hepatitis B Virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Jul; 50(7): 2471–2477.
146. FDA approves second drug to prevent HIV infection as part of ongoing efforts to end the HIV epidemic”. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (Press release). 3 October 2019.
147. Preexposure Prophylaxis For The Prevention Of Hiv Infection In The United States – 2014 A Clinical Practice Guideline: Consultado el 14 de Septiembre de 2019. <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf>
148. Wang, H. The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: Meta-analysis. *Medicine* 95(41):e5146, October 2016.
149. Hill, A., Hugues, S., Gotham, D. et al., Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety ?. *Journal of Virus Eradication*, 4(2): 72–79, April 2018.
150. Gilead Sciences, Inc. Prescribing Information. Archived 2013-02-07 at the Wayback Machine Revised: November 2012.
151. Drugbank: Tenofovir Archived 2015-09-08 at the Wayback Machine. Consultado el 14/09/2020.
152. Kearney, B.P., Flaherty, J.F., Shah, J. Tenofovir disoproxil fumarate: clinical pharmacology and pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics*, 2004; 43(9):595-612.
153. Fung, H.B., Stone, E.A., Piacenti, F.J., Tenofovir disoproxil fumarate: a nucleotide reverse transcriptase inhibitor for the treatment of HIV infection. *Clinical Therapeutics*. Oct;24(10):1515-48, 2002.
154. Monografía revisada el 4 de marzo de 2015. Equipo de redacción de IQB (Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/t089.htm#>
155. Vademecum España. Tenofovir alafenamida (TAF). <https://www.vademecum.es/principios-activos-tenofovir+alafenamida-j05af13#>

156. Ogawa, E., Furusyo, N., Nguyen, M.H.: Tenofovir alafenamide in the treatment of chronic hepatitis B: design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2017 Nov 6;11:3197-3204.
157. Deeks, E.D.: Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: A Review in HIV-1 Infection. *Drugs.* 2018 Nov;78(17):1817-1828.
158. Markowitz, M., Zolopa, A., Squires, K. et al. Phase I/II study of the pharmacokinetics, safety and antiretroviral activity of tenofovir alafenamide, a new prodrug of the HIV reverse transcriptase inhibitor tenofovir, in HIV-infected adults. *J Antimicrob Chemother.* 2014, May 69(5):1362-9.
159. The American Society of Health-System Pharmacists. Archived from the original on 20 December 2016. Retrieved 28 November 2016.
160. World Health Organization (2019). World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019. Geneva: World Health Organization.
161. Bernal, Fernando F. Farmacología De Los Antirretrovirales. *Revista Médica Clínica Las Condes.* Volume 27, Issue 5, September 2016, Pages 682-697
162. Drugbank Entecavir, <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00442> Consultado el 15/09/2020.
163. Drugs and Medications. Entecavir-Pharmacology. Revisado el 15/09/2020. <https://www.healthgrades.com/drugs/entecavir/pharmacology>
164. Monografía creada el 15 de septiembre de 2015. Equipo de redacción de IQB (Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT - Argentina). <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/e072.htm#>.
165. Vademecum – Entecavir. <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/e072.htm> Revisado el 15/09/2020.
166. Entecavir. Tratamiento de infección crónica por hepatitis B. (Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital

