

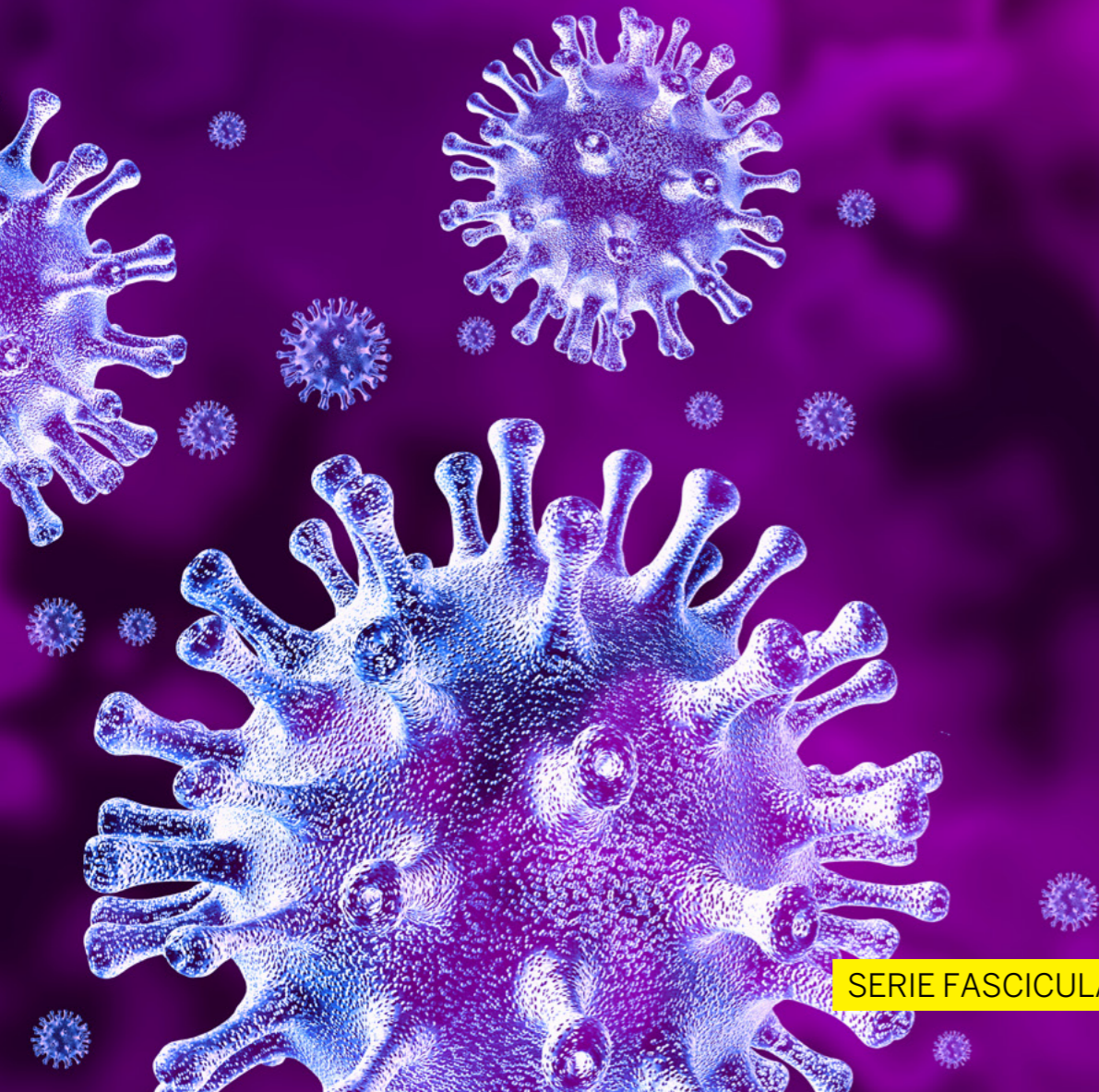


ACADEMIA  
MEXICANA  
DE PEDIATRÍA

# ANTIVIRALES

Y OTRAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS Y PREVENTIVAS PARA

# SARS-COV-2 ◀



SERIE FASCICULAR: FASCÍCULO 2

---

## AUTORES

---

### **Dra. María Elena Vargas Mosso**

Infectóloga Pediatra, Maestra en Inmunología IPN; Socia Titular de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica

### **Acad. Ulises Reyes Gómez**

Médico Pediatra, Investigador Honorario de la Facultad de Medicina y de Enfermería de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca; Académico Titular de la Academia Mexicana de Pediatría y Miembro de la AMIP, de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica y de la *American Academy of Pediatrics*; Coordinador de la Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí

### **Dr. Luis Jorge Matos Alviso**

Pediatra Neonatólogo, Jefe de Pediatría del Hospital General del ISSSTE de Acapulco, Guerrero; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí

### **Dra. Edith Candelas Delgado**

Infectóloga Pediatra, Especialista en Atención Integral de Pacientes con Enfermedades de Transmisión Sexual diferentes al VIH

### **Dr. Francisco Matías Soria Saavedra**

Infectólogo Pediatra, Miembro de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica y de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica

### **Dra. Nancy Carmencita Alonso Pérez**

Infectóloga Pediatra, Jefa de la Sección de Infectología Pediátrica y Líder del Estándar de Prevención y Control de Infecciones del Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología; Profesora Adjunta en la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza" UNAM, en la Escuela Superior de Medicina IPN, en la Escuela Militar de Medicina y en la Especialidad y Residencia en Pediatría del Centro Militar de Ciencias de la Salud

### **Acad. Roberto Guillermo Calva y Rodríguez**

Gastroenterólogo Pediatra, Profesor Investigador de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; Presidente de la Academia Mexicana de Pediatría; Miembro de la Academia Nacional de Medicina y de la Academia Mexicana de Cirugía

---

## COLABORADORES

---

### **Dr. Alan Elías Almonte Dorantes**

Médico Cirujano General, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México; Pasante del Servicio Social en Investigación, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

### **Dra. Adriana Alonso Narváez**

Médica Cirujana General, Universidad Autónoma de Tamaulipas; Residente de 3<sup>er</sup> año de Pediatría del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

### **Dra. Aranza Ávila Correa**

Médica Cirujana General, Pasante del Servicio Social en el Hospital del Niño de Morelia, Michoacán; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

### **Dr. Juan Manuel Carreón Guerrero**

Infectólogo Pediatra, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Jalisco

### **Dr. Jesús Armando Coria Guerrero.**

Ginecólogo Obstetra, Alta especialidad en Cirugía Endoscópica Ginecológica; Adscrito Hospital Municipal "Mariano Matamoros" Bicentenario, Tenango del Valle, y del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México, Toluca, Estado de México.

### **Acad. Dr. José de Jesús Coria Lorenzo.**

Pediatra Infectólogo, Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez"; Investigador en Ciencias Médicas B; Miembro Titular de la Academia Mexicana de Pediatría, de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, del Colegio Mexicano de Educación Médica Continua, de la *World Society of Pediatrics Infectious Diseases* y de la Asociación Mexicana de Pediatría; Coordinador de la Red de Vigilancia de Enfermedad de Kawasaki en México.

### **Dra. Lucía Leonor Cuevas López**

Médica Pediatra, Adscrita a la Unidad Médica de Pediatría Niño Jesús de Puebla; Docente de Pediatría en la Facultad de Medicina Complejo Regional Sur de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

### **Dr. David Gregorio De Ita Pérez**

Médico Cirujano General, Universidad Nacional Autónoma de México; Residente de 2<sup>o</sup> año de Pediatría del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México

### **Dr. Carlos Echeverría Mayrén**

Médico Cirujano General, Facultad de Medicina de la Universidad Regional del Sureste, Oaxaca; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

### **Dra. María Del Carmen Espinosa Montero**

Infectóloga Pediatra, Maestra en Ciencias de la Salud IPN; Miembro Titular de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica y de la Asociación Mexicana de Vacunología; Profesora Titular de Pediatría Universidad Anáhuac; Profesora Titular de Pediatría e Infectología Universidad Saint Luke; Investigadora Titular de Grupo PENTA para VIH

### **Acad. Dr. Jorge Field Cortazares.**

Pediatra Infectólogo, Profesor Investigador de la Universidad Autónoma de Baja California; Miembro Titular de la Academia Mexicana de Pediatría y de la Academia Nacional de Medicina.

### **Dra. Nancy Graciela García Zurita**

Médica Cirujana General, Facultad de Medicina de la Universidad Regional del Sureste, Oaxaca; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

### **Dra. Ana María González Ortíz**

Infectóloga Pediatra, Adscrita al Servicio de Pediatría en Hospital del Niño y la Mujer "Dr. Alberto López Hermosa", San Luis Potosí

**Dra. Jocelyn Gutiérrez Nájera**

Médica Cirujana General, Residente de 2º año de Pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”; Profesora del Departamento de Biología Celular y Tisular de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México

**Dra. Cynthia Arely Juárez Jaramillo**

Médica Cirujana General, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México; Pasante del Servicio Social en Investigación en el Servicio de Neuropsiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suárez”, Ciudad de México

**Lic. Ariadna Lara Campos**

Licenciada en Nutrición, Adscrita a la Clínica de Obesidad y Enfermedades no Transmisibles en el Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

**Dra. María Concepción Lira Rodríguez**

Médica Cirujana General, Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Regional del Sureste; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

**Dra. Idalia Hernández Lira**

Médica Especialista en Medicina Familiar, Hospital Gabriel Mancera del IMSS, Ciudad de México; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

**Acad. Gerardo López Cruz**

Urólogo Pediatra, Maestro en Ciencias Médicas y Biológicas UABJO; Titular de la Academia Mexicana de Pediatría y Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

**Dra. Armida Cuatla Luz Montas Rivas**

Médica Cirujana General, Instituto Tecnológico de Santo Domingo, República Dominicana; Residente de 2º año de Pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Ciudad de México

**Acad. Nora Ernestina Martínez Aguilar**

Doctora en Investigación en Medicina INMEGEN, Maestra en Investigación Clínica CINVESTAV/IPN Pediatría, Inmunología Clínica y Alergia ISSSTE, Investigadora Colaboradora INMEGEN, INSP; Académica Numeraria de la Academia Mexicana de Pediatría

**Dr. Jesús Méndez Zamora**

Médico Cirujano General, Facultad de Medicina de la Universidad Regional del Sureste, Oaxaca; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

**Dr. Carlos Uriel Mercado Díaz**

Infectólogo Pediatra, Universidad de Guadalajara, Hospital Civil Antiguo “Fray Antonio Alcalde”, Jalisco

**Dr. Jorge Luis Sánchez Delgado**

Médico Cirujano General, Residente de Medicina Familiar IMSS, Querétaro; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí

**Lic. Aranza Lilian Perea Caballero**

Licenciada en Nutrición, Investigadora honoraria de la Clínica de Obesidad y Enfermedades no Transmisibles Instituto Nacional de Pediatría y Nutrición; Conferencista de la Caravana Nacional de Prevención de la Obesidad en Niños y Adolescentes y en Talleres de Nutrición de la Academia Mexicana de Pediatría; Miembro del Comité Editorial de la Revista Mexicana de Atención Primaria en Pediatría

**Acad. Arturo Perea Martínez**

Pediatra Internista, Jefe del Departamento de Pediatría Integral del INP; Coordinador de la Clínica de Obesidad y Enfermedades no Transmisibles INP, Profesor de Pediatría y Nutrición UNAM e IPN; Profesor de Nutrición Universidad Iberoamericana y Universidad Intercontinental; Coeditor Ejecutivo de la Revista Mexicana de Atención Primaria de Pediatría; Director del Centro de Especialidades Balbuena, Ciudad de México.

**Dra. Fernanda Paola Pérez Ortega**

Médica Cirujana General, Coordinadora de Estudios Clínicos en el Centro de Investigación Oaxaca Site Management Organization S.C. (OSMO); Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

**Dra. Ofelia Pérez Pacheco**

Pediatra Intensivista, Jefa de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos Clínica San Rafael, Oaxaca

**Dra. Mariana Azari Reyes Cruz**

Médica Cirujana General, Facultad de Medicina de la Universidad Popular Autónoma de Puebla; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí

**Dra. Katy Lizeth Reyes Hernández**

Médica Pediatra, Residente de 1º año de Neonatología, Instituto Nacional de Perinatología; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí

**Lic. Paul Tadeo Ríos Gallardo**

Licenciado en Nutrición, Colaborador de la Clínica de Obesidad y Enfermedades no Transmisibles COyET-INP; Profesor de Pregrado en el EDN-ISSSTE, Experto en Soporte Nutricio Especializado

**Lic. Lilia Mayrel Santiago Lagunes**

Licenciada en Nutrición, Colaboradora en el Departamento de Pediatría Integral (Clínicas de Obesidad y Adolescencia); Profesora Invitada en el Curso Avanzado de Estrategias de Prevención y Tratamiento de la Obesidad y Conferencista e Integrante en el *Advisory Board de Heartland*.

**Dra. Mitzi Suárez Maldonado**

Médica Cirujana General, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza UNAM; Pasante del Servicio Social en Investigación en el Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Ciudad de México

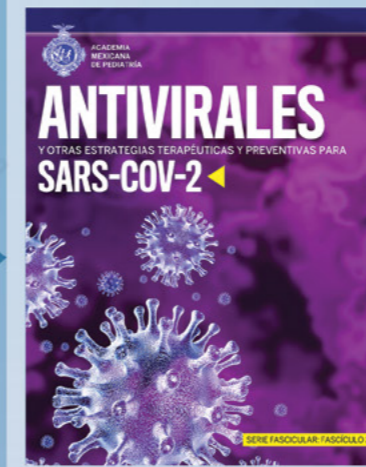
**Dr. César Virgen Ortega**

Médico Pediatra, Miembro de la Unidad en Investigación en Pediatría Instituto San Rafael, San Luis Potosí



## FASCÍCULO I

- EPIDEMIOLOGÍA
- ANAKINRA
- AZITROMICINA
- BALOXAVIR MARBOXIL
- COLCHICINA
- CLOROQUINA
- FAVIPIRAVIR



## FASCÍCULO II

- ESCENARIOS CLÍNICOS
- HIDROXICLOROQUINA
- INHIBIDORES DE PROTEASA
- IVERMECTINA
- NITAZOXANIDA
- OSELTAMIVIR
- ÓXIDO NÍTRICO



## FASCÍCULO III

- PLITIDEPSINA
- RIBAVIRINA
- REMDESIVIR
- METRONIDAZOL
- LOPINAVIR
- TOCILIZUMAB
- AVIFAVIR



## FASCÍCULO IV

- MEDIDAS COMPLEMENTARIAS
- ÁCIDO ASCÓRBICO
- ESTEROIDES
- HEPARINA
- INMUNOGLOBULINAS
- MUCOLÍTICOS
- PLASMA DE CONVALECIENTE DE COVID-19



## FASCÍCULO V

- ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
- NUTRICIÓN EN COVID-19
- VACUNAS
- ANTIVIRALES EN EL NEONATO Y LA EMBARAZADA
- INTEGRACIÓN TERAPÉUTICA
- ANTIVIRALES PARA LA INFLUENZA

*Antivirales  
para SARS-CoV-2*  
Y OTRAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS Y PREVENTIVAS

**FASCÍCULO II**

ESCENARIOS CLÍNICOS	5
HIDROXICLOROQUINA	13
INHIBIDORES DE PROTEASA	22
IVERMECTINA	27
NITAZOXANIDA	32
OSELTAMIVIR	36
ÓXIDO NÍTRICO	46

# ESCENARIOS CLÍNICOS



# Escenarios clínicos de pacientes con COVID-19, estudiados en el sistema hospitalario MAC en la República Mexicana

Roberto Guillermo Calva y Rodríguez<sup>1</sup>, Gerardo Sánchez Rodríguez<sup>2</sup>, Javier Castellanos Coutiño<sup>3</sup>, Mario de la Torre Castellanos<sup>4,10</sup>, Luis Héctor Soto Tussaint<sup>5</sup>, Carlos Costa Du Rels<sup>6</sup>, Rebeca García Lasarini<sup>7</sup>, Rubén Alejandro Gómez Gómez<sup>8</sup>, Antonio Chacón Sánchez<sup>9</sup>, María Julieta Jaquez<sup>11</sup>, Edgar Cervantes Navarro<sup>12</sup>, Rómulo Chacón Cano<sup>13</sup>, Javier Ximello Reyes<sup>14</sup>, Mauricio Di Silvio<sup>15</sup>

## INTRODUCCIÓN

La pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) sigue afectando a gran parte del mundo. El coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) ha infectado a más de ocho millones de personas a nivel mundial.<sup>1</sup> La infección en el humano puede causar una enfermedad grave o bien ser una manifestación leve o asintomática, como ocurre en la mayoría de los niños, por lo tanto, estos pueden ser vectores importantes para la transmisión.<sup>2,3,4,5</sup> Aunque se cree que el SARS-CoV-2 es predominantemente transmitido por gotitas respiratorias, la evidencia creciente sugiere que es posible la transmisión fecal-oral. Se sabe que los individuos infectados por SARS-CoV-2 eliminan el virus a través del tracto respiratorio y gastrointestinal.<sup>6,7</sup>

Para tal fin se ha sugerido que la detección de ARN del SARS-CoV-2 en la nasofaringe y heces a través de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (rRT-PCR), puede ser útil en los diversos días después de la infección.<sup>8,9,10</sup> Ya que se conoce que tanto hay receptores a nivel respiratorio, como digestivo. En un estudio previo documentamos que la afección respiratoria se presentaba en siete a 46% y la digestiva de 22 a 24% (en prensa). El espectro clínico de la infección por SARS-CoV-2 va desde una infección asintomática a una enfermedad grave. Entre los pacientes sintomáticos, el período medio de incubación es aproximadamente cuatro a cinco días y 97.5% presenta síntomas dentro de 11.5 días después de la infección.<sup>11</sup> Los síntomas pueden incluir fiebre, tos, dolor de garganta, malestar y mialgias. Algunos pacientes tienen síntomas gastrointestinales que incluyen anorexia, náuseas y diarrea.<sup>12,13</sup> Algunos autores han notificado anos-

mia y disgeusia hasta en 68% de los pacientes<sup>14</sup>; sin embargo, en un estudio realizado por los autores, encontramos como síntomas principales la fiebre, cefalea, dificultad respiratoria severa, mialgias, astenia, adinamia, artralgias, odinofagia, hiporexia, diarrea y dolor de pecho en la mayoría de los casos y en menor proporción la congestión nasal, confusión, dolor abdominal, anosmia, disgeusia, náusea, vómito y tos (en prensa).