- Universitario Central de Asturias (HUCA), 12 de diciembre de 2007.
167. Young-Suk, Lim, Management of Antiviral Resistance in Chronic Hepatitis B. *Gut Liver*. 2017 Mar; 11(2): 189–195.
  168. Liu, K., Xiang, X., Bao, R. A five years study of antiviral effect of entecavir in Chinese chronic hepatitis B patients. *Scientific Reports* volume 6, Article number: 28779 (2016).
  169. Pol, S., Corouge, M., and Sogni, P. Oral antiviral therapies for c.hronic hepatitis C infection. *Ther Adv Infect Dis*. 2013 Jun; 1(3): 107–116.
  170. Ramírez-Olivencia, G., Estébanez, M., Membrillo F.J., and Ybarra, M.C. Uso de ribavirina en virus distintos de la hepatitis c. Una revisión de la evidencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019 Nov; 37(9): 602–.
  171. Carrillo-Bustamante, P., Tram Nguyen T.H., Oestereich L. Determining Ribavirin's mechanism of action against Lassa virus infection. *Sci Rep* 7, 11693 (2017).
  172. Meštrović, T. Ribavirin Chemistry. *News Medical Life Science*, Last Updated: Aug 23, 2018: <https://www.news-medical.net/health/Ribavirin-Chemistry.aspx>
  173. Te, H.S., MD, Randall, G., and Jensen, D. Mechanism of Action of Ribavirin in the Treatment of Chronic Hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2007 Mar; 3(3): 218–225.
  174. Vidal Vademecum Spain. <https://www.vademecum.es/principios-activos-ribavirina-j05ap01> Consultado el 17 Septiembre 2020.
  175. Graci, J.D., Cameron, C.E. (January 2006). “Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses”. *Reviews in Medical Virology*. 16 (1): 37–48.
  176. Vademecum IQB, España. <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/r013.htm>
  177. Cursino, C.N., Garcia de Oliveira, M., Gabriel da Silva Duarte, P. Predictors of adverse drug reactions associated with ribavirin in

- direct-acting antiviral therapies for chronic hepatitis C. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2019 Dec;28(12):1601-1.
178. Manns, M.P., Hahn, T. von, Novel therapies for hepatitis C- one pill fits all?. *Nat Rev Drug Discov*, 12 (2013), pp. 595-610.
179. Simmonds, P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus--15 years on. *Journal of Genetic Virology*, 2004 Nov;85 (Pt 11):3173-88.
180. Fung, A., Jin, Z., Dyatkina, N., Wang, G., Beigelman, L., Deval, J.: Efficiency of incorporation and chain termination determines the inhibition potency of 2'-modified nucleotide analogs against hepatitis C virus polymerase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Jul;58 (7):3636-45.
181. Eltahla, A.A., Luciani, F., White, P.A., et. al. Inhibitors of the Hepatitis C Virus Polymerase; Mode of Action and Resistance. *Viruses*. 2015 Sep 29;7(10):5206-24.
182. Drug Bank-Sofosbuvir. <https://go.drugbank.com/drugs/DB08934> Consultado el 21 de septiembre de 2020.
183. Sovaldi- sofosbuvir tablet, film coated Sovaldi- sofosbuvir pellet". *DailyMed*. 27 September 2019. Retrieved 4 February 2020.
184. Vademecum Sofosbuvir, España. <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/s054.html>
185. Bagaglio, S., Uberti-Foppa, C., Morsica, G. Resistance Mechanisms in Hepatitis C Virus: implications for Direct-Acting Antiviral Use. *Drugs*. 2017 May 12. doi: 10.1007/s40265-017-0753-x.
186. Dousson, Cyril B. Current and future use of nucleo(s)tide prodrugs in the treatment of hepatitis C virus infection. *Antivir Chem Chemother*. 2018; 26: 2040206618756430. Published online 2018 Feb 20. doi: 10.1177/2040206618756430.
187. Ascher, D.B., Wielens, J., Nero, T.L., et. al., Potent hepatitis C inhibitors bind directly to NS5A and reduce its affinity for RNA. *Sci Rep*. 2014 Apr 23; 4:4765.
188. Targett-Adams, P., Graham, E.J., Middleton, J, et. al. Small molecules targeting hepatitis C virus-encoded NS5A cause subcellular

- redistribution of their target: insights into compound modes of action. *J Virol*. 2011 Jul;85(13):6353-68.
189. Gane, E. J., Shiffman, M.L., Etzkorn, K. Sofosbuvir-velpatasvir with ribavirin for 24 weeks in hepatitis C virus patients previously treated with a direct-acting antiviral regimen. *Hepatology* 2017 Oct;66(4):1083-1089.
190. Haberfeld, H, ed. (2016). Austria-Codex (in German). Vienna: Österreichischer Apothekerverlag. Epclusa 400 mg/100 mg Filmtabletten.
191. Mogalian, E., Brainard, D., Osinusi, A. Pharmacokinetics and Safety of Velpatasvir and Sofosbuvir/Velpatasvir in Subjects with Hepatic Impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2018 Nov;57(11):1449-1457.
192. Brando May, Sofosbuvir/Velpatasvir Effective Despite HCV Resistance-Associated Variants. *Infectious Diseases Advisor*. January 30, 2018.
193. Lawitz E, Gane E, Pearlman B, et. al., Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously . untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial". *Lancet*. 385 (9973): 1075–86, March 2015.
194. Harper, S., McCauley, J.A., Rudd, M.T., et. al., Discovery of MK-5172, a Macrocyclic Hepatitis C Virus NS3/4a Protease Inhibitor". *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 3 (4): 332–6. April, 2012.
195. Summa, V., Ludmerer, S.W., McCauley, J.A. MK-5172, a selective inhibitor of hepatitis C virus NS3/4a protease with broad activity across genotypes and resistant variants. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 56 (8): 4161–7. August, 2012.
196. Drug Bank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB11575> Consultado el 29 de Septiembre de 2020.

197. Haberfeld, H., ed. (2015). Austria-Codex (in German). Vienna: Österreichischer Apothekerverlag.
198. American Association for the Study of Liver Diseases; Infectious Diseases Society of America. HCV guidance. <http://hcvguidelines.org>. Accessed June 12, 2017.
199. Rodriguez-Torres, M., et al. GS-9857 in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1-4 infection: a randomized, double-blind, dose-ranging phase 1 study. *J Viral Hepat.* 2016 Aug;23(8):614-22.
200. Voxilaprevir DrugBank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB12026> Consultado 30 de septiembre de 2020.
201. Moradpour, D., Penin, F. Hepatitis C virus proteins: from structure to function. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;369:113-42.
202. Voxilaprevir PK Fact Sheet. [https://liverpool-hiv-hep.s3.amazonaws.com/prescribing\\_resources/pdfs/000/000/093/original/FactSheet\\_VOX\\_2019.pdf?1554893914](https://liverpool-hiv-hep.s3.amazonaws.com/prescribing_resources/pdfs/000/000/093/original/FactSheet_VOX_2019.pdf?1554893914) Consultado 1 de Octubre de 2020.
203. Medscape. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (Rx). <https://reference.medscape.com/drug/vosevi-sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir-1000176> Consultado 1 Octubre de 2020.
204. Laufer, N. Resistencia a los nuevos antivirales de acción directa para HCV. Sociedad Argentina de Infectología. 11 Diciembre 2017.
205. ANMAT. Síntesis Técnica para Profesionales. Elbasvir-Grazoprevir. [http://www.anmat.gov.ar/Medicamentos/ST\\_ELBAS-VIR-GRAZOPREVIR.pdf](http://www.anmat.gov.ar/Medicamentos/ST_ELBAS-VIR-GRAZOPREVIR.pdf) Consultado 2 de Octubre 2020.
206. Noble, S., Faulds, D. Ganciclovir. An update of its use in the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Drugs* 1998 Jul; 56(1):115-46
207. PUBCHEM. National Library of Medicine. Consultado 13 octubre 2020. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ganciclovir>
208. DrugBank. Consultado 13 octubre 2020. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01004>