En algunas series de pacientes se desarrolló dificultad para respirar en una mediana de cinco a ocho días después del comienzo de la infección.<sup>15</sup> Todos estos síntomas pueden ser variables en los pacientes y aparecer en diversos días de la enfermedad, por lo que son necesarias las pruebas de laboratorio para situar al enfermo en qué etapa de evolución clínica se encuentra, cuando estas se puedan realizar. El punto de vista es cómo interpretar los tipos de pruebas de diagnóstico comúnmente utilizados para el SARS-CoV-2. El tiempo real de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) y la detección cualitativa de Inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG) ligada a enzimas inmuno absorbente (ELISA), pueden ambas dar información, por lo que una comprensión clara de la naturaleza de las pruebas y la interpretación de sus hallazgos es importante para establecer el momento que se cursa de la enfermedad y qué se espera de ella.<sup>16</sup> La detección de ARN viral por RT-PCR hasta ahora es la prueba más utilizada y confiable para el diagnóstico de COVID-19, la sensibilidad de la prueba a genes individuales es parecida según estudios comparativos; esta positividad comienza a disminuir en la semana tres y posteriormente se vuelve indetectable.<sup>17</sup> Sin embargo, un resultado de PCR "positivo" refleja sólo

la detección de ARN viral y no necesariamente indica la presencia de virus viables.<sup>18</sup> También se han informado algunos casos positivos después de dos pruebas de PCR negativas consecutivas realizadas con 24 horas de diferencia. No está claro si se trata de un error de prueba, una reinfección, o reactivación.<sup>18</sup>

El objetivo de este trabajo fue el de evaluar una población que acude al sistema hospitalario MAC y que se les realizaron las tres determinaciones PCR, IgG e IgM e informar de los diversos escenarios clínicos que se encontraron en esta población.

## MATERIAL Y MÉTODO

El estudio incluyó la selección de 6,882 pacientes que demandaron atención médica a través del servicio de urgencias, los cuales posterior a su valoración en el área de triage, fueron clasificados como casos sospechosos de COVID-19 con base en la definición operacional vigente en el período de estudio y tomografía axial computarizada de tórax sugestiva de acuerdo a la clasificación CO-RADS. Se excluyeron todos los pacientes que por algún motivo no cumplieron con la realización de la prueba PCR-RT para la detección del virus, como la realización de serología para la detección de anticuerpos IgM-IgG.

Con base en los criterios antes mencionados, se conformó una muestra de 368 pacientes. Los datos recolectados fueron obtenidos mediante base de datos integrada por tres variables, resultado PCR-RT, IgM e IgG (**Figura 1**).

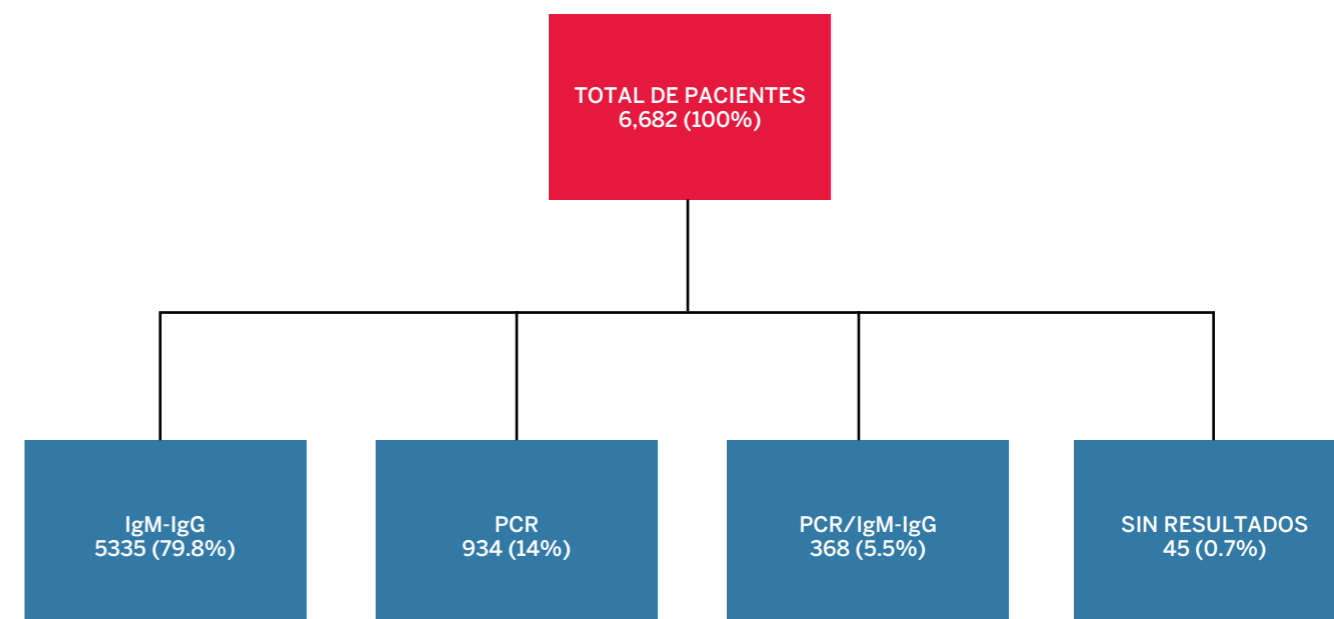


Figura 1. Árbol de decisiones para la inclusión de sujetos que cumplen con los criterios del estudio, sólo 368 pacientes, el 5.5%.

<sup>1</sup> Sistema Hospitalario MAC, Director Médico en Puebla.

<sup>2</sup> Jefe de Epidemiología en Puebla.

<sup>3</sup> Director Médico Corporativo.

<sup>4</sup> Jefe de Enseñanza Corporativo.

<sup>5</sup> Director Médico en Guadalajara.

<sup>6</sup> Director Médico en Aguascalientes.

<sup>7</sup> Directora Médica en San Miguel de Allende.

<sup>8</sup> Director Médico en Mexicali.

<sup>9</sup> Director Médico en Celaya.

<sup>10</sup> Director Médico en Irapuato.

<sup>11</sup> Jefa de Epidemiología en Celaya.

<sup>12</sup> Jefe de Urgencias en Puebla.

<sup>13</sup> Jefe de Medicina Interna en Puebla.

<sup>14</sup> Jefe de Laboratorio Clínico en Puebla.

<sup>15</sup> Director Médico Perisur.

\* Correspondencia: Roberto Guillermo Calva y Rodríguez: Periférico ecológico No. 3507, Col. Reserva Territorial Atlxícáyotl, CP. 72820, San Andrés Cholula, Puebla, México. Tel (2222)141660. email: roberto.calva@hospitalesmac.com

ESCENARIOS	SIGNIFICADO	PCR	IGM	IGG	%
Escenario 1	Sano	-	-	-	43.5%
Escenario 2	Periodo de ventana	+	-	-	28.3%
Escenario 3	Infección temprana	+	+	-	5.4%
Escenario 4	Infección temprana con PCR/falso negativo	-	+	-	0.3%
Escenario 5	Periodo activo de la infección	+	+	+	17.4%
Escenario 6	Enfermedad en evolución c/curación	-	+	+	0.8%
Escenario 7	Periodo final de la infección	+	-	+	2.4%
Escenario 8	Infección pasada y curada	-	-	+	1.9%

Cuadro 1. Descripción de los escenarios con su distribución porcentual con base en los resultados PCR-RT/IgM-IgG.

Los pacientes fueron clasificados con base en la combinación de los resultados de las variables antes mencionadas en ocho escenarios (**Cuadro 1**).

Se realizó estudio de tipo descriptivo, transversal, retrospectivo, en el que se recolectó la información de los nosocomios de atención médica privada (Corporativo Hospitales MAC), del período comprendido del 1 de abril al 30 de septiembre de 2020 (seis meses).

El procesamiento y análisis de la información fue realizado mediante la utilización del programa Excel 2016, utilizando medidas de resumen.

## RESULTADOS

Del total de la muestra de 6,882 pacientes, 5,335 (79.8%) sólo se les determinó IgM e IgG; 934 (14%); únicamente se les realizó PCR a 368 (5.5%); se les practicó ambas determinaciones y a 45 (0.7%) no se reportaron resultados.

El mayor porcentaje de pacientes fue del sexo masculino con 65%. La media de la edad fue de 49 años. El mayor porcentaje de los sujetos en estudio fue clasificado en los escenarios 1, 2 y 5, con 89% de los casos (327).

43.4% de los sujetos en estudio se clasificó en el escenario 1 (sanos); seguido del escenario 2 (período de ventana) y 5 (período activo de la infección) con 28.3% y 17.3%, respectivamente.

El porcentaje restante se clasificó de la siguiente manera: escenario 3 (5.4%) (infección temprana); escenario 7 (2.4%) (período final

de la infección); escenario 8 (1.9%) (infección pasada y curada); escenario 6 (0.9%) (enfermedad en evolución hacia la curación); escenario 4 (0.4%) (infección temprana con PCR falso negativo).

## COMENTARIOS

La razón por la que la "estrategia basada en síntomas" de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) la cual indica que los trabajadores sanitarios pueden volver al trabajo, si "han pasado al menos tres días" (72 horas) desde la recuperación, con ausencia de fiebre, sin el uso de medicamentos y mejora de los síntomas de vías respiratorias y que hayan transcurrido al menos 10 días desde el inicio de las primeras molestias, es estrictamente clínica.<sup>19</sup>

Otra razón más eficaz es la búsqueda de marcadores que nos indiquen en qué etapa clínica se encuentra la infección.

La positividad de PCR disminuye más lentamente en el esputo y aún puede ser positivo después de que los hisopos nasofaríngeos sean negativos. En un estudio se observó positividad de PCR en heces en 57% de pacientes infectados y permanecieron positivos en heces más allá del hisopado nasofaríngeo por una mediana de 15 días, pero no se relacionó con la gravedad clínica.<sup>17</sup> Persistencia de PCR en el esputo y las heces fue similar a evaluado por Wölfel y colaboradores.<sup>18</sup>

En un estudio de 205 pacientes con Infección por COVID-19, la positividad de RT-PCR fue mayor en muestras de lavado broncoalveolar (93%), seguidas por esputo (72%), frotis nasal (63%) y

faringe hisopo (32%).<sup>19</sup> Los resultados falsos negativos se produjeron principalmente debido al momento inadecuado de la recolección de muestras en relación con la aparición de la enfermedad y la deficiencia en la técnica de toma de muestra, especialmente de hisopos nasofaríngeos.

La especificidad de la mayoría de las pruebas de RT-PCR es de 100% porque el diseño del cebador es específico del genoma secuencial de SARS-CoV-2. Los resultados falsos negativos pueden ocurrir debido a errores técnicos y/o contaminación del reactivo.

La detección de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 y la infección por COVID-19 también se puede detectar indirectamente midiendo la respuesta inmune del huésped a la infección. El diagnóstico serológico es especialmente importante para pacientes con enfermedad leve a moderada que pueden presentarse tardíamente más allá de las primeras dos semanas del inicio de la enfermedad.

El diagnóstico serológico también se está convirtiendo en una herramienta importante para comprender el alcance de COVID-19

en la comunidad e identificar a las personas que son inmunes y potencialmente "protegidas". El marcador serológico más sensible y precoz es el total de anticuerpos, cuyos niveles comienzan a aumentar desde la segunda semana del inicio de los síntomas<sup>21</sup> para IgM, aunque se ha encontrado que la prueba de ELISA IgG es positiva incluso tan temprano como a los siete días de iniciada la infección, aunque puede persistir por más tiempo.<sup>22,23</sup>

La sensibilidad de la prueba puede variar dependiendo del fabricante. En un estudio de 140 pacientes la sensibilidad combinada de PCR e IgM dirigida a el antígeno del núcleo cápside (NC) fue de 98.6% frente a 51.9% con una sola prueba de PCR. Durante los primeros cinco días, la PCR cuantitativa tuvo una mayor tasa de positividad que la IgM, mientras que la IgM tuvo una tasa de positividad más alta después del quinto día del inicio de la enfermedad.<sup>24</sup>

Las pruebas de anticuerpos IgM e IgG basadas en ELISA tienen más de 95% de especificidad para el diagnóstico de COVID-19. La prueba de anticuerpos en suero a la segunda semana y la PCR al inicio de los síntomas pueden aumentar la precisión del diagnóstico.

Normalmente la mayoría de los anticuerpos se producen contra la proteína más abundante del virus, que es el NC. Por lo

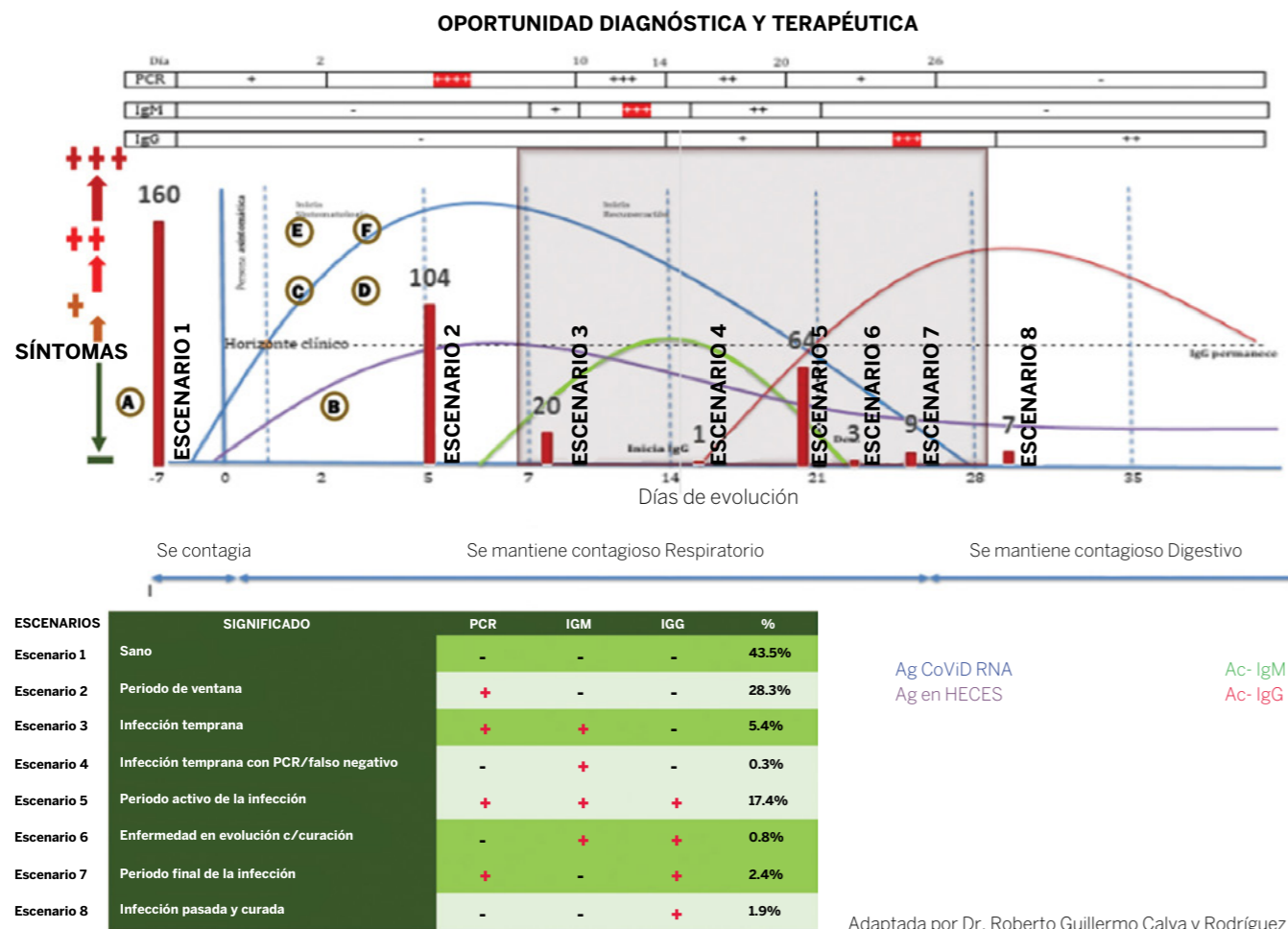


tanto, la prueba que detecta anticuerpos contra NC sería la más sensible. También se ha informado de la unión al receptor como es la proteína S (RBD-S), que es la proteína de unión al huésped y los anticuerpos contra RBD-S serían más específicos. Así que al usar uno o ambos antígenos para la detección de IgG e IgM resultaría en una alta sensibilidad y especificidad.<sup>25</sup> Sin embargo, no hay que olvidar que puede tener reactividad cruzada con el SARS-CoV y posiblemente otros coronavirus.

Las pruebas llamadas "rápidas" de anticuerpos IgG e IgM han sido ampliamente desarrolladas y comercializadas, y son de calidad variable. Muchos fabricantes no revelan la naturaleza de los antígenos utilizados. Estas pruebas son de naturaleza puramente cualitativa y sólo pueden indicar la presencia o ausencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2. La aparición de anticuerpos neutralizantes únicamente se puede con-

firmar mediante una placa prueba de neutralización de reducción. No obstante, altos títulos de anticuerpos IgG detectados por ELISA se correlacionan positivamente con anticuerpos neutralizantes.<sup>25</sup> La persistencia a largo plazo y duración de la protección conferida por los anticuerpos neutralizantes permanece desconocida.<sup>26</sup>

Una razón más que se utilizó para este enfoque diagnóstico, por escenarios clínicos, fue el que se pudo clasificar también de acuerdo a la severidad del cuadro clínico como habíamos informado en otro reporte (en prensa); ya que, al estar sintomáticos, se podrían clasificar en leves, moderados y graves y así, en consecuencia, ofrecer el manejo médico adecuado. Tal y como se observa en el **Cuadro 2**, clasificándolo por grado de sintomatología en: (a = sano), (b = leve), (c y d = moderado) y (e y f = grave).



**Figura 2.** Oportunidad diagnóstica y terapéutica en correlación con la historia natural de la enfermedad, asociada con la replicación viral y la presencia de anticuerpos IgM-IgG ligados al antígeno SARS-COV 2. En el eje de las abscisas el horizonte clínico en el tiempo, en el eje de las ordenadas la intensidad de los síntomas. Las letras "a" y "b" hacen referencia al período presintomático, donde "a" corresponde a sano y "b" a infectado asintomático, "c" y "d" hacen referencia a la forma moderada, donde "c" corresponde a pacientes sin comorbilidades y "d" sujetos con comorbilidades, por último, "e" y "f" hacen referencia a la forma grave, en donde "e" corresponde a pacientes sin comorbilidades y "f" sujetos con comorbilidades.