209. Jacobson, M. A., Miranda, P. de, Cederberg, D. M. Human pharmacokinetics and tolerance of oral ganciclovir. *Antimicrob. Agents Chemoth.* 1987 Aug;31(8):1251-4.
210. Matthews T., Boehme, R. Antiviral activity and mechanism of action of ganciclovir. *Rev Infect Dis.* Jul-Aug 1988;10 Suppl 3:S490-4.
211. Vademecum España. Consultado 23 diciembre 2020. <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/g002.htm>
212. Vademecum IBQ, España. Consultado 13 octubre 2020. <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/g002.htm>
213. P.R. Vademecum. Ganciclovir. Consultado 13 octubre 2020. <https://mx.prvademecum.com/principio-activo/ganciclovir-1724/>
214. BOLETÍN CIME. (Centro de Información sobre Medicamentos). Área De Farmacia. Agentes Antivirales. Hospital Garrahan, Argentina. Año IV, No. 20. Marzo, 2001.
215. Fischer, J.; Ganellin, C. Robin, C (2006). *Analogue-based Drug Discovery.* John Wiley & Sons. p. 504. ISBN 9783527607495.
216. Valacyclovir Hydrochloride Monograph for Professionals. Drugs.com. American Society of Health-System Pharmacists. Retrieved 17 March 2019.
217. RxList. Valacyclovir hydrochloride. Consultado el 14 octubre 2020. <https://www.rxlist.com/valtrex-drug.htm#description>
218. PubChem. Valacyclovir compound. National Library of Medicine. Consultado 14 octubre 2020. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Valacyclovir>
219. Valacyclovir. Antimicrobe.org. Consultado 14 octubre de 2020. <http://www.antimicrobe.org/drugpopup/valacyclovir.htm#>
- 220a. Messina, García, O. Valaciclovir. *Acción Terapéutica Antiviral. Revista de la Sociedad de Medicina Interna de Bs. As., SMI BA.* Consultado 14 octubre 2020. [https://www.smiba.org.ar/revista/vol\\_03/03\\_04\\_05.htm#](https://www.smiba.org.ar/revista/vol_03/03_04_05.htm#)
- 220b. Valaciclovir. Monografía revisada el 5 de Junio de 2013. Equipo de redacción de IQB (Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -AN-

- MAT - Argentina). <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/v001.htm>
221. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA. Consultado 14 octubre 2020. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70027/FichaTecnica\\_70027.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70027/FichaTecnica_70027.html)
222. Rossi, S., editor. Australian Medicine Handbook 2006. Adelaide: Australian Medicines Handbook; 2006. ISBN 0-9757919-2-3.
223. PUBCHEM Foscarnet Compound. National Library of Medicine. Consultado 14 octubre 2020. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Foscarnet>
224. DrugBank Foscarnet. Consultado 14 octubre 2020. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00529>
225. Meyer, P.R., Rutvisuttinunt, W., Matsuura, S.E., et. al. (May 2007). “Stable complexes formed by HIV-1 reverse transcriptase at distinct positions on the primer-template controlled by binding deoxynucleoside triphosphates or foscarnet”. *J. Mol. Biol.* 369 (1): 41–54.
226. Gérard, L., Salmon-Céron, D. Pharmacology and clinical use of foscarnet. *International Journal of Antimicrobial Agents* 1995 Jul;5(4):209-17.
227. Vidal Vademecum España. Consultado 15 octubre 2020. [https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-foscarnet+richet-argentina-j05ad01-ar\\_1](https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-foscarnet+richet-argentina-j05ad01-ar_1)
228. VADEMECUM Foscarnet. Consultado 15 octubre 2020. <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/f055.htm>
229. Erice. A. Resistance of Human Cytomegalovirus to Antiviral Drugs. *Clinical Microbiology Review* 12(2); April 1999.
230. Grein J, Ohmagari N, Shin D., et. al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020.
231. Wang Y., Zhang D., Du G., et. al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 2020, 395 (10236), 1569-1578

232. Gowen, B., Juelich, T., Sefing, E., et al. Favipiravir (T-705) Inhibits Junín Virus Infection and Reduces Mortality in a Guinea Pig Model of Argentine Hemorrhagic Fever. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 2013 Dec; 7 (12):e2614.
233. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2017;93(7):449–63.
234. Wang Y, Fan G, Salam A, et al. Comparative effectiveness of combined favipiravir and oseltamivir therapy versus oseltamivir monotherapy in critically ill patients with influenza virus infection. *J Infect Dis*. 2019;221(10):1688–1698.
235. De Clercq E. New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections. *Chem Asian J*. 2019;14 (22): 3962.
236. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (Lond Engl)*. 2020;395 (10223): 497–506.
237. Agrawal, U., Raju, R., and Udwardiac Z.F, Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. *Med J Armed Forces India*. 2020 Oct; 76(4): 370–376.
238. WHO. Clinical Guidelines: Antiretroviral Therapy. Ginebra, Suiza: World Health Organization; <https://www.who.int/hiv/pub/arv/chapter4.pdf>
239. Riddell J, Amico KR, Mayer KH. HIV Preexposure Prophylaxis: A Review. *JAMA*. 2018 27;319(12):1261-1268 .
240. Saleska JL, Turner AN, Maierhofer C, Clark J, Kwiek JJ. Use of Antiretroviral Therapy during Pregnancy and Adverse Birth Outcomes among Women Living With HIV-1 in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018; 79(1):1-9.
241. Badii VS, Buabeng KO, Agyarko Poku T, Forkuo AD, Boamah BB, Arhin SM, Kpewou DE. Tenofovir-Based Highly Active Antiretroviral Therapy Is Associated with Superior CD4 T Cells Repopula-

- tion Compared to Zidovudine-Based HAART in HIV 1 Infected Adults. *Int J Chronic Dis*. 2018; 2018:3702740.
242. O'Donovan K, Emeto TI. Mother-to-child transmission of HIV in Australia and other high-income countries: Trends in perinatal exposure, demography and uptake of prevention strategies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2018; 58(5):499-505.
243. Burgos J, Ribera E, Falcó V. Antiretroviral Therapy in Advanced HIV Disease: Which is the Best Regimen? *AIDS Rev*. 2018; 20(1):3-13.
244. Heald AE, Hsyu PH, Yuen GJ, Robinson P, Mydlow P, Bartlett JA: Pharmacokinetics of lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients with renal dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1514–1519.
245. Valade E, Tréluyer JM, Bouazza N, Ghosn J, Foissac F, Benaboud S, Fauchet F, Viard JP, Urien S, Hirt D: Population pharmacokinetics of emtricitabine in HIV-1-infected adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 2256–2261.
246. Chawla A, Wang C, Patton C, Murray M, Punekar Y, de Ruiter A, Steinhart C. A Review of Long-Term Toxicity of Antiretroviral Treatment Regimens and Implications for an Aging Population. *Infect Dis Ther*. 2018;7(2):183-195.
247. Zanetti HR, Roever L, Gonçalves A, Resende ES. Human Immunodeficiency Virus Infection, Antiretroviral Therapy, and Statin: a Clinical Update. *Curr Atheroscler Rep*. 2018; 20(2):9.
248. Dean L. Abacavir Therapy and *HLA-B\*57:01* Genotype. In: Pratt VM, McLeod HL, Rubinstein WS, Scott SA, Dean LC, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. National Center for Biotechnology Information (US); Bethesda (MD);, 2015.
249. Kearney BP, Flaherty JF, Shah J: Tenofovir disoproxil fumarate: Clinical pharmacology and pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 43: 595–612, 2004.

250. Herlitz LC, Mohan S, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD, Markowitz GS: Tenofovir nephrotoxicity: Acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. *Kidney Int* 2010; 78: 1171–1177.
251. Cez A, Brocheriou I, Lescure FX, Adam C, Girard PM, Pialoux G, Moestrup SK, Fellahi S, Bastard JP, Ronco P, Plaisier E: Decreased expression of megalin and cubilin and altered mitochondrial activity in tenofovir nephrotoxicity. *Hum Pathol* 2018; 73: 89–101.
252. Libório AB, Andrade L, Pereira LV, Sanches TR, Shimizu MH, Seguro AC: Rosiglitazone reverses tenofovir-induced nephrotoxicity. *Kidney Int* 2008; 74: 910–918.
253. Kohler JJ, Hosseini SH, Green E, Abuin A, Ludaway T, Russ R, Santoianni R, Lewis W: Tenofovir renal proximal tubular toxicity is regulated by OAT1 and MRP4 transporters. *Lab Invest* 211; 91: 852–858.
254. Birkus G, Kutty N, He GX, Mulato A, Lee W, McDermott M, Cihlar T: Activation of 9-[(R)-2-[[[(S)-[[[(S)-1-(Isopropoxycarbonyl)ethyl]amino] phenoxyphosphinyl]-methoxy]propyl]adenine (GS-7340) and other tenofovir phosphonoamidate prodrugs by human proteases. *Mol Pharmacol* 2008; 74: 92–100.
255. Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Bredeek UF, Callebaut C, Zhong L, Ramanathan S, Rhee MS, Fordyce MW, Yale K: Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of tenofovir alafenamide as 10-day monotherapy in HIV-1-positive adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63: 449–455.
256. Novick TK, Choi MJ, Rosenberg AZ, McMahan BA, Fine D, Atta MG: Tenofovir alafenamide nephrotoxicity in an HIV-positive patient: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8046.
257. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *The New England journal of medicine*. 1987; 317:185–91.