## CONCLUSIONES

Utilizando la evidencia disponible se puede determinar la presencia de virus detectable por medio de PCR y una combinación de anticuerpos IgG e IgM para establecer una cronología de diagnóstico, clínicamente útil. La mayoría de los datos disponibles son para poblaciones adultas y que no están inmunodeprimidos. El curso temporal de la positividad de la PCR y la seroconversión puede variar en niños y otros grupos, incluida la gran comunidad de individuos asintomáticos que no son diagnosticados. Muchas preguntas continúan, cuánto tiempo dura la inmunidad potencial en los individuos, tanto asintomáticos como sintomáticos, que están infectados con SARS-CoV-2; qué tipo de inmunidad presentan, humoral o celular; todos responden igual o hay marcadores

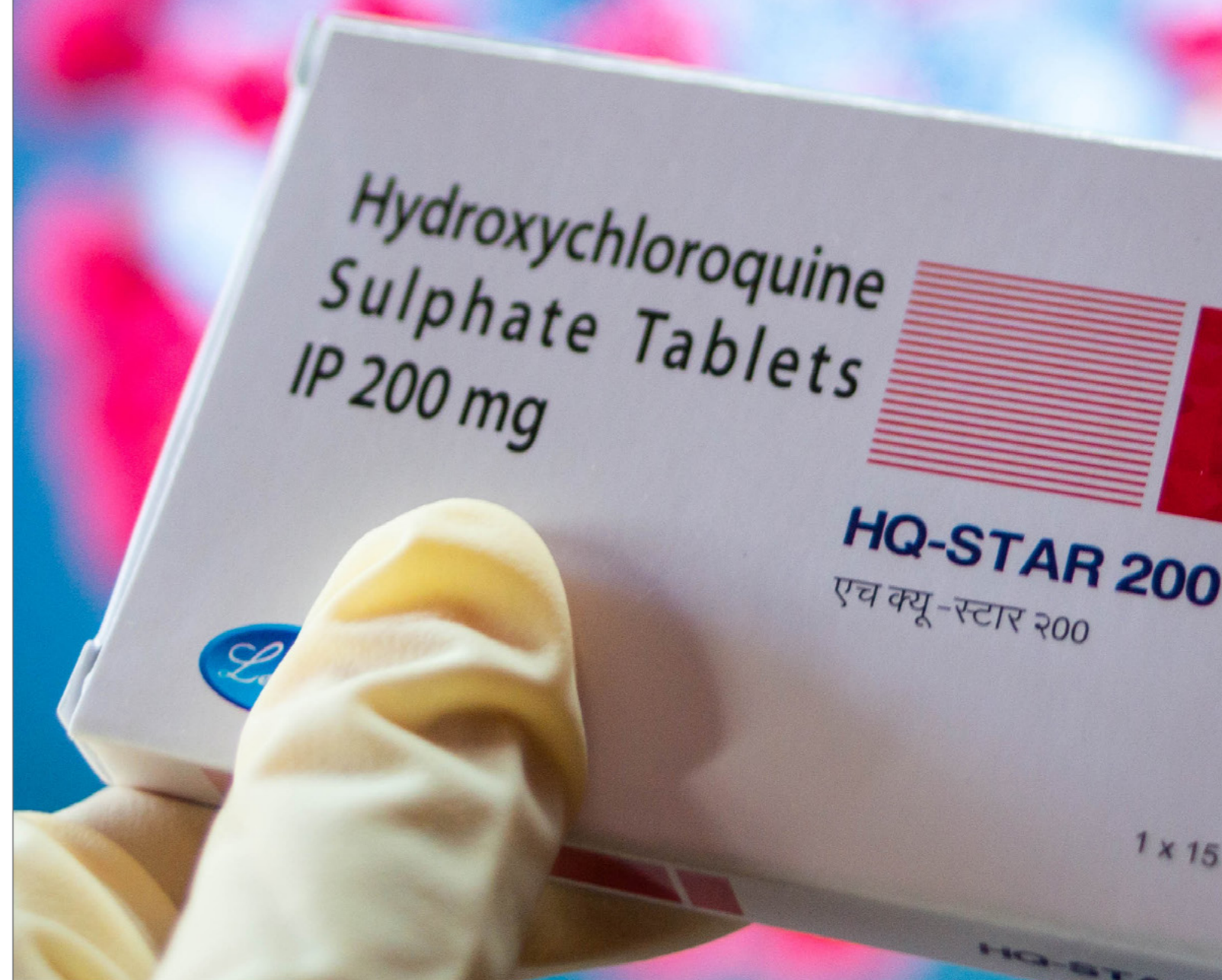
genéticos que pueden influir en la respuesta; cómo se comporta nuestra población; pueden reinfectarse o están protegidos con inmunidad cruzada a las mutaciones genéticas que se presentan en el virus. Lo que hemos informado es la utilidad de la combinación diagnóstica para establecer los diversos escenarios clínicos en donde se encuentra nuestro paciente. Nuestro estudio corrobora, una vez más, que se pueden detectar poblaciones sanas que pueden ser atendidas en los hospitales o consultorios, siempre guardando las medidas habituales de higiene como son el uso correcto del cubrebocas, el lavado de manos con agua y jabón, y el distanciamiento físico adecuado para evitar contagiar o bien contagiarnos. Y los pacientes que por alguna razón adquirieron la infección, saber dónde se encuentran en la evolución clínica de la historia natural de la enfermedad para ofrecerles un tratamiento oportuno, tanto preventivo como terapéutico.



## REFERENCIAS

- Center for Systems Science and Engineering. COVID-19 dashboard [Johns Hopkins University web site]. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Consultado el 2 de mayo, 2020.
- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020; 109:1088–1095.
- Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39:355–368.
- Leung CW, Kwan YW, Ko PW, et al. Severe acute respiratory syndrome among children. *Pediatrics*. 2004;113: e535–e543.
- Memish ZA, Al-Tawfiq JA, Assiri A, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus disease in children. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33:904–906.
- Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020; 323:1843–1844.
- Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5:434–435.
- Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020; 158:1831–1833.e3.
- Tian Y, Rong L, Nian W, et al. Artículo: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51:843–851
- Xu C, Schnall J, Kwong J, Holmes N, Duration of Respiratory and Gastrointestinal Viral Shedding in Children With SARS-CoV-2: A Systematic Review and Synthesis. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39: e249–e256)
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020; 172: 577-82.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061-9.
- Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 766-73.
- Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 and anosmia: a review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol* 2020; 41: 102581.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
- Nalla AK, Casto AM, HuangMW, et al. Comparative performance of SARS-CoV-2 detection assays using seven different primer/probe sets and one assay kit. *J Clin Microbiol* 2020; JCM.00557-20. Publicado en línea el 8 de abril de 2020. doi:10.1128/JCM.00557-20
- Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020;369:m1443. Publicado en línea el 20 de abril de 2020. doi:10.1136/bmj.m1443
- Wölfel R, Corman VM, GuggemosW, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020. Publicado en línea el 21 de abril de 2020. doi:10.1038/s41586-020-2196-x
- CDC. Return-to-work criteria for healthcare workers. Updated April 30, 2020. Consultado el 3 de mayo, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/return-to-work.html>
- WangW, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020. Publicado en línea el 1 de marzo de 2020. doi:10.1001/jama.2020.3786
- Lou B, Li T, Zheng S, et al Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. medRxiv. Publicado el 27 de marzo de 2020. doi:10.1101/2020.03.23.20041707
- Sethuraman N, Stanleyraj S, Ryo A. Interpreting diagnosis test for SARS-CoV-2 *JAMA*;2020:May. E1-E3
- Xiao AT, Gao C, Zhang S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: the first report. *J Infect* 2020;S0163-4453(20)30138-9. Publicado en línea el 18 de marzo de 2020. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.012
- Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020; ciaa310. Publicado en línea el 21 de marzo de 2020. doi:10.1093/cid/ciaa310
- To KK-W, Tsang OT-Y, LeungW-S, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;20(5):565-574. doi:10.1016/S1473-3099(20)30196-1
- Xiang F, Wang X, He X, et al. Antibody detection and dynamic characteristics in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa461. Publicado en línea el 19 de abril de 2020. doi:10.1093/cid/ciaa461

# HIDROXICLOROQUINA





# Hidroxiclороquina

Dra. Aranza Ávila Correa<sup>1</sup>  
 Dra. Nancy C. Alonso Pérez<sup>2</sup>  
 Dr. Luis Jorge Matos Alviso<sup>3</sup>  
 Acad. Ulises Reyes Gómez<sup>4</sup>

## INTRODUCCIÓN

La hidroxiclороquina es una aminoquinolina que contiene una cadena lateral de N-hidroxietilo en lugar del grupo N-dietilo de la cloroquina y es menos tóxica que esta. Dicha modificación hace a la hidroxiclороquina más soluble que la cloroquina, así mismo ha demostrado tener mejores resultados in vitro que esta para el tratamiento de SARS-CoV.<sup>1,2</sup>

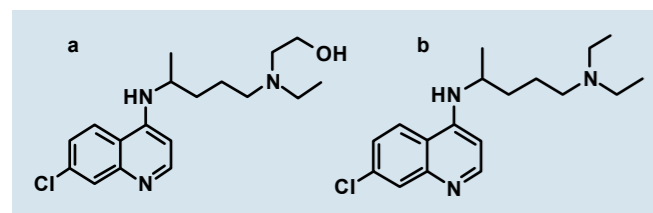


Figura 1. Estructura química de hidroxiclороquina(a) y cloroquina(b).

## HISTORIA

El sulfato de hidroxiclороquina (HCQ), un derivado de cloroquina (CQ), fue sintetizado por primera vez en 1946 al introducir un grupo hidroxilo en CQ, y se demostró que es mucho menos tóxico (<40%) que CQ en animales.

Fue introducido al mercado en 1995. El HCQ ha sido empleado para tratar enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide; durante 70 años ha sido utilizado para tratar la malaria. Dado que CQ y HCQ comparten estructuras químicas y mecanismos similares que actúan como una base débil y un inmunomodulador, es fácil conjurar la idea de que HCQ puede ser un candidato potente para tratar la infección por SARS-CoV-2.

Cabe recalcar que, a partir del 23 de febrero de 2020, se encontraron siete registros de ensayos clínicos en el registro de ensayos clínicos chinos por usar HCQ para tratar COVID-19. Sin embargo, aunque HCQ es eficaz como CQ en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 aún carece de evidencia científica.<sup>3,4,5,6</sup>

Actualmente la administración de medicamentos y alimentos (FDA) ha autorizado su uso para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19, pero no para la profilaxis.<sup>7</sup>

## MECANISMO DE ACCIÓN

La hidroxiclороquina comparte el mismo mecanismo de acción que la cloroquina, pero su perfil de seguridad más tolerable, la convierte en el medicamento preferido para el tratamiento de la malaria y de enfermedades autoinmunes.<sup>8,9</sup>

En particular, el HCQ puede aumentar el pH intracelular e inhibir la actividad lisosómica en las células presentadoras de antígenos (CPAs), incluidas las células dendríticas plasmáticas (CDp) y las células B, evitando el procesamiento de antígenos y la presentación de autoantígenos mediada por la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) a las células T.

Este proceso reduce la activación, diferenciación y expresión de las células T de las proteínas coestimuladoras y las citocinas producidas por las células T y las células B. En el citoplasma, el HCQ también interviene con la interacción entre el ADN citosólico y el sensor de ácido nucleico cíclico GMP-AMP (cGAMP) sintasa (cGAS). Dado que tanto la señalización a través de los receptores tipo Toll (TLR) como la estimulación cGAS de los genes de interferón (vía STING) se ven obstaculizadas por el HCQ

y la activación y producción de citocinas, como los interferones tipo I, IL-1 y TNF se atenúan. Dichos mecanismos brindan un fuerte respaldo a la hipótesis de que es probable que el HCQ confiera la capacidad de suprimir la proteína SRC, que se debe a la sobreactivación del sistema inmunitario desencadenado por la infección por SARS-CoV-2. Como resultado, también atenúa la posibilidad de tormentas de citoquinas. Además, la hidroxiclороquina tiene un efecto modulador sobre las células inmunes activadas, regula negativamente la expresión de los receptores tipo Toll y la transducción de señales mediadas por estos, disminuyendo la producción de interleucinas.<sup>4,9,10,11,12</sup> Además tiene un papel en la modulación inmune, ya que la HCQ inhibe la unión al receptor y la fusión de la membrana, pasos fundamentales para la entrada celular del coronavirus.

Se ha demostrado que la cloroquina ejerce un efecto antiviral durante las condiciones previas y posteriores a la infección al interferir con la glucosilación de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, por sus siglas en inglés) que es el receptor celular del SARS-CoV-2 bloqueando la fusión del virus con la célula huésped. En presencia de CQ o HCQ la proteína S viral ya no puede unirse a los gangliósidos.<sup>13</sup>

La alteración de la glucosilación terminal de ACE2 puede reducir la eficiencia de unión entre ACE2 de las células huésped y la proteína de pico de SARS-CoV-2. Por lo tanto, se impide la unión del virus a los receptores y, como consecuencia, se previene la infección. Las proteasas lisosomales activan el proceso de fusión entre el huésped y las membranas virales al escindir las proteínas de la superficie del coronavirus. Sin el pH necesario para que el endosoma y el lisosoma ejecuten la función de escisión; la replicación y la infección por el coronavirus están bloqueadas.

Dado que el HCQ demuestra mecanismos moleculares similares a CQ, es muy probable que el HCQ tenga una función similar, en términos de prevención temprana y progresión de la enfermedad.<sup>9,10,11,12,13</sup> Un estudio realizado en Francia reporta que la azitromicina añadida al HCQ es significativamente más eficiente para la eliminación del virus.<sup>14,15</sup>

## REACCIONES SECUNDARIAS

Las respuestas gastrointestinales como los vómitos y la diarrea son los efectos adversos más comunes. Es probable que sólo la ingesta de HCQ en dosis altas y a largo plazo (más de cinco años) contribuya al desarrollo de retinopatía.<sup>6</sup>

Los riesgos potenciales del tratamiento incluyen la prolongación del intervalo QT (principalmente en pacientes con enferme-

dad cardíaca preexistente o si se administra con azitromicina), hipoglucemia, efectos neuropsiquiátricos, interacciones farmacológicas y reacciones de hipersensibilidad idiosincrásica. Para SARS-CoV-2 en pacientes embarazadas, considerar el HCQ en lugar de CQ como posible solución terapéutica, dado su perfil de seguridad en el embarazo.<sup>16</sup>

## INTERACCIONES

Tanto la cloroquina como la hidroxiclороquina interfieren con la repolarización ventricular, lo que lleva a una prolongación del intervalo QT y a un mayor riesgo de taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (torsades de pointes), dosis dependiente. Si es administrada junto con azitromicina existe un mayor riesgo para desencadenar arritmias y prolongación del intervalo QT.<sup>1,2,13,17,18,19,20</sup>

## DOSIS

400 mg por vía oral dos veces al día durante 24 horas, luego 200 mg dos veces al día por cuatro días, administrar con alimentos, no triturar. Se debe retirar el recubrimiento de película antes de mezclar.<sup>21</sup>

## CLOROQUINA / HIDROXICLOROQUINA PARA PROFILAXIS PRE Y POST-EXPOSICIÓN DE COVID 19

Dentro de las estrategias farmacológicas para el manejo del COVID-19, los medicamentos se pueden administrar para tres circunstancias determinadas:

1. Profilaxis pre-exposición, prevenir que ocurra una infección antes de que una persona sana se exponga a tener contacto con una enferma.
2. Para tratamiento, con el fin de curar o aliviar a un individuo enfermo; y
3. Profilaxis post-exposición, prevenir el desarrollo de la enfermedad en una persona sana que haya tenido contacto con una enferma.

Los estudios in vitro han demostrado la capacidad de la CQ para inhibir la replicación viral del SARS-Cov-2. Se han iniciado ensayos clínicos que han arrojado resultados preliminares (algunos siguen inconclusos) que sugieren con baja certeza la eficacia de CQ / HCQ para COVID-19. La Organización Mundial de la Salud apoya su utilización solamente en ensayos clínicos.<sup>22,23</sup>

A la fecha se encuentran 10 registros de ensayos clínicos y uno de un estudio observacional. Las dosis administradas de hidroxi-

<sup>1</sup> Médica Cirujana General, Pasante del Servicio Social en el Hospital del Niño de Morelia, Michoacán; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí  
<sup>2</sup> Infectóloga Pediatra, Jefa de la Sección de Infectología Pediátrica y Líder del estándar de Prevención y Control de Infecciones del Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología; Profesora Adjunta en la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza" UNAM, en la Escuela Superior de Medicina IPN, en la Escuela Militar de Medicina y en la Especialidad y Residencia en Pediatría del Centro Militar de Ciencias de la Salud  
<sup>3</sup> Pediatra Neonatólogo, Jefe de Pediatría del Hospital General del ISSSTE de Acapulco, Guerrero; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí  
<sup>4</sup> Médico Pediatra, Investigador Honorario de la Facultad de Medicina y de Enfermería de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca; Académico Titular y Miembro de la AMIP, de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica y de la American Academy of Pediatrics; Coordinador de la Unidad de Investigación en Pediatría, del Instituto San Rafael, San Luis Potosí

cloroquina varían con dosis inicial de 800, 400, 300 o 200 mg, seguida en la mayoría de estudios, por dosis de mantenimiento que oscila entre una duración de cuatro días hasta seis meses. La hidroxiclороquina es comparada con un placebo en la mayoría de los casos. En algunos ensayos otros brazos de comparación incluyen tratamiento antiviral. La mayoría de estos ensayos está

realizándose en Estados Unidos y España. Otros países son Francia, Corea, México y Turquía. El mayor número de enrolados es de 55 mil pacientes en un estudio realizado en tres países (Estados Unidos, Australia y Canadá). El ensayo clínico con fecha más pronta a finalizar (junio de 2020) se está efectuando en España en 3,040 participantes.<sup>24</sup> (Tabla 1)

CÓDIGO	PATROCINIO	DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN	COMPARADOR	POBLACIÓN		DISEÑO/ FASE	N	DESENLACES	PAÍSES	TÉRMINO
NCT04328285 COVIDAXIS	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne. Institut Pasteur.	Grupo 1.1: HCQ 400 mg. Dos tabletas dos veces al día en el día uno y luego 200 mg, Una tableta una vez al día. Grupo 2.1: LPV / r 400 / 100 mg, dos tabletas dos veces al día. Tratamiento por dos meses.	Grupo 1.2: Placebo de HCQ, dos tabletas dos veces al día en el día uno y luego una tableta una vez al día). Grupo 2.2: Placebo de LPV/r, dos tabletas dos veces al día.	>= 18 años. Trabajadores de la salud expuestos.		Estudio clínico aleatorizado, cegamiento triple.	1,200	Incidencia de casos sintomáticos o asintomáticos (seguimiento de 2.5 meses). Eventos adversos, Tasas de suspensión del medicamento en investigación . Adherencia al tratamiento. Incidencia de casos sintomáticos de infección por SARS-CoV-2. Incidencia de casos asintomáticos de infección por SARSCoV-2. Incidencia de casos graves de infección por SARS-CoV-2.	FRANCIA	NOVIEMBRE 30,2020.
NCT04304053 HCQ4COV19	Fundació Lluita Contra la SIDA.	Intervención conjunta: tratamiento de infectados y profilaxis de contactos. Tratamiento: Darunavir 800 mg / cobicistat 150 mg comprimidos (oral, un comprimido cada 24 hrs., tomar durante siete días) más hidroxiclороquina (comprimidos de 200 mg) 800 mg el día uno y 400 mg el día dos, tres, cuatro, cinco, seis y siete. Profilaxis: Se ofrecerá a los contactos un régimen profiláctico de hidroxiclороquina (tabletas de 200 mg) 800 mg el día uno y 400 mg el día dos, tres y cuatro.	Medidas estándar de salud pública.	>= 18 años. Infectados y sus contactos.		Estudio clínico aleatorio de etiqueta abierta.	3,040	Incidencia de casos secundarios de COVID-19 (seguimiento de 14 días). Aclaramiento viral a los 3 tres días. Mortalidad a las dos semanas. Proporción de participantes que abandonan el estudio. Proporción de participantes que muestran incumplimiento con el fármaco del estudio.	ESPAÑA	JUNIO 15, 2020.
NCT04333225	Baylor Research Institute.	Hidroxiclороquina oral 400 mg dos veces al día (dos tabletas de 200 mg dos veces al día) el día uno seguido de dos tabletas de 200 mg una vez por semana durante un total de siete semanas.	No intervención (aquellos que no desean recibir HCQ).	18 años a 75. Trabajadores de salud con alto riesgo de exposición.		Estudio clínico no aleatorio, de etiqueta abierta	360	Tasa de conversión positiva a COVID-19. Tiempo hasta el primer evento clínico.	TEXAS, E.U.	JULIO 30, 2020.
NCT04331834 PrEP_COVID	Barcelona Institute for Global Health	Profilaxis pre-exposición 400 mg de hidroxiclороquina diariamente durante los primeros cuatro días, seguidos de 400 mg semanales durante seis meses	Placebo 400 mg diarios durante los primeros cuatro días, seguidos de 400 mg semanales durante seis meses.	>= 18 años. Trabajadores de salud con alto riesgo de exposición (con PCR y serología negativo al inicio)		Estudio clínico aleatorio, con cegamiento cuádruple	440	Seguimiento de seis meses. Casos confirmados de COVID-19. Seroconversión por SARS-CoV-2. Ocurrencia de cualquier evento adverso relacionado. Incidencia de infección por SARS-CoV-2 y COVID-19.	BARCELONA, ESPAÑA.	OCTUBRE 30, 2020.
NCT04318444	Columbia University.	Profilaxis post-exposición Hidroxiclороquina: dos tabletas (400 mg) dos veces al día en el día uno, luego una tableta (200mg) dos veces al día durante los días dos a cinco.	Placebo: dos tabletas (400 mg) dos veces al día el día uno; luego una tableta (200mg) dos veces al día durante los días dos a cinco.	>= 18 años. Contacto domiciliario de caso índice.		Estudio clínico aleatorio con cegamiento cuádruple	1,600	Número de participantes con COVID-19 sintomático confirmado por laboratorio. Seguimiento por 14 días.	NUEVA YORK, EU.	MARZO 22, 2022.

NCT04318015 PHYDRA	National Institute of Respiratory Diseases, México.	Hidroxiclороquina 200 mg por día durante 60 días.	Placebo: una tableta por día durante 60 días.	>= 18 años. Trabajadores de salud expuestos. Estratificación en alto y bajo riesgo de exposición		Estudio clínico aleatorio con cegamiento cuádruple.	400	Tasa de infección sintomática por COVID-19 (seguimiento 60 días). Tasa de infección sintomática por otra etiología viral. Días de ausentismo laboral. Tasa de ausentismo laboral. Tasa de enfermedad respiratoria grave por COVID-19.	MÉXICO.	MARZO 31, 2021.
NCT04330144 HOPE Trial	Gangnam Severance Hospital.	Profilaxis post-exposición Día uno: hidroxiclороquina 800 mg diario vía oral. Días dos a cinco: hidroxiclороquina 400 mg diario vía oral.	Sin tratamiento. Estrecha vigilancia y Cuarentena.	>= 18 años. Contactos sintomáticos o asintomáticos de caso confirmado (incluye personal de salud, ambiente laboral u otros entornos).		Estudio clínico aleatorio, con cegamiento para el evaluador del desenlace.	2,486	Tasa de COVID-19.	SEÚL, REPÚBLICA DE COREA.	MARZO 30, 2020.
NCT04330144 HOPE Trial	Istinye University.	Hidroxiclороquina (plaquenil) 200 mg dosis única repetida cada tres semanas más vitamina C, incluido zinc una vez al día.		20 años a 90 años. Trabajadores de salud y sus familiares en primer grado.		Estudio clínico observacional: casos y controles.	80	Protección contra COVID-19.	ESTAMBUL, TURQUÍA.	SEPTIEMBRE 1, 2020.
NCT04328961	University of Washington.	Profilaxis post-exposición Hidroxiclороquina 400 mg vía oral una vez al día durante tres días, luego 200 mg por vía oral al día durante 11 días adicionales.	Placebo: Ácido ascórbico 500 mg por vía oral al día durante tres días, luego 250 mg por vía oral al día durante 11 días.	18 a 80 años. Contacto domiciliario o personal de salud que atendió al caso índice sin protección adecuada.		Estudio clínico aleatorio, Con cegamiento para el participante.	2,000	Infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR (día 14 y 28). Eventos adversos informados por los participantes. Incidencia de COVID-19 hasta la finalización del estudio (28 días).	WASHINGTON, EU.	OCTUBRE 31, 2020.
NCT04333732 CROWN CORONA	Washington University School of Medicine.	Dosis de inducción de 1,200 mg de cloroquina o hidroxiclороquina base en cuatro dosis diarias divididas (300 mg de cloroquina o hidroxiclороquina base por día durante cuatro días). Luego, régimen según brazo de estudio: -Dosis bajas (300 mg de cloroquina base por semana); -Dosis media (300 mg de cloroquina base dos veces por semana); -Dosis altas (150 mg de cloroquina base al día).	Placebo.	>= 18 años. Trabajadores de salud con alto riesgo de exposición.		Estudio clínico aleatorio doble ciego.	55,000	COVID-19 sintomático. Severidad de COVID-19. Tres meses de seguimiento.	EU, AUSTRALIA Y CANADÁ.	FEBRERO, 2021.
NCT04303507	University of Oxford.	Cloroquina o hidroxiclороquina Dosis de carga de 10 mg base / kg seguida de 155 mg diarios (250 mg de sal de fosfato de cloroquina o 200 mg de sulfato de hidroxiclороquina) durante tres meses.	Placebo.	>=16 años.		Estudio clínico aleatorio doble ciego. Trabajadores de salud con alto riesgo de exposición.	40,000	Número de infecciones sintomáticas de COVID-19. Severidad de síntomas. Número de casos asintomáticos. Número de enfermedades respiratorias agudas sintomáticas. Severidad de enfermedad respiratoria aguda sintomáticas.	FRANCIA.	ABRIL, 2021.

Tabla 1. Ensayos clínicos en curso para hidroxiclороquina como profilaxis de COVID-19.

El Ministerio de Salud de Argentina, a través del documento de Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico del COVID-19, no recomienda el uso de profilaxis farmacológica pre o post-exposición a COVID-19, dado que no se dispone de evidencia que avale su uso.<sup>25</sup>

El *National Task Force for COVID-19* de la India, "Recommendations for empiric use of hydroxy-chloroquine for prophylaxis of SARS-Cov-2 infection", sugiere el uso del HCQ para profilaxis de población de alto riesgo, considerando a:

1. Trabajadores de la salud sin síntomas y que se encuentren en servicio de atención de casos sospechosos o confirmados de COVID-19;
2. Contactos domésticos de casos confirmados por laboratorio. La dosis indicada es hidroxycloquina por vía oral, 400 mg dos veces al día (primer día), seguido de 400 mg una vez por semana.

La duración en el profesional de la salud es durante siete semanas, y en el caso de contacto doméstico es por tres semanas. Es importante recalcar que este documento no cita evidencia científica que avale estas recomendaciones; y textualmente menciona su título interno que es una recomendación empírica.<sup>26</sup>

La Sociedad Ecuatoriana de Cardiología, en su documento "Recomendaciones sobre el uso de cloroquina en pacientes portadores de COVID-19", indica que la evidencia científica respecto a la seguridad de la terapia con cloroquina es escasa, y por tanto no aconsejan el uso profiláctico en pacientes ambulatorios o en el personal sanitario.<sup>27</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el documento de "Orientación técnica sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19): prevención y control de infecciones / WASH" no incluye la profilaxis con ningún medicamento para prevenir la infección en trabajadores de salud.<sup>28</sup> La Organización Panamericana de la Salud (PAHO) en el documento "Rapid review -march 28th, 2020. COVID-19: Chloroquine and hydroxychloroquine research" señala que no existen tratamientos o profilaxis probadas contra la enfermedad COVID-19.<sup>29</sup>

## CONCLUSIONES

No existe evidencia científica que sustente el uso de profilaxis pre o post-exposición con cloroquina / hidroxycloquina para el personal de salud expuesto a pacientes con COVID-19, ya que a la fecha estas recomendaciones provienen de opiniones o consensos de expertos, lo que conlleva a que la seguridad en su uso sea incierta.

## REFERENCIAS

1. Sahraeia BZ, Shabanic DM, Shokouhic, DS, Saffaeie A. Aminoquinolines against coronavirus disease 2019 (COVID-19): chloroquine or hydroxychloroquine. 2020, marzo 9. Recuperado de [https://library.umsu.ac.ir/uploads/25\\_1481\\_42\\_42.pdf](https://library.umsu.ac.ir/uploads/25_1481_42_42.pdf)
2. Infectos Diseases TL. Chloroquine or hydroxychloroquine for prophylaxis of COVID-19. 2020, abril 17. Recuperado de [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30296-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30296-6/fulltext)
3. Liu J. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. 2020, marzo 18. Recuperado de [https://www.nature.com/articles/s41421-020-0156-0?fbclid=IwAR00SZmlr8i4s\\_GeGQHBRKFHrgLy3fOEc7X5VLRc4ecfF9Yypiba6el-2EBA&error=cookies\\_not\\_supported&code=aa576fa2-009a-4fed-8460-31b99ad02803](https://www.nature.com/articles/s41421-020-0156-0?fbclid=IwAR00SZmlr8i4s_GeGQHBRKFHrgLy3fOEc7X5VLRc4ecfF9Yypiba6el-2EBA&error=cookies_not_supported&code=aa576fa2-009a-4fed-8460-31b99ad02803)
4. Caforio, SJ. To the millions affected by COVID-19. 2020, abril 9. Recuperado de [https://catalyst.phrma.org/to-the-millions-affected-by-covid-19?utm\\_campaign=2020-q2-fed-fed\\_uns&utm\\_medium=pai-cpc-blg-ggl-adj&utm\\_source=ggl&utm\\_content=awr-cli-pol-scl-](https://catalyst.phrma.org/to-the-millions-affected-by-covid-19?utm_campaign=2020-q2-fed-fed_uns&utm_medium=pai-cpc-blg-ggl-adj&utm_source=ggl&utm_content=awr-cli-pol-scl-geo_psy-usa-dca-dc-tgt-pai-cpc-blg-ggl-adj-OpenLetter-irp-nap-edu-emo-lrh-blg-txt-std-vrc-adj&utm_term=nap&gclid=Cj0KCQjwnv71BRCOARIsAlkxW9ENG-2wU9GjDNiY8kj-NOj9u-Wh4kOLahnOrgzLFXI9dfZr-PR9s5vKoaApmEALw_wcB)

5. Rheumatology TL. Excitement around hydroxychloroquine for treating COVID-19 causes challenges for rheumatology. 2020, abril 1. Recuperado de <https://secure.jbs.elsevierhealth.com/action/cookieAbsent?code=null>
6. Sinha N. Hydroxychloroquine and covid-19. 2020, abril 15. Recuperado de <https://pmj.bmj.com/content/early/2020/04/15/postgradmedj-2020-137785>
7. Mehta BM. Potential Shortages of Hydroxychloroquine for Patients with Lupus During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. 2020, abril 10. Recuperado de <https://jamanetwork.com/channels/health-forum/fullarticle/2764607>
8. Xueting Y, Fei Y, & Miao Zhang. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). 2020,

marzo 9. Recuperado de <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa237/5801998>

9. Awadhesh K, Akriti S, Altamash S. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. 2020, mayo 1. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402120300515>
10. Zhou D, Ming DS, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. 2020, abril 20. Recuperado de <https://academic.oup.com/jac/advance-article/doi/10.1093/jac/dkaa114/5810487>
11. Guatsalegmane M, Vallone A. Could Chloroquine / Hydroxychloroquine Be Harmful in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment? 2020, marzo 24. Recuperado de <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa321/5811416>
12. Shah S, Das S, Jain A. (2020c, abril 13). A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in coronavirus disease 19 (COVID 19). Recuperado de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1756-185X.13842>
13. Fantini F, Di Scala C. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. 2020, abril 3. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920301102>
14. Gautret P, Christophe LJ. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. 2020, marzo 20. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996>
15. Yazdany J, Alfred HJ. ACP JournalsUse of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic: What Every Clinician Should Know. 2020, marzo 31. Recuperado de <https://www.acpjournals.org/action/cookieAbsent>
16. Juurlink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. 2020, abril 27. Recuperado de <https://www.cmaj.ca/content/192/17/E450>
17. M. C. SARS-CoV-2: Recent Reports on Antiviral Therapies Based on Lopinavir/Ritonavir, Darunavir/Umifenovir, Hydroxychloroquine, Remdesivir, Favipiravir and Other Drugs for the Treatment of the New Coronavirus. 2020, abril 16. Recuperado de <https://europepmc.org/article/med/32297571>
18. Sed SH, Chia SK. Is it worth the wait? Should Chloroquine or Hydroxychloroquine be allowed for immediate use in CoViD-19? 2020, marzo 31. Recuperado de [https://pure.hud.ac.uk/en/publications/is-it-worth-the-wait-should-chloroquine-or-hydroxychloroquine-be-](https://pure.hud.ac.uk/en/publications/is-it-worth-the-wait-should-chloroquine-or-hydroxychloroquine-be-allowed-for-immediate-use-in-covid-19/)
19. Fihn SD. Caution Needed on the Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine for Coronavirus Disease 2019. 2020, abril 24. Recuperado de <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/article-abstract/2765500>
20. Mitra LM, Steven A, Greenstein AS. An algorithm for managing QT prolongation in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients treated with either chloroquine or hydroxychloroquine in conjunction with azithromycin: Possible benefits of intravenous lidocaine. 2020, abril 1. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195299/>
21. Barlow A, Landolf MK: Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. 2020, abril 7. Recuperado el 16 de mayo de 2020, de <https://accpjournalsonline.wiley.com/doi/full/10.1002/phar.2398>
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Infection Control: COVID-19. 2020 Recuperado el 29 de marzo de 2020, de <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/infection-control/index.html>
23. Kapoor KM, Kapoor A. Role of Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19 Infection- A Systematic Literature Review. medRxiv 2020.03.24.20042366. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042366>
24. Huaroto F, Gutierrez E. Utilidad de la cloroquina e hidroxycloquina frente a Covid-19: profilaxis y tratamiento. Instituto Nacional de Salud. Ciudad de Lima, Peru. Abril 2020; Serie de Revisión Rápida No. 03-2020
25. Ministerio de Salud de Argentina. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19. 2020 Recuperado el 30 de marzo de 2020, de <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>
26. National Task Force for COVID-19. Advisory on the use of hydroxy-chloroquine as prophylaxis for SARS-CoV-2 Infection [Internet]. 2020 [citado el 5 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.mohfw.gov.in/>
27. Sociedad Ecuatoriana de Cardiología. Recomendaciones sobre el uso de cloroquina en pacientes portadores de COVID-19. 2020.
28. Organización Mundial de la Salud (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Infection prevention and control / WASH. 2020. Recuperado el 30 de marzo de 2020, de <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/infection-prevention-and-control>
29. Organización Panamericana de Salud (PAHO) COVID-19: Chloroquine and hydroxychloroquine research. Recuperado el 28 de marzo de 2020, de Rapid Rev.

# INHIBIDORES DE PROTEASA



## *Inhibidores de proteasa*

Dra. María Elena Vargas Mosso<sup>1</sup>  
Dr. Luis Jorge Matos Alviso<sup>2</sup>  
Dra. Nancy C. Alonso Pérez<sup>3</sup>

### HISTORIA

El 17 de diciembre de 1995, la administración de alimentos y drogas (FDA) aprobó el primer inhibidor de proteasa, una clase nueva de terapia para el tratamiento de la infección avanzada por el VIH. Se emplean en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus de la hepatitis C.<sup>22</sup> El 6 de enero de 2020, el hospital de Wuhan, China reporta buena evolución en pacientes con neumonía tratados con inhibidores de proteasa usados en VIH principalmente con lopinavir/ritonavir. En febrero del mismo año, un estudio aleatorizado no mostró disminución importante en la mortalidad de los pacientes manejados con lopinavir/ritonavir.<sup>5,12,16</sup>

### MECANISMO DE ACCIÓN

Los inhibidores de la proteasa son un grupo de medicamentos antivíricos que actúan como inhibidores competitivos de las proteasas que utilizan los virus para la ruptura de polipéptidos, dando lugar, por lo tanto, a viriones alterados que no son infecciosos, evitando de esta forma la multiplicación del virus.

### LOPINAVIR / RITONAVIR

#### • Farmacocinética

#### Lopinavir:

- Tiempo pico de plasma: 4 h
- Concentración pico de plasma: (800 mg qDay x 4 semanas): 11.8 fl 3.7 mcg/mL
- Vida media: 5-6 h
- Proteína unida: 98-99%

- Metabolismo: CYP3A4 que es inhibido por ritonavir
- Excreción: Orina (10%); heces (83%)

#### Ritonavir:

- Absorción: Variable con o sin comida
- Vd: 0.16-0.66 L/kg (altas concentraciones en suero y ganglios linfáticos)
- Proteína unida: 98-99%
- Metabolismo: Hepático; cinco metabolitos, baja concentración de un metabolito activo logrado en plasma (oxidativo)
- Vida media: 3-5 h
- Tiempo de plasma máximo: 2 hrs (solución oral)
- Excreción: Orina (11%); heces (86%)

El 11 de mayo de 2020 se publica la triple terapia antiviral, con interferón beta 1, lopinavir/ritonavir, y ribavirina, convirtiendo la carga viral de COVID-19 en negativa en cinco días en un pequeño ensayo en Hong Kong, es un estudio abierto aleatorizado de fase dos en pacientes con infecciones leves o moderadas por COVID-19, la mediana de tiempo hasta la negatividad viral por hisopo nasofaríngeo fue de siete días para 86 pacientes asignados para recibir un ciclo de 400/100 mg de lopinavir/ritonavir cada 12 horas durante 14 días, ribavirina 400 mg cada 12 horas y tres dosis de ocho millones de unidades internacionales de interferón beta -1b en días alternos en comparación con una mediana de tiempo hasta la negatividad de 12 días para pacientes tratados con lopinavir/ritonavir solo (P= .0010), también se demostró que fue una terapia segura para aliviar los síntomas evaluados por puntaje de alerta NEWS2 (sistema para detectar deterioro clínico en pacientes con enfermedades agudas) y facilitar el alta de pacientes con COVID-19 leve a moderado conscientes P< .0001 y una puntuación de falla orgánica SOFA de cero a tres (3 vs. 8 días, HR 1.89, P= .041)<sup>23</sup>. La mediana de la estancia hospi-

<sup>1</sup> Infectóloga Pediatra, Maestra en Inmunología IPN; Socio Titular de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica

<sup>2</sup> Pediatra Neonatólogo, Jefe de Pediatría del Hospital General del ISSSTE de Acapulco, Guerrero; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí

<sup>3</sup> Infectóloga Pediatra, Jefa de la Sección de Infectología Pediátrica y Líder del estándar de Prevención y Control de Infecciones del Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología; Profesora Adjunta en la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza" UNAM, en la Escuela Superior de Medicina IPN, en la Escuela Militar de Medicina y en la Especialidad y Residencia en Pediatría del Centro Militar de Ciencias de la Salud

talaria fue de nueve días para los pacientes tratados con la combinación en comparación con 14.5 días para los controles (HR 2.72  $p = 0.016$ ).