258. Lederman MM, Connick E, Landay A, et al. Immunologic responses associated with 12 weeks of combination antiretroviral therapy consisting of zidovudine, lamivudine, and ritonavir: results of AIDS Clinical Trials Group Protocol 315. *The Journal of infectious diseases*. 1998; 178:70–9.
259. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services; 2013.
260. NIH. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. 2012. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>.
261. Milinkovic A, Martínez E. Nevirapine in the treatment of HIV. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2004 ;2(3):367-73.
262. Mollan K, Smurzynski M, Na L. Hazard of suicidality in patients randomly assigned to efavirenz for initial treatment of HIV-1: a cross study analysis conducted by the AIDS Clinical Trials Group (ACTG) San Francisco: Abs #670, 2013.
263. Pérez VE, Sánchez-Parra C, Serrano Villar S. Interacciones medicamentosas de etravirina [Etravirine drug interactions]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27 Suppl 2:27-31.
264. Garcés PA, Tena EV. Etravirina en primeras líneas de tratamiento *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27 Suppl 2:12-20.
265. Sanford M. Rilpivirine. *Drugs*. 2012 Mar 5; 72(4):525-41.
266. Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, et al. Cumulative exposure to ritonavir-boosted atazanavir is associated with cholelithiasis in patients with HIV-1 infection. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2014; 69, 5: 1385–1389.

267. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2017; 2012-1-8.
268. Spagnuolo V, Castagna A, Lazzarin A. Darunavir for the treatment of HIV infection. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(10):1149-1163.
269. Wire MB, Shelton MJ, Studenberg S. Fosamprenavir : clinical pharmacokinetics and drug interactions of the amprenavir pro-drug. *Clin Pharmacokinet*. 2006; 45(2):137-68.
270. Becker S, Thornton L. Fosamprenavir: advancing HIV protease inhibitor treatment options. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5(9):1995-2005.
271. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2003;63(8):769-802.
272. la Porte CJ. Saquinavir, the pioneer antiretroviral protease inhibitor. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009;5(10):1313-22.
273. Vergani B, Rusconi S. Tipranavir in the protease inhibitors arena. *Drugs R D*. 2011 1;11(4):291-3.
274. Ribera E, Podzamczar D. Mecanismo de acción, farmacología e interacciones de dolutegravir [Mechanisms of action, pharmacology and interactions of dolutegravir]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33 Suppl 1:2-8.
275. de Miguel R, Montejano R, Stella-Ascariz N, Arribas JR. A safety evaluation of raltegravir for the treatment of HIV. *Expert Opin Drug Saf*. 2018; 17(2):217-223.
276. Unger NR, Worley MV, Kisgen JJ, Sherman EM, Childs-Kean LM. Elvitegravir for the treatment of HIV. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(17):2359-2370.
277. Spagnuolo V, Castagna A, Lazzarin A. Bictegravir. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018; 13(4):326-333.
278. Xu F, Acosta EP, Liang L, He Y, Yang J, Kerstner-Wood C, Zheng Q, Huang J, Wang K. Current Status of the Pharmacokinetics and