En la mayoría de los pacientes tratados con la combinación, la carga viral de SARS-CoV-2 se suprimió eficazmente en todas las muestras clínicas, incluidos los hisopos nasofaríngeos, la garganta, la saliva orofaríngea posterior y las heces. Además, los niveles séricos de interleucina 6 (IL-6), una citocina inflamatoria implicada en la tormenta de citocinas que se observa con frecuencia en pacientes con infecciones graves por COVID-19 fueron significativamente más bajos en los días de tratamiento dos, seis y ocho en pacientes tratados con combinación, en comparación con los tratados con lopinavir/ritonavir solo.<sup>24,25</sup>

## REACCIONES SECUNDARIAS

Los IP se han mostrado moderadamente tóxicos en la práctica clínica, aunque con perfiles de toxicidad distintos. En general se han asociado a la aparición de diabetes, hiperglicemia, hiperlipidemia y lipodistrofia, caracterizándose esta última por obesidad central, pérdida de grasa periférica y menos frecuentemente el depósito de tejido grado en cuello/espalda ("joroba de búfalo").<sup>24</sup> En pacientes hemofílicos puede aumentar el riesgo de aparición de hemorragias espontáneas. También se aconseja vigilar la función hepática por la posible aparición de hepatitis. Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales: diarrea y náusea, rash cutáneo y ulceración de la mucosa bucal. El ritonavir (RTV) es el IP que presenta la mayor incidencia de reacciones adversas consideradas de grado leve a moderado. Las más frecuentes son astenia, dolor de cabeza, malestar gastrointestinal, náusea, diarrea, vómito, anorexia, trastorno del gusto, dolor abdominal y alteraciones neurológicas (parestias periféricas y periorales). La intolerancia al RTV puede deberse a sus concentraciones elevadas en el plasma al inicio del tratamiento que suele normalizarse al cabo de dos semanas cuando estas se estabilizan.<sup>24</sup>

## INTERACCIONES

El metabolismo hepático de los IP se realiza a través del Citocromo P450 (CP450), y en concreto de forma mayoritaria con la isoenzima CYP3A4. Este hecho implica que los fármacos que comparten esta misma vía metabólica o que modifican la actividad de esta isoenzima puedan interactuar entre sí, de forma que los IP pueden alterar el perfil farmacocinético de otros fármacos y viceversa. Los inductores del CP450 (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, dexametasona, tuberculostáticos –

como la rifampicina– y otros) aumentan la actividad enzimática de este complejo como consecuencia de inducir al gen que lo codifica, aumentando la transcripción del ARN-mensajero dando lugar a un incremento de la síntesis de proteínas.

Ello origina una disminución de la concentración plasmática de los compuestos que se metabolizan a través de este complejo enzimático, siendo un proceso lento, que puede tardar días o semanas en alcanzar su máxima actividad. Por el contrario, la inhibición del CP450 es competitiva, dependiente de las concentraciones del fármaco inhibidor (cimetidina, macrólidos, imidazoles y otros) y de actividad inmediata por lo que origina un aumento de la concentración plasmática de los fármacos que se metabolizan a través de este complejo, generando efectos adversos indeseables en las primeras horas.<sup>24,25</sup>

## LOPINAVIR / RITONAVIR

### • Dosis

#### Solución oral:

- <2 semanas: Seguridad y eficacia no establecidas.
- De dos semanas a seis meses: Solución PO 300 mg/75 mg (LPV/r) por m<sup>2</sup> o 16 mg/4 mg LPV/r por kg PO q12 h
- De seis meses a 18 años: 230 mg/ 57.5 mg/m<sup>2</sup> por dosis PO cada 12 h, que no exceda los 400 mg/dosis de lopinavir o la dosis basada en el peso que se detalla a continuación:

7 a <15 kg: 12 mg/kg: dosis PO cada 12 h, en función del componente de lopinavir.
15-40 kg: 10 mg/kg: dosis PO cada 12 h, en función del componente de lopinavir; no debe exceder los 400 mg/100 mg PO cada 12 h.
> 40 kg: como adultos; 400 mg/100 mg PO cada 12 h.

#### Comprimidos:

- De seis meses a 18 años:

≥ 15-25 kg o ≥0.6- <0.9 m <sup>2</sup> : 200 mg/50 mg (dos 100/25 mg-tab) PO q12h
> 25-35 kg o ≥0.9- <1.4 m <sup>2</sup> : 300 mg/75 mg (tres tabletas de 100/25 mg) PO cada 12 h
> 35 kg o ≥1.4 m <sup>2</sup> : 400 mg/100 mg PO cada 12 h

No se manejan dosis de otros IP ya que no han demostrado actividad en COVID-19.

DROGA	BASE	PRUEBAS Y EXPERIENCIA CLÍNICA	DOSIS	COMENTARIOS	
Inhibidores de proteasa	<b>Lopinavir (LPV):</b> Actividad in vitro contra el SARS-CoV-2 en células Vero E6; 19 también tiene actividad in vitro contra SARS-CoV-1 y MESCoV; <sup>1,2,9</sup> alguna evidencia de beneficio en estudios con animales para el tratamiento de MERS-CoV. <sup>2,7,9,11</sup>	<b>Lopinavir / ritonavir:</b> Ensayo abierto y aleatorizado de lopinavir y ritonavir (LPV / RTV; Kaletra®) en China en adultos hospitalizados con COVID-19 grave LPV / RTV comparado en conjunción con atención estándar (99 pts.) versus atención estándar solo (100 pacientes). El punto final primario fue el tiempo para la mejoría clínica (tiempo desde aleatorización a mejoría de dos puntos en una escala ordinal de siete categorías o alta hospitalaria, lo que ocurra primero). En ITT, el tiempo de mejora clínica no fue más corto con LPV / RTV comparado con la atención estándar (tiempo medio clínico con mejora 16 días en ambos grupos); en población ITT modificada, tiempo medio hasta mejora clínica fue de 15 días en el grupo de LPV / RTV y de sólo 16 días en el grupo de atención estándar. La tasa de mortalidad a 28 días fue numéricamente menor en el grupo LPV / RTV (19.2% vs. 25% en población ITT; 16.7% vs. 25% en población modificada de ITT).  Poca evidencia de que el inicio de LPV / RTV dentro de los 12 días posteriores al inicio de síntomas está asociado con menor tiempo para la mejoría clínica. Sin diferencias significativas en la reducción de la carga viral de ARN, duración de detectabilidad de ARN viral, duración de oxigenoterapia, duración de hospitalización o tiempo de aleatorización a muerte. LPV / RTV se detuvo temprano en 13 pacientes por efectos adversos. <sup>3</sup> Estudio de cohorte retrospectiva de LPV / RTV en China evaluó el uso de LPV / RTV con o sin umifenovir (Arbidol®) en adultos.  El punto final primario fue la conversión negativa en muestras nasofaríngeas y progresión o mejora de la neumonía. A los siete días, SARS-CoV-2 indetectable en muestras nasofaríngeas en 6 / 17 pacientes (35%) tratadas con LPV / RTV sólo vs. 12 / 16 (75%) tratado con ambas drogas; las tomografías computarizadas del tórax estaban mejorando en 29% de los pacientes tratados con LPV / RTV sólo vs. 69% de los pacientes tratados con ambas drogas. <sup>6</sup>  <b>Experiencia clínica LPV / RTV (COVID-19):</b> Sólo datos limitados en LPV / RTV utilizado con o sin interferón en pacientes con COVID-19 fuera de ensayos clínicos. <sup>5,12,14,16</sup>  Experiencia clínica de LPV / RTV (SARS y MERS): Evidencia de algún beneficio clínico cuando se usa en conjunción con ribavirina y / o interferón. <sup>1,8,9,10,11</sup>	<b>LPV / RTV (COVID-19):</b> LPV 400 mg / RTV 100 mg oral dos veces al día por 10 a 14 días. <sup>3,16</sup>  <b>LPV / RTV (COVID-19):</b> LPV 400 mg / RTV 100 mg oral dos veces al día con y sin umifenovir (Arbidol®) 200 mg cada ocho horas. <sup>6</sup>  <b>LPV / RTV (COVID-19):</b> LPV 400 mg / RTV 100 mg oral dos veces al día durante no más de 10 días <sup>13</sup> con y sin interferón (cinco millones de U de interferón-α o equivalente dos veces al día administrado en 2 ml de agua estéril para nebulización y con o sin ribavirina por hasta 10 días. <sup>5,1</sup>  <b>LPV / RTV (SARS):</b> LPV 400 mg/RTV 100 mg oral dos veces al día por 14 días con ribavirina (4-g oral dosis de carga, después 1.2 g oral cada ocho horas u 8 mg / kg IV cada ocho horas. <sup>1</sup>  <b>LPV/RTV (MERS):</b> LPV 400 mg/RTV 100 mg oral dos veces al día con (varios regímenes) y / o interferón-α; LPV 400 mg/RTV 100 mg oral dos veces al día con interferón β1b (0.25 mg / mL sub-Q en días alternos por 14 días. <sup>1,4,8</sup>	<b>LPV / RTV:</b> Eficacia para el tratamiento de COVID-19 no establecido definitivamente.  <b>LPV / RTV:</b> Se necesita un estudio adicional para evaluar posibles beneficios clínicos de uso temprano de LPV / RTV en COVID-19.  <b>LPV / RTV:</b> Se necesita un estudio adicional para evaluar los beneficios del uso concomitante de LPV / RTV con otros antivirales para COVID-19; generalmente utilizado en conjunto con otros antivirales (p. ej., ribavirina con o sin interferón) para SARS y MERS.	
	<b>Atazanavir (ATV):</b> <b>ATV</b> Solo o con ritonavir (ATV / RTV) tiene actividad in vitro contra el SARS-CoV-2 en Vero E6 células, <sup>17,19</sup> humanos células pulmonares epiteliales (A549), <sup>17</sup> y monocitos humanos <sup>17</sup>	<b>Darunavir (DRV):</b> En un estudio, DRV con cobicistat no tenía actividad in vitro contra SARS-CoV-2 en concentraciones relevantes en células Caco-2; 18 años en otro estudio, DRV alto se requirieron concentraciones para la inhibición in vitro de SARS-CoV-2 en células Vero E6 <sup>19</sup> .			<b>Darunavir:</b> No hay datos hasta la fecha que respalden su uso en el tratamiento de COVID-19. El fabricante declara que no tienen evidencia clínica ni farmacológica para apoyar el uso de DRV / cobicistat para el tratamiento de COVID-19 y los resultados iniciales no publicados de un estudio en China indicaron que un quinto día de régimen de DRV / cobicistat no fue efectivo para el tratamiento de COVID-19. <sup>21</sup>
	<b>Nelfinavir (NFV)</b> Saquinavir (SQV), y Tipranavir (TPV): In vitro actividad contra el SARS-CoV-2 en células Vero E6 <sup>19</sup> .				<b>Atazanavir, Nelfinavir, Saquinavir, Tipranavir:</b> no hay datos hasta la fecha que respalden uso en el tratamiento de COVID-19.

## REFERENCIAS

1. Chu CM, Cheng VC, Hung IF et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004; 59: 252-6. (PubMed 14985565) (DOI 10.1136/thorax.2003.012658).
2. Chen F, Chan KH, Jiang Y et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol* 2004; 31: 69-75. (PubMed 15288617) (DOI 10.1016/j.jcv.2004.03.003).
3. Cao B, Wang Y, Wen D et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; (PubMed 32187464) (DOI 10.1056/NEJMoa2001282).
4. Arabi YM, Allothman A, Balkhy HH et al. Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon- $\beta$ 1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018; 19: 81. (PubMed 29382391) (DOI 10.1186/s13063-017-2427-0).
5. Liu F, Xu A, Zhang Y et al. Patents of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *Int J Infect Dis* 2020; (PubMed 32173576) (DOI 10.1016/j.ijid.2020.03.013).
6. Deng L, Li C, Zeng Q et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: a retrospective cohort study. *J Infect* 2020; (IDIS) (PubMed 32171872) (DOI 10.1016/j.jinf.2020.03.002).
7. Chan JF, Yao Y, Yeung ML et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- $\beta$ 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis* 2015; 212: 1904-13. (IDIS) (PubMed 26198719) (DOI 10.1093/infdis/jiv392).
8. Kim UJ, Won EJ, Kee SJ et al. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- $\alpha$  for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther* 2016; 21: 455-9. (PubMed 26492219) (DOI 10.3851/IMP3002).
9. Yao TT, Qian JD, Zhu WY et al. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol* 2020; (PubMed 32104907) (DOI 10.1002/jmv.25729).
10. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends* 2020; 14:69-71. (PubMed 31996494) (DOI 10.5582/bst.2020.01020).
11. Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; (PubMed 32152082) (DOI 10.1128/AAC.00399-20).
12. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020. (PubMed 32125362) (DOI 10.1001/jama.2020.3204).
13. National Health Commission (NHC) & State Administration of Traditional Chinese Medicine (Trial Version 7). Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia. (URL <http://busan.china-consulate.org/chn/zt/4/P020200310548447287942.pdf>)
14. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; (PubMed 32171076) (DOI 10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
15. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Consultado el 3 de abril de 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>.
16. Lim J, Jeon S, Shin HY, et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of coronavirus disease 2019 in Korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID19 pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci* 2020; 35:e79. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e79.
17. Fintelman RN, Sacramento CQ, Lima CR, et al. Atazanavir inhibits SARS-CoV-2 replication and pro-inflammatory cytokine production. 2020. Preprint. DOI: 10.1101/2020.04.04.020925.
18. De Meyer S, Bojkova D, Cinat J, et al. Lack of antiviral activity of Darunavir against SARS-CoV-2. 2020. Preprint. DOI: 10.1101/2020.04.03.20052548.
19. Yamamoto N, Matsuyama S, Hoshino T, et al. Nelfinavir inhibits replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in vitro. 2020. Preprint. DOI: 10.1101/2020.04.06.026476.
20. Chinese Clinical Trial Registry. ChiCTR2000029541. Consultado el 14 de abril, 2020. Available at <http://www.chictr.org/cn>.
21. Johnson & Johnson. Lack of evidence to support use of darunavir-based treatments for SARS-CoV-2. From Johnson & Johnson website. Consultado el 9 de abril de 2020, en: <https://www.jnj.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus>.
22. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/news/303/fda-aprueba-el-primer-medicamento-inhibidor-deproteasa-para-el-tratamiento-del-vih>
23. Ivan Fan -Nhai Hung Md, 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, randomized, phase 2 trial. *Lancet* 2020 (DOI 10.1016/S0140-6736(20)31042-4).
24. RM Lopez Galera y col. Inhibidores de la proteasa del VIH: actualización y monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas en el tratamiento antirretroviral. *Farmacia Hospitalaria Madrid Vol 25 no 2 2001: 55-66*.
25. Centro para la prevención y control del VIH/Sida Guía para el manejo de las personas con VIH. México Junio 2019: 20-52.

# IVERMECTINA



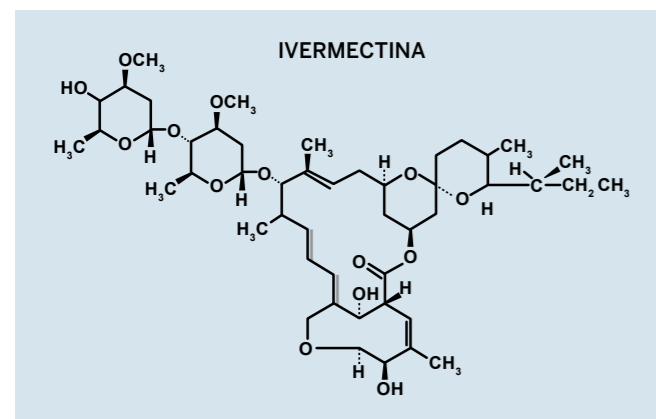
# Ivermectina

Dr. Carlos Echeverría Mayrén<sup>1</sup>  
Dra. Nancy Graciela García Zurita<sup>2</sup>  
Dra. Katy Lizeth Reyes Hernández<sup>3</sup>

## INTRODUCCIÓN

La ivermectina es una lactona macrocíclica semisintética derivada del actinomiceto *Streptomyces avermitilis*. Identificada a finales de 1970 e introducida en 1981 como un fármaco veterinario y disponible únicamente para administración oral en humanos.<sup>1,2,3,4</sup>

Es un polvo blanquecino e inodoro con alta liposolubilidad. Compuesto un 80% de 22.23-dihidroavermectina B1a y 20% de 22.23-dihidroavermectina B1b, ambos con actividades antiparasitarias, por lo que ha sido un fármaco de elección en strongiloides, oncocercosis y otras helmintiasis. Sin embargo, ha mostrado actividad antiviral, antibacteriana y antioncogénica.<sup>5,6</sup>



## FARMACODINAMIA

Como fármaco antihelmíntico bloquea la transmisión neuromuscular y genera parálisis muscular. Esto al activar canales de

cloro activados con ligando y la subsecuente hiperpolarización secundaria al aumento de la concentración de cloruro intracelular; particularmente glutamato, presentes en organismos invertebrados.<sup>2,5,6</sup>

Las avermectinas también tienen efecto sobre los canales de cloro activados por GABA y otros ligandos en nematodos e insectos y, aunque en mamíferos tiene efecto GABA en el cerebro, su afinidad 100 veces menor permite una respuesta menos evidente.<sup>2,5</sup>

Los cestodos y trematodos carecen de receptores de avermectina, por lo que no son afectados por este fármaco.<sup>5</sup>

La ivermectina ha demostrado un amplio espectro de actividad antiviral en condiciones *in vitro*. Obteniéndose el primer reporte antiviral de la ivermectina contra parvovirus en cangrejos de río (*Cherax quadricarinatus*).<sup>6,7</sup>

Posteriormente se demostró actividad contra diversos virus ARN (Zika, influenza A, encefalitis equina venezolana, virus del oeste del Nilo, virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino, enfermedad de Newcastle, chinkungunya, HIV-1, fiebre amarilla, dengue, encefalitis japonesa, encefalitis por garrapatas). Desafortunadamente, su actividad *in vivo* únicamente ha sido demostrada en la enfermedad del oeste del Nilo y enfermedad de Newcastle. La ivermectina también ha presentado actividad contra virus ADN, tales como virus de pseudorabia, circovirus porcino<sup>2</sup>, parvovirus, y herpesvirus bovino y, de igual forma, sólo tiene actividad *in vivo* en algunos de ellos; virus de la pseudorabia y parvovirus.<sup>6</sup>

Se han identificado diversos mecanismos de acción en los diferentes virus antes enlistados, aunque el de la ivermectina contra el SARS-CoV-2 no es del todo conocido. Se ha propues-

to el identificado en el VIH-1 como inhibidor de la interacción entre la proteína integrasa viral y la importina  $\alpha/\beta 1$  (IMP $\alpha/\beta 1$ ); la unión al heterodímero Imp $\beta 1$  desestabiliza y previene la unión de la Imp $\alpha/\beta 1$  a proteínas virales y previene la entrada de estas al núcleo celular, indispensable para la replicación.<sup>6,7,8,9,10</sup>

Otros mecanismos de acción reportados incluyen antagonizar la actividad de las proteínas STAT (*Signal transducer and activator of transcription*) al secuestrar la IMP $\alpha/\beta 1$  en el retículo endoplásmico rugoso y la membrana de Golgi y la lisis viral mediante ionóforos que alteren la permeabilidad de la membrana viral.<sup>10,12</sup> También se aprecia un aumento de la producción de interferón- $\gamma$ , interleucina 1, aniones superóxido y respuesta a mitógenos en linfocitos.<sup>8,13</sup>

Múltiples observaciones hipotetizan sinergia con otros fármacos, por ejemplo, la combinación con hidroxiclороquina; inhibiendo la entrada del virus a la célula y la replicación viral sin que estas tengan interacciones farmacológicas.<sup>6,14</sup>

## FARMACOCINÉTICA

El tratamiento con ivermectina a dosis de 150  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ha sido asociado a una baja mortalidad y reducción de servicios sanitarios, aunque estudios demuestran que incluso dosis de hasta 120 mg pueden ser seguras y bien toleradas (dosis 10 veces mayores que lo aprobado por la FDA). La concentración plasmática segura se establece en el rango de 20-80 ng/mL.<sup>3,6,15</sup>

Los niveles plasmáticos máximos del fármaco se logran hacia las cuatro horas luego de la ingesta oral. La vida media comprende hasta 16 horas en adultos, gracias a una tasa baja de eliminación, de aproximadamente 2 L/h y un volumen de distribución aparente de 50 L. El fármaco tiene una alta unión a proteínas, de hasta 93%, traducido a una concentración eficaz del fármaco de 0.0035  $\mu\text{M}$  (3.26 ng/mL) luego de una dosis estándar. La ivermectina se metaboliza por la CYP4A4 a numerosos metabolitos y es sustrato de la glucoproteína P, esto último observado en parásitos resistentes al fármaco. Su eliminación es secundaria al metabolismo hepático, sin presencia en orina.<sup>1,2,5,16</sup>

En la administración conjunta con fármacos como el levamisol o verapamilo se observan aumento en niveles plasmáticos.<sup>2,5</sup> Las principales limitantes de este fármaco incluyen su alta toxicidad y baja solubilidad.<sup>6</sup>

Las concentraciones pulmonares dependen de la fracción libre del fármaco, su alta liposolubilidad, baja ionización y pH, la unión a proteínas pulmonares (desconocidas), transportadores en el tejido (desconocidos). Aunque se ha predicho que las

concentraciones en este tejido podrían alcanzar 10 veces más la EC50, medición en humanos no son posibles.<sup>16,17</sup> Su metabolismo no ha sido analizado en pacientes mayores, aunque presumiblemente sea menor.<sup>16</sup>

## EFFECTOS ADVERSOS

A dosis establecidas, la ivermectina es bien tolerada por seres humanos. En las helmintiasis, el medicamento ha causado reacciones tipo Mazzotti; que incluye fiebre, cefalea, somnolencia, fatiga, mareo, náusea, vómito, dolor abdominal, prurito, artralgias, mialgias, rash, hipotensión, taquicardia, linfadenitis, linfangitis y edema periférico, cuya intensidad está relacionada con la carga parasitaria. Depresión y ataxia secundario a su efecto GABAérgico. Se han descrito opacidades corneales u otras lesiones oftálmicas graves días después del tratamiento.<sup>1,2,5,8</sup>

Con dosis altas son frecuentes la cefalea, náusea, mareo y rash. Aunque efectos adversos graves pueden estar encubiertos, debido al reducido número en las muestras estudiadas.<sup>16</sup>

## ESTUDIOS REALIZADOS

En el estudio dirigido por Caly y colaboradores trataron células Vero-hSLAM con ivermectina dos horas posteriores a la infección por SARS-CoV-2 en una concentración inhibitoria de 50% (IC50) de 2-3  $\mu\text{M}$ , resultando en una reducción de ~5000 veces en el ARN viral luego de 48 horas, sin mayor reducción más allá de las 72 horas, tiempo durante el cual no se demostraron efectos tóxicos.<sup>6,7,9,16,18</sup>

Desafortunadamente estos resultados tuvieron dosificaciones de hasta 100 veces más que las dosis estándar utilizadas contra la oncocercosis (cerca de 150  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , lo que alcanza concentraciones apenas nanomolares de 40 nM), versus el rango micromolar de entre 2'190 ng/mL y 4'370 ng/mL utilizado en el estudio. Incluso una dosis diaria de 600  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , apenas alcanza una concentración máxima de 105-119 ng/ml (0.12-0.14  $\mu\text{M}$ ). Es necesario subrayar que no se observó actividad a concentraciones de 1  $\mu\text{M}$  *in vitro*.<sup>15,16,17,18</sup>

Un modelo farmacocinético de Duthaler y colaboradores considera que dosis 10 veces mayor a la aprobada de ivermectina oral es incapaz de alcanzar las concentraciones que sugiere el estudio anterior en tejido pulmonar (~0.820  $\mu\text{M}$ ).<sup>16</sup>

Observaciones muestran disminución en la mortalidad (1.4%) en comparación con grupos que no recibieron tratamiento

<sup>1</sup> Médico Cirujano General, Facultad de Medicina de la Universidad Regional de Sureste, Oaxaca; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

<sup>2</sup> Médica Cirujana General, Facultad de Medicina de la Universidad Regional del Sureste, Oaxaca; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

<sup>3</sup> Médica Pediatra, Residente de 1er año de Neonatología, Instituto Nacional de Perinatología; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí



(8.5%), sin embargo, también hubo empleo de otros fármacos.<sup>19</sup>

Estudios recientes sobre otros virus, como el realizado en Tailandia contra dengue, han demostrado seguridad del fármaco y reducción de la proteína viral NS1 en suero, no obstante no hubo cambio en la viremia o mejoría clínica.<sup>5</sup>

## PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

La limitante principal es la poca practicidad de alcanzar concentraciones plasmáticas efectivas de ivermectina con actividad contra SARS-CoV-2 sin incrementar el potencial tóxico.<sup>15</sup>

Secundario a los efectos sobre los receptores GABA en el sistema nervioso central, el fármaco está contraindicado en condiciones que alteren la barrera hematoencefálica (tripanosomiasis, meningitis), en estos casos es responsable de cefaleas, ataxia y estados de coma. Se sugiere evitar el uso concomitante con fármacos que incrementan la actividad GABAérgica (barbitúricos, benzodiazepinas y valproato).<sup>1,2,5</sup>

La ivermectina no está aprobada para su uso en niños con peso inferior a 15 kg, embarazo o periodos de lactancia.<sup>5,9</sup> Otros fármacos antivirales usados contra el COVID-19, tales como lopinavir, ritonavir, darunavir, cobicistat son inhibidores del citocromo P450, enzima responsable del metabolismo de la ivermectina, por lo que su uso concomitante aumenta la biodisponibilidad de este último. Aunado, el ritonavir y cobicistat inhiben la glucoproteína P, favoreciendo la neurotoxicidad.<sup>15</sup>

La ivermectina ha sido aprobada por la FDA como fármaco antiparasitario y con actividad antiviral *in vitro* contra un amplio espectro. Sin embargo, a pesar de sus resultados positivos *in vitro*, hacen falta demostrar su eficacia y seguridad en ensayos *in vivo*. Hasta que se tenga un mejor entendimiento del mecanismo de acción de la ivermectina se requiere precaución para valorar los hallazgos en los estudios en células Vero. Hasta el momento de la redacción existían en [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)<sup>23</sup> resultados para el estudio del fármaco, de los cuales sólo uno había



sido completado. Son necesarios los resultados de estos estudios para esclarecer el panorama sobre los beneficios y riesgos del uso de este fármaco.<sup>6,12,15, 20,21,22</sup>

El medicamento tiene potencial profiláctico junto con aporte de oligoelementos (zinc, vitamina C, beta-glucanos y glutatión, no obstante esto debe confirmarse.<sup>19</sup> Se ha utilizado una formulación para su administración inhalada, hasta ahora únicamente probada en ratas. Esta vía de administración requiere más investigación, con potencial de tener mejores resultados a su contraparte sistémica.<sup>16</sup>

Es importante considerar que la ivermectina como fármaco antiviral está en una fase muy precaria, por lo que es necesario considerar precauciones para su uso.<sup>18</sup>

## REFERENCIAS

1. Katzung GB. Basic & Clinical Pharmacology. 2018 (14 ed.) McGraw Hill Education. USA.
2. Golan ER, Armstrong JE, Armstrong WA. Principios de Farmacología, bases fisiopatológicas del tratamiento farmacológico. 2017 (4ª ed). Walters Kluwer. Barcelona, España.
3. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic

review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. The Journal of antibiotics 2020 10.1038/s41429-020-0336-z. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0336-z>

4. Rang PH, Ritter MJ, Flower JR, Henderson G. Ring and Dale, Farmacología. 2016 (8ª ed). Elsevier. España.

5. Brunton LL, Hilal DR, Knollmann CB. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 2019 13ª edición. McGraw Hill Education. Ciudad de México, México.

6. Sharun K, Dhama K, Kumar PS, Pathak M, Tiwari R, Raj SB. Et al. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2020; 19: 23 dos: <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00368-w>

7. Choudhary R, Sharma KA. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. New Microbe and New Infect 2020; 35: 100684 <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100684>

8. Shin JS, Ren HP. Old and re-purposed drugs for the treatment of COVID-19, Expert Review of Anti-infective Therapy 2020 DOI: 10.1080/14787210.2020.1771181

9. Caly L, Druce DJ, Catton GM, Jans DA, Wagstaff DK. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Research 2020; 178: 104787 <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>

10. Rizzo E. Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2020. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01902-5>.

11. Yavuz SS, Ünal, S. Antiviral treatment of COVID-19. Turkish journal of medical sciences, 50(SI-1), 611–619. <https://doi.org/10.3906/sag-2020; 2004-145>

12. Hamed MA. An overview on COVID-19: reality and expectation. Bulletin of the National Research Centre 2020; 44(1): 86. <https://doi.org/10.1186/s42269-020-00341-9>

13. Kelleni MT. Nitazoxanide/azithromycin combination for COVID-19: A suggested new protocol for early management. Pharmacological research, 2020; 157: 104874. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104874>

14. Patri A, Fabbrocini G. Hydroxychloroquine and ivermectin: A synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and treatment? J Am Acad Dermatol 2020; 82(6): e221. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.017

15. Chaccour C, Hammann FS, Ramón GN, Rabinovich R. Ivermectin and COVID-19: Keeping Rigor in Times of Urgency. Am. J. Trop. Med. Hyg 2020; 102 (69): 1156–7 doi:10.4269/ajtmh.20-0271

16. Schmith, VD, Zhou JJ, Lohmer L. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. Clinical pharmacology and therapeutics 2020 10.1002/cpt.1889. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/cpt.1889>.

17. Arshad, U, Pertinez H, Box H, Latham L, Rajoli RK, Curley P. Et al. Prioritisation of Anti-SARS-Cov-2 Drug Repurposing Opportunities Based on Plasma and Target Site Concentrations Derived from their Established Human Pharmacokinetics. Clinical pharmacology and therapeutics, 10.1002/cpt.1909. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/cpt.1909>

18. Bray M, Rayner C, Noël F, Jans D, Wagstaff K. Ivermectin and COVID-19: A report in Antiviral Research, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. Antiviral Research 178 2020 104805 <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104805>

19. Horowitz RI, Freeman PR. Three novel prevention, diagnostic, and treatment options for COVID-19 urgently necessitating controlled randomized trials. Medical hypotheses 2020 143, 109851. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109851>

20. Kumar M, Taki K, Gahlot R, Sharma A, Dhangar, K. A chronicle of SARS-CoV-2: Part-I - Epidemiology, diagnosis, prognosis, transmission and treatment. The Science of the total environment 2020 734, 139278. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139278>

21. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. National Institutes of Health. Recuperado el 13 de junio del 2020, de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04343092?term=ivermectin&cond=covid&draw=5&rank=4>

22. Yuan S, Chan J, Chik K, Chan C, Tsang J, Liang, R. Discovery of the FDA-approved drugs bexarotene, cetilstat, diiodohydroxyquinoline, and abiraterone as potential COVID-19 treatments with a robust two-tier screening system. Pharmacological research, 159, 104960. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104960>

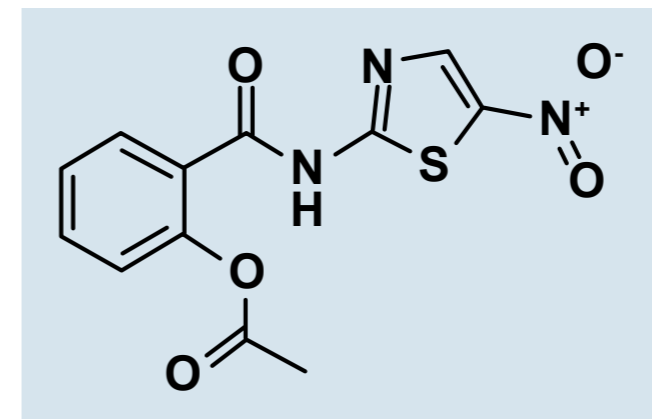
# NITAZOXANIDA

## Nitazoxanida

Dra. Aranza Ávila Correa<sup>1</sup>  
Acad. Ulises Reyes Gómez<sup>2</sup>  
Dr. Luis Jorge Matos Alviso<sup>3</sup>

### INTRODUCCIÓN

Es un derivado sintético de nitrotiazol-salicilamida, inicialmente utilizado como agente antiprotozoario. Los estudios *in vitro* demuestran una actividad mucho más amplia.<sup>1,2</sup>



### HISTORIA

Originalmente desarrollada para uso veterinario por su acción contra nematodos intestinales y trematodos hepáticos. Desde 1996 la droga se comercializó en la mayoría de los países de América Latina. En la actualidad representa el único agente aprobado para *Cryptosporidium* y es el único nuevo fármaco para la infección por *Giardia* utilizado por más de 40 años.<sup>1</sup>

Se identificó como el primer fármaco antiviral de amplio espectro en su clase y actualmente se encuentra en desarrollo

fase tres para el tratamiento de la influenza tipo A(H1N1), la gripe aviar A(H7N9) y tipo B, así como otras infecciones respiratorias virales, incluidos los coronavirus humanos y animales.<sup>1,3,4,13</sup>

### MECANISMO DE ACCIÓN

Nitazoxanida (NTZ) es absorbida en el tracto gastrointestinal; aproximadamente un tercio de la dosis oral se elimina en orina y el resto en las heces. En la sangre, la NTZ es hidrolizada rápidamente por esterasas plasmáticas a NTZ, su metabolito activo.

La concentración sérica máxima de este último (2 mg/l) se observa entre una y cuatro horas después de la administración oral. La NTZ se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (más de 99%) y su vida media de eliminación urinaria es de 7.3 horas. La droga madre, NTZ, no se detecta en plasma, orina, bilis o heces mientras que la tizoxanida se observa en plasma, orina y bilis.<sup>1,2</sup>

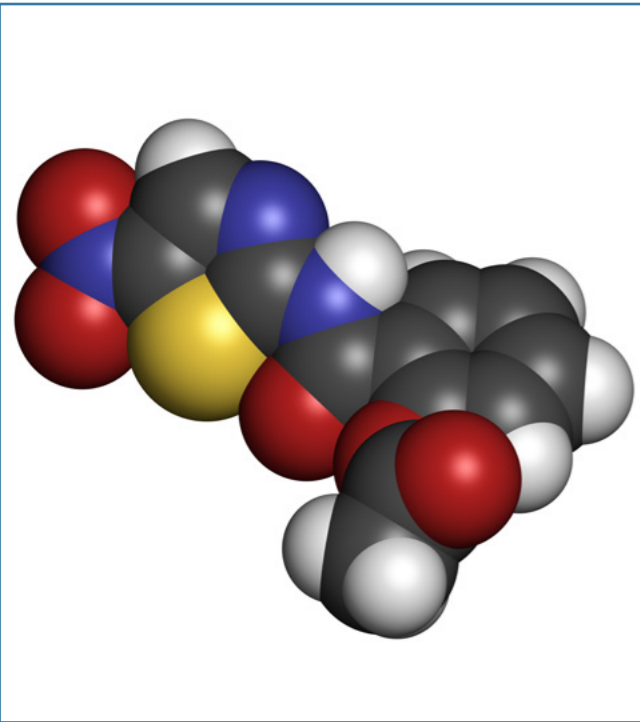
NTZ es un agente antiprotozoario y antihelmíntico que actúa sobre los microorganismos anaerobios, se biotransforma en el metabolito activo tizoxanida y actúa inhibiendo la piruvato ferredoxin oxidoreductasa (PFOR), este impidiendo la síntesis de nucleótidos del DNA del parásito. También exhibe actividad *in vitro* contra diversos virus como el del síndrome respiratorio del medio oriente (MERS-CoV) y otros coronavirus, impidiendo la expresión de la proteína viral N. Asimismo inhibe la producción de las citoquinas proinflamatorias TNF-, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 e IL-10 en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs).<sup>2,3,7,8,10,14,15</sup>

La actividad antiviral de amplio espectro de NTZ se atribuye a la interferencia con las vías reguladas por el huésped involucradas en la replicación viral en lugar de un mecanismo dirigido al virus. Estas vías pueden incluir aquellas de señalización de

<sup>1</sup> Médica Cirujana General, Pasante del Servicio Social en el Hospital del Niño de Morelia, Michoacán; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

<sup>2</sup> Gastroenterólogo Pediatra, Profesor Investigador de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; Presidente de la Academia Mexicana de Pediatría; Miembro de la Academia Nacional de Medicina y de la Academia Mexicana de Cirugía

<sup>3</sup> Pediatra Neonatólogo, Jefe de Pediatría del Hospital General del ISSSTE de Acapulco, Guerrero; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí



*Hymenolepis nana*, *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Ascaris lumbricoides*, *Cystoisospora belli*, virus de la influenza tipo A, Rotavirus, Norovirus, Astrovirus y actúa inhibiendo la replicación de una amplia gama de otros virus de ARN y ADN, incluidos el virus sincitial respiratorio, parainfluenza, Coronavirus, Rotavirus, Norovirus, hepatitis B, hepatitis C, dengue, fiebre amarilla, encefalitis japonesa y virus de inmunodeficiencia humana.<sup>3,6,16-18,20</sup>

## DOSIS PARA USO PEDIÁTRICO

La dosis recomendada para la mayoría de las indicaciones es de: 100 mg para los niños entre 12 y 47 meses, 200 mg para aquellos entre cuatro y 11 años y 500 mg para los niños mayores y adultos (15 mg / kg / día) cada 12 horas durante tres días.