- Pharmacodynamics of HIV-1 Entry Inhibitors and HIV Therapy. *Curr Drug Metab.* 2017;18(8):769-781
279. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JSG, Piliero PJ, Tro-  
tier B, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-re-  
sistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med*  
2003; 348:2175-85.
280. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, Reynes J, Arastéh K, Nelson M,  
et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant  
HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003; 348: 2186-95.
281. Briz V, Poveda E, Soriano V. HIV entry inhibitors: mechanisms  
of action and resistance pathways *J Antimicrob Chemother* 2006;  
56: 619-627.
282. Beccari MV, Mogle BT, Sidman EF, Mastro KA, Asiago-Reddy  
E, Kufel WD. Ibalizumab, a Novel Monoclonal Antibody for the  
Management of Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *Antimicrob  
Agents Chemother.* 2019; 63(6):e00110-19.
283. Mathias AA, German P, Murray BP, et al . Pharmacokinetics and  
pharmacodynamics of GS-9350: a novel pharmacokinetic enhan-  
cer without anti-HIV activity. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:322-9.
284. OMS- Actualización en las recomendaciones de regímenes anti-  
virales en 1era y 2da línea. Ginebra, Suiza: World Health Organiza-  
tion; 2019 (WHO/CDS/HIV/19.15.
285. Laing R, Gillan V, Devaney E. Ivermectin—old drug, new tric-  
ks? *Trends Parasitol.* 2017;33:463–72. [https://doi.org/10.1016/j.  
pt.2017.02.004](https://doi.org/10.1016/j.pt.2017.02.004).
286. Ikeda, Takanori. Pharmacological effects of ivermectin, an antipa-  
rasitic agent for intestinal strongyloidiasis: its mode of action and  
clinical efficacy. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 2003 Dec;122(6):527-  
38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14639007/#>
287. Rizzo, Emanuele, Ivermectin, antiviral properties and COVID-19:  
a possible new mechanism of action. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch  
Pharmacol* 393, 1153–1156 (2020). [https://doi.org/10.1007/s00210-  
020-01902-5](https://doi.org/10.1007/s00210-020-01902-5)



288. Epistemonikos Foundation. <https://es.epistemonikos.cl/2020/08/20/favipiravir-para-covid-19-que-dice-la-evidencia-sobre-su-efectividad/>. Revisado 13 de enero 2021.
289. BMJ 2020;370:m2980. <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m2980> Revisado 13 de enero 2021.
290. Wagstaff, K.M., Sivakumaran, H., Heaton S. et. al. Ivermectin is a specific inhibitor of importin  $\alpha/\beta$ -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem J* (2012) 443 (3): 851–856.
291. Jans, D.A., Martin, A.J., Wagstaff, K.M. Inhibitors of nuclear transport *Current Opin. Cell Biol.*, 58 (2019), pp. 50-60.
292. Lv, C. Wenkai, L., Wang, B. Ivermectin inhibits DNA polymerase UL42 of pseudorabies virus entrance into the nucleus and proliferation of the virus *in vitro* and *vivo*. *Antiviral Research*, Volume 159, November 2018, Pages 55-62.
293. Caly, L., Druce, J., Catton, M., et. al., The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. *Antiviral Research*, Volume 178, June 2020, 104787.
294. Wulan, W., Heydet, D., Walker, E., et. al. Nucleocytoplasmic transport of nucleocapsid proteins of enveloped RNA viruses. *Frontiers in Microbiology* 2015 Jun 2; 6:553.
295. Hiscox, J., Wurm, T., Britton, P., The Coronavirus Infectious Bronchitis Virus Nucleoprotein Localizes to the Nucleolus. *Journal of Virology* 75 (1). February 2001
296. Frieman, M., Heise, M.T., Kopecky-Bromberg, S.A., Yount, B. *Journal of Virology*, 81(18): 9812-9823, 2007.
297. Rajter, C.P., Sherman, M. S., FCCP; Fatteh, N., et.al. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 The Ivermectin in COVID Nineteen Study. *CHEST*, Vol. 159 Issue 1 p85–92, 2020.
298. Carvallo H., Hirsch R., Farinella María E. Safety and Efficacy of the Combined Use of Ivermectin, Dexamethasone, Enoxaparin