En general, esta droga es bien tolerada y la frecuencia de efectos adversos es similar a la del placebo. Las reacciones adversas comprenden dolor abdominal, diarrea, vómitos y cefalea.<sup>21,22,23,24</sup>

## REACCIONES SECUNDARIAS

- Frecuentes: Náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, cefalea, mareo y fatiga.
- Poco frecuentes: Disminución o aumento del apetito, flatulencia, decoloración de la orina, de los ojos, fiebre.
- Raras: Reacciones de hipersensibilidad.<sup>13</sup>

## CONTRAINDICACIONES

No administrarse en caso de hipersensibilidad a la nitazoxanida, durante el embarazo, lactancia o niños menores de dos años.<sup>19</sup>

interferón o mTORC1. En el caso de la gripe, NTZ inhibe la función de la proteína del retículo endoplásmico ERp57, bloqueando selectivamente la maduración de la hemaglutinina viral en una etapa anterior a la resistencia a la digestión con endoglicosidasa H, lo que altera el tráfico intracelular de hemaglutinina y la inserción en la membrana plasmática del huésped, un paso esencial para el tráfico postraduccional desde el retículo endoplásmico al golgi, también actúa potenciando la producción de interferones tipo uno después de la infección viral.<sup>3,9</sup>

Tiene actividad contra diversos microorganismos como *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, *Fasciola hepatica*,

## REFERENCIAS

1. Un Nuevo Agente Tiazoolido Antiparasitario. 2007, abril 12. Recuperado de <http://www.pmfarma.com.mx/noticias/920-nitazoxanida-un-nuevo-agente-tiazoolido-antiparasitario.html>
2. Nitazoxanide (NTZ) | Influenza Virus Inhibitor | MedChemExpress. (2018, septiembre). Recuperado de <https://www.medchemexpress.com/nitazoxanide.html>
3. Francois RJ. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. 2016, mayo 1. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034116300181?via%3Dihub>
4. Galiano A. BLOG. 2020 Recuperado de <https://www.iqb.es/blog/farmacos01.html>
5. Wang M. Remdesivir and chloroquine effectively

inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. 2020, febrero 4. Recuperado de [https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0?error=cookies\\_not\\_supported&code=4574f976-d727-4c0f-9f3a-02a9864d0a22](https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0?error=cookies_not_supported&code=4574f976-d727-4c0f-9f3a-02a9864d0a22)

6. IntraMed. Nitazoxanida, un nuevo fármaco candidato para el tratamiento del coronavirus. 2020, enero 29. Recuperado de <http://www.pri.sld.cu/?p=4954>

7. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. - PubMed - NCBI. 2014. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25108173>

8. Francois RJ. Nitazoxanide: A first-in-class broad-spectrum antiviral agent. 2014, septiembre. Recuperado de [https://www.researchgate.net/publication/264560110\\_Nitazoxanide\\_A\\_first-in-class\\_broad-spectrum\\_antiviral\\_agent](https://www.researchgate.net/publication/264560110_Nitazoxanide_A_first-in-class_broad-spectrum_antiviral_agent)

9. Gamino AA, Guerrero ML. Efficacy and Safety of Nitazoxanide in Addition to Standard of Care for the Treatment of Severe Acute Respiratory Illness. 2019, febrero 7. Recuperado de <https://academic.oup.com/cid/article/69/11/1903/5308603>

10. Cois FR, Tampa FL. Journal of Infection and Public Health. United States. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. 2016 Recuperado de <https://core.ac.uk/download/pdf/81217721.pdf>

11. Rossignol FJ. Nitazoxanide: A first-in-class broad-spectrum antiviral agent. 2014, octubre 1. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354214002137>

12. Haffizulla J, Hartman A. Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. 2014, julio 1. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309914707170>

13. Lizárraga MM, Cardona RA. PROPUESTAS DE QUIMIOPROFILAXIS PARA PREVENIR EL COVID 19. 2020. Recuperado de <https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=13.+https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354214002137&ie=UTF-8&oe=UTF-8>

14. Nitazoxanida | Asociación Española de Pediatría. 2015, agosto. Recuperado de <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/nitazoxanida>

15. Pasmanabhan S. Potential dual therapeutic approach against SARS-CoV2, Covid 19 with Nitazoxanide and Hi-

droxychloroquine. 2020 Recuperado de [https://www.researchgate.net/profile/Srivatsan\\_Padmanabhan/publication/339941717\\_Potential\\_dual\\_therapeutic\\_approach\\_against\\_SARS-CoV-2COVID-19\\_with\\_Nitazoxanide\\_and\\_Hydroxychloroquine/links/5e825a6aa6fdc-c139c173bc2/Potential-dual-therapeutic-approach-against-SARS-CoV-2-COVID-19-with-Nitazoxanide-and-Hydroxychloroquine.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Srivatsan_Padmanabhan/publication/339941717_Potential_dual_therapeutic_approach_against_SARS-CoV-2COVID-19_with_Nitazoxanide_and_Hydroxychloroquine/links/5e825a6aa6fdc-c139c173bc2/Potential-dual-therapeutic-approach-against-SARS-CoV-2-COVID-19-with-Nitazoxanide-and-Hydroxychloroquine.pdf)

16. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). 2020, febrero 10. Recuperado de [https://www.nature.com/articles/d41573-020-00016-0?mod=article\\_inline&error=cookies\\_not\\_supported&code=44d789a4-211d-4073-b0a5-624522dd6379](https://www.nature.com/articles/d41573-020-00016-0?mod=article_inline&error=cookies_not_supported&code=44d789a4-211d-4073-b0a5-624522dd6379)

17. Shankya A. Update on Nitazoxanide: A Multifunctional Chemotherapeutic Agent: Ingenta Connect. 2018, noviembre 3. Recuperado de <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cddt/2018/00000015/00000003/art00007>

18. Padmanabhan SM, Padmanabhan K, Tech M. Biotech. Nitazoxanide – a potential ally in the treatment of COVID-19. 2020 Recuperado de [https://www.researchgate.net/profile/Srivatsan\\_Padmanabhan/publication/340902283\\_Nitazoxanide\\_a\\_potential\\_ally\\_in\\_the\\_treatment\\_of\\_COVID-19/links/5ea333ef-92851c1a906cfef2/Nitazoxanide-a-potential-ally-in-the-treatment-of-COVID-19.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Srivatsan_Padmanabhan/publication/340902283_Nitazoxanide_a_potential_ally_in_the_treatment_of_COVID-19/links/5ea333ef-92851c1a906cfef2/Nitazoxanide-a-potential-ally-in-the-treatment-of-COVID-19.pdf)

19. Nitazoxanida: Antiprotozoarios • Antiamebianos | Vademécum Académico de Medicamentos | AccessMedicina | McGraw-Hill Medical. 2018. Recuperado de <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552&ionid=90373573>

20. Archivos de Bronconeumología. 2020. Recuperado de <https://www.archbronconeumol.org/es-tratamiento-antigripal-farmacos>

21. Ochoa TJ, White ACJ. Nitazoxanide for treatment of intestinal parasites in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24(7): 641-642.

22. Pickerin LK (ed). American Academy of Pediatrics. Red Book: 2009 Report of the committee on infectious disease. 28 th ed. Elk Grove Village, 2009.

23. Fox LM, Saravolatz LD. Nitazoxanide: A new thiazolidine antiparasitic agent. *Clin Infect Dis*. 2005; 40:1173-80.

24. Martínez ML. Antiparasitarios. En: Dirección de fomento editorial y publicaciones, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Castañeda NJL. Prontuario de infectología pediátrica. Sexta edición. San Luis Potosí. 2018;101-102.

# OSELTAMIVIR



## Oseltamivir

Dra. Lucía Leonor Cuevas López<sup>1</sup>  
Dr. Jorge Luis Sánchez Delgado<sup>2</sup>  
Dra. María Elena Vargas Mosso<sup>3</sup>

### INTRODUCCIÓN

Oseltamivir es un profármaco antiviral selectivo contra el virus de la gripe y que se usa en el tratamiento y prevención de la influenza. Inhibe selectivamente las neuraminidasas del virus influenza, importantes para la entrada de virus en células no infectadas y la liberación de partículas virales recién formadas.

Los inhibidores de la neuraminidasa funcionan contra la gripe al prevenir que los virus se liberen de las células infectadas y posteriormente infecten más células. Existe la evidencia de los ensayos controlados aleatorizados de esta clase de fármacos para el tratamiento y la prevención de la gripe en los niños.

El 31 de diciembre de 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue informada de un grupo de casos de neumonía de causa desconocida detectados en la ciudad de Wuhan. El 11 de marzo, dadas las alarmantes cifras de propagación, la OMS calificó a la enfermedad como pandemia, en la cual han sido empleados varios antivirales como parte del tratamiento.

### NEURAMINIDASA

Es una glicoproteína de la superficie viral que reconoce la misma molécula que la hemaglutinina, el ácido siálico de la membrana celular. Pero realiza su función de manera opuesta, su papel es ayudar al virus a dejar la célula invadida.

La neuraminidasa es necesaria para remover el ácido de la célula y permitir que el virus recién sintetizado consiga brotar para invadir la próxima célula. Por esto, ella también se ubica en la envoltura del virus, y es la segunda proteína más común,

después de la hemaglutinina. También es clasificada de acuerdo con su variedad, y son conocidas nueve, siendo que N1 y N2 son las más frecuentes en humanos.<sup>1</sup>

### HEMAGLUTININA

Las propiedades antigénicas de dos proteínas estructurales internas relativamente estables; una nucleoproteína y la proteína de la matriz determinan el tipo de virus. Los virus de la influenza A se dividen en subtipos según dos glicoproteínas de la superficie vírica: la hemaglutinina y la neuraminidasa, existen 16 subtipos diferentes de la hemaglutinina (H) y nueve subtipos distintos de la neuroaminidasa (N) los que más circulan actualmente son (A)H1N1 y el (A)H3N2.

La hemaglutinina (H) reconoce al receptor celular (residuos de ácido siálico), permitiendo la entrada del virus y, por lo tanto, es la responsable de su patogenicidad. La hemaglutinina (H) es una glicoproteína muy inmunogénica, los anticuerpos específicos que se generan en el hospedero neutralizan el reconocimiento de los receptores a nivel celular. La neuraminidasa (N) es una enzima que degrada residuos de ácido siálico y, por ende, es indispensable para la liberación del virus de las células infectadas y de los anticuerpos contra el mismo y que jugarían un papel importante en el control de la infección. Las gripes estacionales y la posibilidad de pandemias son una consecuencia directa de la variación antigénica que sufren estas dos glicoproteínas.<sup>2</sup>

### CORONAVIRUS

Los Coronavirus son miembros de la subfamilia *Orthocoronavirinae* dentro de la familia Coronaviridae (orden *Nidovirales*). Esta subfamilia comprende cuatro géneros: *Alphacoronavirus*,

<sup>1</sup> Médica Pediatra, Adscrita a la Unidad Médica de Pediatría Niño Jesús de Puebla, Puebla; Docente de Pediatría en la Facultad de Medicina Complejo Regional Sur de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla

<sup>2</sup> Médico Cirujano General, Residente de Medicina Familiar IMSS, Querétaro; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael San Luis Potosí

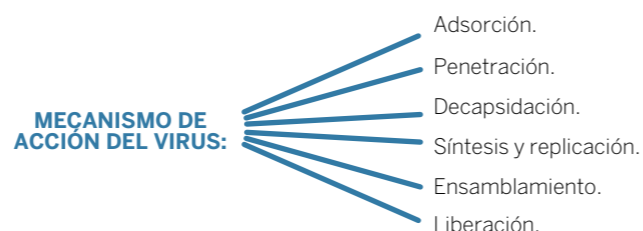
<sup>3</sup> Infectóloga Pediatra, Maestra en Inmunología IPN; Socio titular de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica

*Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus* de acuerdo con su estructura genética. Los *Alphacoronavirus* y *Betacoronavirus* infectan sólo a mamíferos y normalmente son responsables de infecciones respiratorias en humanos y gastroenteritis en animales.

Estructuralmente los *Coronavirus* son virus esféricos de 100-160 nm de diámetro, con envuelta de bicapa lipídica y que contienen ARN monocatenario (ssRNA) de polaridad positiva de entre 26 y 32 kilobases de longitud. El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica cuatro proteínas estructurales: la proteína S (*spike protein*), la proteína E (*envelope*), la proteína M (*membrane*) y la proteína N (*nucleocapsid*).

La proteína N está en el interior del virión asociada al RNA viral y las otras tres proteínas están asociadas a la envuelta viral. La proteína S forma estructuras que sobresalen de la envuelta del virus. La proteína S contienen el dominio de unión al receptor de las células que infecta y, por lo tanto, es la proteína determinante del tropismo del virus. Además, es la proteína que tiene la actividad de fusión de la membrana viral con la celular y de esta manera permite liberar el genoma viral en el interior de la célula que va a infectar.<sup>3</sup>

- **HCoV-229E.** Se descubrió en 1966. Provoca en humanos una enfermedad respiratoria similar a una gripe.
- **HCoV-OC43.** Se descubrió en 1967. También provoca en humanos una enfermedad respiratoria similar a una gripe.
- **SARS-CoV.** Originó la epidemia del síndrome respiratorio agudo grave. Se descubrió en noviembre de 2002, en la provincia de Cantón, China.
- **HCoV-NL63.** Se identificó en los Países Bajos en 2003, en un niño con bronquiolitis.
- **HCoV-HKU1.** Se descubrió en 2005 en dos pacientes de la ciudad china de Hong-Kong.
- **MERS-CoV.** Provoca el síndrome respiratorio de oriente medio, enfermedad infecciosa que se identificó por primera vez en 2012 en Arabia Saudita.
- **SAR-COV-2.** Se descubre en diciembre de 2019, causante de la pandemia.<sup>3</sup>

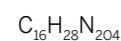


NOMBRE	DESCRIPCIÓN	DOSIS
ACICLOVIR	Análogo núcleo-sódico de guanina acíclico. Antiviral para virus herpéticos. Inhibe la síntesis de ADN, su selectividad de actuación depende de las proteínas virales.	Niños: 40 mg/K/día en tres dosis de 5 a 10 días.
VALACICLOVIR	Es un profármaco de aciclovir que por hidrólisis enzimática se convierte en aciclovir, recomendado para herpes zoster y casos recurrentes de herpes simple.	500 – 1000 mg v.o. cada 12 horas.
GANCICLOVIR-VALGANCICLOVIR	Análogo glucosídico-glutámico-acíclico. Estructura semejante a aciclovir. Tiene acción inhibitoria contra Herpesvirus en especial Citomegalovirus humano beta 5, inhibe la síntesis de DNA viral. El valganciclovir es un profármaco que por hidrólisis se transforma a ganciclovir.	En niños y adultos 5 mg / kg / día iv cada 24 horas o vía oral cada ocho horas por cinco semanas.
CIDOFOVIR	Análogo nucleótido-cistidinico. Efectivo contra virus herpéticos. El VPH tiene genoma DNA también inhibe infecciones por CMV y cepas resistentes a aciclovir. Útil para retinitis en pacientes con SIDA.	5 mg / kg IV una vez a la semana.

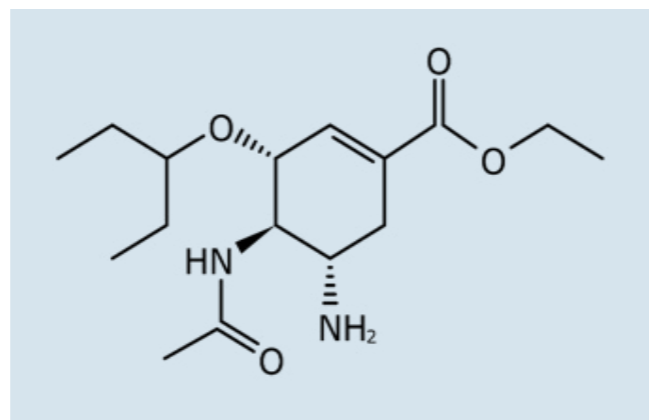
NOMBRE	DESCRIPCIÓN	DOSIS
FAMCICLOVIR -PENCICLOVIR	Famciclovir es un profármaco esterdiacetilico del 6 desoxipenciclovir, análogo nucleodisídico ácido de guanina se transforma en penciclovir por desacetilación de la cadena lateral inhibe ADN viral en células infectadas por VHS o VVZ	500 mg v.o. cada ocho horas.
IDOXIURIDINA	Análogo timidínico yodado que inhibe la replicación viral, es efectiva en infección ocular por herpes simple.	Una gota cada hora y por las noches cada dos horas o ungüento cinco veces al día.
FOMIVIRSEN	Oligonucleótido fosforotionato, bloque traducción de material genético. Inhibe replicación de CMV resistente a aciclovir. Útil en retinitis.	Inyección intraocular.
LAMIVUDINA	Análogo nucleósido. Inhibe la transcripción inversa del VIH y la ADN polimerasa del virus de la hepatitis B.	100-150 mg v.o. diario por 1-3 años en niños 3 mg / kg al día.
ADENOFOVIR	Análogo nucleotídico. Su uso clínico es limitado a infecciones por VHB. Inhibe la replicación de los Hepadnavirus.	10 mg una vez al día de uno a tres años.
ENTECAVIR	Análogo nucleósido (guanina). Anti VHB bien tolerado sufre una fosforilación dentro de la célula.	0.5 a 1 mg por cuatro años.
TENOFOVIR	Potente análogo nucleotídico. Se emplea en infecciones crónicas de VHB.	300 mg por día v.o.
AMANTADINA	Agente antiviral activo contra el virus de la influenza A. Inefectivo en influenza B y C.	100 mg cada 12 horas.
RIMANTADINA	Antiviral derivado de amantadina. Efectivo contra virus de influenza A	100 mg cada 12 horas.
OSETALMIVIR	Inhibidor de la neuroaminidasa (glicoproteína de la superficie viral usada en profilaxis y tratamiento de la influenza A y B. Tiene una biodisponibilidad de 80%, su vida media en plasma es de seis a 10 horas.	75 mg v.o. cada 12 horas por cinco días. En niños 3 mgs / kg / dosis c/ 12 horas por cinco días.
ZANAMIVIR	Es análogo del ácido siático. Un polvo seco con lactosa que inhibe en forma muy efectiva la neuroaminidasa de los virus de influenza A y B que incluye cepas resistentes a amantadina, rimantadina y osetalmivir .	10 mg, o sea dos inhalaciones dos veces al día por cinco días.
RIBAVIRINA	Análogo glucosídico de purina con amplio espectro de actividad para virus que contienen DNA Y RNA.	La ribavirina oral asociada con peg INF 2ª o 2b, inyectado se considera el tratamiento habitual de la hepatitis crónica.