- and Aspirin Against Covid 19. MedRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.10.20191619>
299. Camprubí D., Almuedo-Riera A., Martí-Soler H., et al. Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. PLoS One 2020; 15: e0242184. doi: 10.1371/journal.pone.0242184. eCollection 2020.
300. Hill, Andrew. Dept. of Pharmacology, Univ. of Liverpool. UK. [https://swprs.org/wp-content/uploads/2021/01/andrew\\_hill\\_ivermectin\\_slides\\_december\\_2020.pdf](https://swprs.org/wp-content/uploads/2021/01/andrew_hill_ivermectin_slides_december_2020.pdf). Revisado 15 de enero de 2021.
301. Errecalde et al. (2021). Safety and Pharmacokinetic Assessments of a Novel Ivermectin Nasal Spray Formulation in a Pig Model. January 2021. Journal of Pharmaceutical Sciences. DOI: 10.1016/j.xphs.2021.01.017
302. Krolewiecki, A., Lifschitz, A., Moragas, M., et. al., Antiviral Effect of High-Dose Ivermectin in Adults with COVID-19: A Pilot Randomised, Controlled, Open Label, Multicentre Trial. The Lancet, Posted Nov. 2020. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3714649>



Este libro comienza definiendo el concepto de virus, uno de principales agentes patógenos. A los virus los considera como los organismos más extendidos en la naturaleza. Son pequeños parásitos intracelulares obligados de 0.02 a 0.3 micrones, que contienen un genoma de ARN o ADN rodeado por una cubierta protectora codificada por el mismo virus. Indica que también pueden considerarse elementos genéticos, muy probablemente de orígenes celulares y caracterizados por una larga evolución conjunta con los huéspedes que parasitan. Están compuestos por una cubierta proteica, también denominada cápside que envuelve al ácido nucleico, y algunos virus poseen también una cubierta membranosa o bicapa lipídica que los rodea, cuando están fuera de las células.

Algo fundamental que se menciona en el libro y tiene mucho que ver con la situación actual es la prevención de la infección viral, se basa en la disponibilidad de vacunas. Por otra parte, en el caso de pandemias o epidemias, las medidas de higiene personal y el aislamiento social logrado por las cuarentenas, permiten evitar y/o mitigar la circulación viral que genera los consecuentes contagios y fallecimientos.

Es importante destacar que los fármacos antivirales, han sido un aporte sustancial para el tratamiento de las enfermedades virales. Si bien se reconoce que los antivirales hasta el presente no tienen el mismo nivel de actividad terapéutica que los antibióticos, en el caso de algunas graves enfermedades virales como el SIDA, para la cual no existen aun vacunas, el tratamiento antiviral, ha sido exitoso como salvavidas.

**Jorge Errecalde.** Médico, Universidad Nacional de La Plata. Médico Veterinario, Universidad Nacional de La Plata. Doctor en Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Plata, BachelorHonours de la Universidad de Pretoria, Master en Farmacología y Toxicología de la Universidad de Pretoria, Fellow de la Academia Americana de Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Miembro Honorario del Colegio Europeo de Farmacología y Toxicología Veterinaria. Académico de Número, Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria. Académico Titular, Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica. Académico Correspondiente Extranjero. Real Academia de Ciencias Veterinarias de España.

**Gustavo H. Marín.** Doctor en Medicina. Magister en Salud Pública. Magister en Economía de la Salud. Maestría en Ciencia Política. Especialista en Farmacología Clínica (CMPBA); Especialista en Gestión Pública (UNTREF). Profesor Titular de Salud Comunitaria y Adjunto de Farmacología en la Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Argentina. Investigador Independiente del CONICET. Categoría I de Investigador Docente. Ministerio de Educación de la Nación. Asistente Extranjero en la Universidad de París VII, Francia.

**Carlos Eddi.** DVM., MS. PhD. Louisiana State University, USA. Ex Senior Officer, Coordinador de la Unidad de Enfermedades zoonóticas, (VPH) de FAO, Naciones Unidas. Ex Coordinador de la Unidad de Parasitología de INTA Castelar. Ex Profesor Titular en la USAL, Univ. Nacional de La Pampa, Univ. Nacional de Lomas de Zamora. Académico Correspondiente de la Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria. Ha estado a cargo de Convenios de Cooperación Técnica de FAO en proyectos de control de enfermedades zoonóticas, emergentes y reemergentes en distintos países miembros de las Naciones Unidas y se ha desempeñado en la supervisión del Programa para la Erradicación de *Amblyomma variegatum* en el Caribe (CAP).

  
**Edulp**  
EDITORIAL DE LA UNLP