Datos Modificados de: Reyes RH, Navarro RP, De la parte PM, Villegas BY, Reyes BH, Vargas CG. Agentes antivirales Bol Venez Infectol 2016; 27: 2.

## OSELTAMIVIR



Nombre (IUPAC) sistemático	
(3R,4R,5S)-4-Acetilamino-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo	
Identificadores	
Número CAS	196618-13-0
Código ATC	J05AH02
PubChem	65028
DrugBank	DB00198
Datos químicos	
Fórmula	$C_{16}H_{28}N_{2}O_4$
Peso mol.	312,4 uma
Farmacocinética	
Biodisponibilidad	> 80 % <sup>1</sup>
Unión proteica	42% (droga parental), 3% (metabolito activo) <sup>1</sup>
Metabolismo	Hepático, a GS40711
Vida media	6-10 h1 Excreción renal a GS40711



Es un profármaco, que por la acción de esterasas hepáticas se convierte en su forma activa carboxilato de osetamivir, un inhibidor selectivo de la neuraminidasa (NA) de los virus de la gripe A y B. Las cepas del virus influenza A(H1N1), influenza A(H3N2) e influenza B son en su mayoría susceptibles. Su acción es mayor frente a los virus de la gripe A2. Este fármaco inhibe selectivamente la enzima NA codificada por el virus, responsable de liberar al virus de las células infectadas y favorecer su diseminación, por tanto, el fármaco interfiere en las etapas de agregación y liberación de las partículas virales por las células infectadas.

## FARMACOCINÉTICA

Presenta buena absorción a través del tubo digestivo. Luego de su administración oral, el profármaco por acción de las esterasas intestinales y hepáticas se convierte ampliamente en el metabolito activo (carboxilato de osetamivir). Se estima que aproximadamente 75% del profármaco es convertido a su forma activa, siendo su concentración plasmática proporcional a la dosis. La absorción no se altera con la administración de alimentos. El profármaco y su metabolito no son sustratos del sistema microsomal CYP 450. Su comportamiento cinético es lineal, no mostrando saturación en el rango de dosis aprobada para su uso clínico.<sup>5-7</sup> Su vida media es breve, de una a tres horas. El metabolito activo se elimina principalmente por vía renal (90%). La insuficiencia renal reduce el aclaramiento del fármaco siendo necesario reducir la dosis.<sup>4,5,6</sup>

## ABSORCIÓN

El osetamivir se absorbe rápidamente en el tubo digestivo tras la administración oral de fosfato de osetamivir y se convierte amplia y predominantemente en su metabolito activo por acción de las esterasas hepáticas. Las concentraciones

plasmáticas del metabolito activo son ya detectables al cabo de 30 minutos, alcanzan sus valores máximos entre las dos y tres horas después de la dosis y superan ampliamente (> 20 veces) las concentraciones plasmáticas del profármaco. Al menos 75% de una dosis oral alcanza la circulación general en forma de metabolito activo. Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo son proporcionales a la dosis.<sup>5</sup>

## MECANISMO DE ACCIÓN

El fosfato de osetamivir es el profármaco del carboxilato de osetamivir, un potente inhibidor selectivo de las neuraminidasas del virus de la influenza A y B. La neuraminidasa viral es importante tanto para la penetración del virus en células no infectadas, como para la liberación de partículas virales recientemente formadas en las células infectadas y la diseminación posterior del virus en el organismo.

El carboxilato de osetamivir inhibe las neuraminidasas de los virus de la influenza tipo A y B. Las concentraciones del carboxi-

lato de osetamivir necesarias para inhibir en 50% la actividad enzimática (CI50) se sitúan en un bajo intervalo nanomolar. In vitro, el carboxilato de osetamivir inhibe la infección y replicación del virus de la influenza; *in vivo*, inhibe la replicación y patogenicidad del virus de la influenza.<sup>5</sup>

## ELIMINACIÓN

El osetamivir absorbido se elimina principalmente (> 90%) por biotransformación en su metabolito activo. Este, por su parte, no se metaboliza, y se elimina con la orina. Las concentraciones plasmáticas máximas del metabolito activo descienden con una vida media de seis a 10 horas en la mayoría de las personas.

El metabolito activo se elimina casi por completo (> 99%) por excreción renal. Su depuración renal (18.8 L/h) es superior a la filtración glomerular (7.5 L/h), lo cual indica que, además de la filtración glomerular, interviene también un mecanismo de secreción tubular. En las heces se elimina menos de 20% de una dosis marcada con radio administrada por vía oral.<sup>5</sup>

TABLA 1. EFECTOS ADVERSOS DE OSELTAMIVIR SEGÚN FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN.

Frecuencia	Efecto adverso reportado
Muy frecuentes (> 1/10)	Vómitos, náuseas, congestión nasal, tos y cefáleas.
Frecuentes (>1/100 a < 1/10)	Infecciones (bronquitis, rinofaringitis, otitis media, neumonía, sinusitis, infecciones respiratorias altas, exacerbación del asma), trastornos gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal, dispepsia), manifestaciones cutáneas (dermatitis), fiebre, mareos, epistaxis.
Poco frecuentes (>1/1,000 a < 1/100)	Manifestaciones cutáneas (hipersensibilidad, eccema, dermatitis, rash, urticarias). Aumento de transaminasas hepáticas. Arritmias. Manifestaciones neurológicas (alteración de conciencia, convulsiones, vértigo). Otalgia.
Raras (>1/10,000)	Manifestaciones neurológicas (confusión, agitación, ansiedad, delirio, alucinaciones, pesadillas). Trastornos oculares (deterioro visual, conjuntivitis). Manifestaciones digestivas y hepáticas: hemorragia digestiva, hepatitis fulminante, insuficiencia hepática). Manifestaciones cutáneas (edema angioneurótico, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica). Trombocitopenia. Reacciones anafilácticas y anafilactoides.
Muy raras (< 1/10,000)	No se han reportado.
Los efectos adversos frecuentes son en su mayoría transitorios y se producen durante las primeras 48-72 horas. No requieren suspender el fármaco.	

Fuente: Tomado de imágenes de Uruguay, Ministerio de Salud Pública.

## EFICACIA

La eficacia clínica se ha demostrado en estudios experimentales de infección humana y en estudios fase tres con influenza adquirida en forma natural.

En estudios sobre influenza adquirida en forma natural y experimental, el tratamiento no afectó a la respuesta inmunitaria humoral a la infección. No se espera tampoco que el tratamiento influya en la respuesta de los anticuerpos a las vacunas inactivadas.<sup>5</sup>

## RESISTENCIA

El 25 de enero de 2008 las autoridades noruegas notificaron oficialmente a sus socios de la UE y la OMS, a través del mecanismo del Reglamento Sanitario Internacional (RSI) y el Sistema Europeo de Alerta y Respuesta Temprana (EWRS), sobre una alta tasa de resistencia a un medicamento antiviral en los virus de la influenza estacional A(H1N1). Se trataba precisamente del oseltamivir. De 16 aislados de virus probados, 12 (75%) fueron resistentes al oseltamivir. Todos los virus fueron recolectados de pacientes a principios de la temporada de influenza en noviembre y diciembre de 2007 en Noruega. Las pruebas habían sido realizadas por el Instituto Nacional de Salud Pública, la Red Europea de Vigilancia para la Vigilancia contra la Resistencia Viral (VIRGIL), el Centro Colaborador de la OMS (CC) en el Instituto Nacional de Investigación Médica MRC en Londres y el Sistema Europeo de Vigilancia de la Influenza (EISS).<sup>8</sup>

La resistencia elevada al oseltamivir en 2008 se limitaba a los virus H1N1 estacionales y no involucraba los virus H3N2 o influenza B circulantes. Todos los virus H1N1 resistentes en Europa tienen una mutación de resistencia específica en la neuraminidasa viral (es decir, una sustitución de histidina a tirosina en el aminoácido; sin embargo, los patrones pueden cambiar en una temporada).

Los virus de la influenza cambian continuamente y es posible que una cepa resistente haya surgido espontáneamente o se haya extendido en la comunidad después de haber sido seleccionada inicialmente en alguien tratado con oseltamivir. Se necesitará una caracterización de laboratorio más detallada de los virus H1N1 circulantes e información epidemiológica.<sup>7</sup>

La resistencia de los virus de influenza se debe a mutación de las glicoproteínas: hemaglutinina y neuroaminidasa –no hay reporte de teratogenicidad–.<sup>4</sup>

En junio de 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) resolvió retirar el oseltamivir de su lista de medicamentos esenciales. Fue el resultado de una larga lucha de los científicos que inició en 2009 a raíz de la pandemia de influenza A(H1N1). En esta batalla el *British Medical Journal* (BMJ) ha desempeñado un papel sobresaliente junto con investigadores especialistas de Cochrane (organismo internacional dedicado a evaluaciones basadas en evidencias) sobre el tema. A partir de este proceso se han creado nuevas reglas para la publicación en algunas revistas científicas con el requisito de proporcionar las bases de datos completos que apoyan un artículo y una creciente conciencia de la falta de rigor aun de las investigaciones publicadas en revistas reconocidas.

El siguiente capítulo empieza con la pandemia de influenza A(H1N1) en 2009, cuando Cochrane volvió a revisar los artículos sobre oseltamivir y se descubrió que se tenían más resultados no publicados. Solicitó a laboratorios las bases de datos completos, pero al recibirlos encontró que todas estaban incompletas. Mientras tanto, uno de éstos contrata otro estudio de las mismas bases de datos a la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard, cuyo director en este momento era Julio Frenk. Finalmente, Cochrane consigue los informes de investigación completos de laboratorio por medio de un nuevo mecanismo de transparencia de la Unión Europea en 2011.

Los hallazgos finales del estudio hecho con estos datos (Ebell, 2017 10.1136 / BMJ 3266) fueron una pequeña reducción del tiempo de duración de los síntomas, ninguna evidencia de que disminuía la probabilidad de neumonía, hospitalización o complicaciones que requerían tratamiento con antibióticos. Estos resultados llevaron a la OMS a retirar oseltamivir de su lista de medicamentos esenciales, donde había estado desde 2010. Esta historia tiene importancia para México por ser el país donde que desató el pánico por la epidemia de la influenza A/H1N1). Como se recordará, la autoridad sanitaria mexicana inicialmente no descubrió la epidemia por fallas en la vigilancia epidemiológica y la falta de recursos de virología, a pesar de que se tenía en el papel un plan de emergencia presentado a la OMS en cumplimiento de sus recomendaciones.<sup>9</sup>

Desde diciembre de 2019, la enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) ha sido una emergencia internacional de salud pública. El Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) imita al virus de la influenza con respecto a la presentación clínica, el mecanismo de transmisión y la coincidencia estacional.

Por lo tanto, la coinfección por ambos virus es factible. Hasta donde sabemos, solo se conoce un caso de coinfección, aun-

que el diagnóstico fue secuencial. Cuadrado-Payan y colaboradores en una publicación del 5 de mayo en *Lancet* estudiaron cuatro casos de coinfección por SARS-CoV-2 y gripe y mostraron las implicaciones que dicha coinfección puede tener. Los cursos clínicos y analíticos en estos pacientes no difirieron de los informados previamente para COVID-19.

Sin embargo, se necesitan más estudios para evaluar el efecto del SARS-CoV-2 y la coinfección por influenza en los resultados clínicos. Haciendo un llamado a la comunidad médica para que sea consciente y tome en cuenta COVID-19 como un diagnóstico potencial incluso en pacientes con otras causas virales, especialmente en áreas epidémicas.<sup>10</sup>

## USO EN COVID-19

Entre los antivirales, uno de los más estudiados es lopinavir/ritonavir. Una revisión sistemática a partir de experiencias previas con los virus SARS y MERS, reporta eficacia de este medicamento cuando se usa sólo o combinado con ribavirina en la disminución de SDRA, infección nosocomial y muerte descrito por Pang, *et al.* en 2020.<sup>11</sup> El reporte preliminar de una revisión sistemática para COVID-19, en proceso de publicación, encuentra resultados similares, sugiriendo que lopinavir/ritonavir podría tener un efecto positivo en la reducción de la mortalidad y en la reducción del síndrome de dificultad respiratoria. En contraposición, una revisión rápida reciente de Patricia Ríos en Canadá publicado en febrero de 2020,<sup>12</sup> valoró la efectividad y seguridad de los antivirales en SARS, MERS, COVID-19 e infecciones por Coronavirus inespecíficos, sin encontrar evidencia a favor o en contra del tratamiento con ribavirina, oseltamivir, y lopinavir/ritonavir, en la disminución de las tasas de admisión a UCI para pacientes con infecciones por SARS y MERS (21 estudios). En cuanto al desenlace de mortalidad (valorado en 40 estudios), ninguno de estos medicamentos mostró diferencias significativas; sin embargo, dos estudios reportaron aumento de la mortalidad con ribavirina en pacientes con múltiples comorbilidades que cursan con infecciones por MERS y SARS.<sup>12</sup>

En los estudios observacionales se documentó el uso de oseltamivir,<sup>13,14</sup> ribavirina, darunavir/cobicistat y remdesivir. Este último ha sido utilizado en pacientes con COVID-19 como terapia cuando se han acabado las alternativas de tratamiento, dado su eficacia in vitro contra otros virus, pero sin demostrarse efectividad in vivo en infección por COVID-19. Claire M. Midgley. *First 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)*.<sup>15</sup>

El remdesivir es una prodroga de un análogo de adenosina, el cual se incorpora dentro del RNA naciente, cambiando el resul-

tado en una terminación prematura. Fue considerada la droga más prometedora en una revisión informal de priorización de agentes terapéuticos por WHO, concurrentemente hay publicados casos reportados, pero no estudios publicados del uso de remdesivir en COVID-19, siendo que remdesivir ha demostrado efectiva inhibición de SARS-CoV-2. MERS-CoV y SARS-CoV en estudios in vitro; sin embargo, en estudios en modelos animales de MERS-CoV demostraron que fue más efectivo el control y superior a lopinavir-ritonavir combinado con IFN-β sistémico, aunque el remdesivir intravenoso presenta una adecuada tolerancia.<sup>6</sup>

Jiang, *et al.* publicó en marzo de 2020 un estudio retrospectivo que incluyó adultos alrededor de 18 años sin laboratorio confirmado para COVID sin ventilación invasiva, diagnosticados entre el 17 de enero y el 13 febrero de 2020, los cuales recibieron arbidol y lipinavir en combinación y lipinavir. Sólo como monoterapia en un grupo de cinco a 21 días analizaron datos clínicos, laboratorios y radiografías de tórax. Las características fueron similares en los grupos, el SARS-CoV-2 no pudo ser detectado en el 75% en muestras nasofaríngeas en el grupo combinado después de siete días, comparado con 35% en el grupo de monoterapia. Concluyen que en pacientes con COVID-19, la terapia combinada da una respuesta clínica favorable.<sup>17</sup>

## CONCLUSIONES

Lorena Pardo y colaboradores<sup>6</sup> consideran que se trata de un recurso terapéutico de escaso impacto en la prevención y el tratamiento de la influenza, y creen que la comunidad médica y la población en general deben conocer que en relación con la profilaxis nada ha superado al lavado de manos y la vacunación.<sup>6</sup>

Ríos y colaboradores refieren que la evidencia actual de la eficacia y seguridad de las terapias antivirales para *Coronavirus* no es concluyente y sufre de una falta de ensayos prospectivos bien diseñados o estudios observacionales, evitando que se hagan recomendaciones de tratamiento.<sup>12</sup>

Debido al alcance de la pandemia, se plantea la urgente necesidad de un tratamiento para esta enfermedad que puede ser mortal; sin embargo, los medicamentos antivirales actuales tienen efectos limitados en SARS-CoV-2, aunque los inhibidores de los glucósidos para tratar el ebola parecen beneficiar a pacientes con SARS-Cov-2.<sup>18</sup> En Washington, Estados Unidos, continúa siendo desconocido si la droga es eficaz contra el virus en otros pacientes infectados por diferentes variantes. Nuestro análisis del genoma de ARN de SARS-CoV-2 en 19 pa-

cientes en China, Estados Unidos y Australia revela que estos virus tienen diferencias en la secuencia, estas principalmente en un solo nucleótido.<sup>19</sup>

La pandemia de Coronavirus 2019 (COVID-19) ahora ha involucrado a numerosos países de ingresos bajos a medianos (LMIC). Los sistemas de salud en LMIC enfrentan serias limitaciones en capacidad y accesibilidad durante tiempos normales. Esto se agravaría durante un brote, lo que llevaría a peores resultados clínicos. Además, 69% de la población mundial oscila entre los 60 años y vive en países de bajos ingresos. Estas personas mayores tienen un mayor riesgo de grave COVID-19 y mortalidad. Desafortunadamente, durante esta pandemia de

COVID-19, hay poco tiempo para construir nueva infraestructura. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado el aislamiento en el aire, pero las instalaciones para esto son limitadas. Las investigaciones radiológicas y el apoyo de laboratorio también se extenderían más allá de su capacidad. Los médicos pueden necesitar confiar principalmente en el examen clínico de cabecera. Los respiradores hospitalarios probablemente serán insuficientes. Los trabajadores de la salud (HCW) que laboran en primera línea deben protegerse adecuadamente o corren el riesgo de contraer COVID-19 e incluso morir, los medicamentos son insuficientes y, como concluyen otros estudios, no hay un solo tratamiento específico, se ha visto la utilidad de algunos antivirales, la información fluye en forma rápida.<sup>20-22</sup>



## REFERENCIAS

1. Wiley CD, Skehel JJ. The structure and function of hemagglutinin membrane glycoprotein of influenza virus. *Ann. R. Biochem* 1987; 56: 365-94
2. Murphy BR, Webster RG. Orthomyxovirus. En: Fields BN, *et al.* (eds), *Virology*. Lippincott-Raven Publishers. 2008.p.1397-445.
3. Blog Oficial del Colegio Oficial de Biólogos de la Comunidad de Madrid.
4. Reyes RH, Navaro RP, De la parte PMA, Villegas BY, Reyes BH, Vargas CG. Agentes antivirales Bol. Venez Infección 2016; 27(2):
5. PLM Catálogo de medicamentos [www.medicamento-splm.com](http://www.medicamento-splm.com)
6. Pardo L, Robino L, Notejane M, Koziol S, Methol G, Giachetto G. Uso racional de oseltamivir: Eficacia e impacto junto a la evidencia actual. *Archivos de Pediatría del Uruguay* 2017; 88(1): 39-43. Recuperado el 23 de mayo de 2020, de [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-12492017000100008&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492017000100008&lng=es&tlng=es)
7. Imágenes de Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Enfermedad tipo influenza en pediatría: recomendaciones de uso de antivirales en niños y adolescentes. Montevideo: MSP, 2016. Disponible en: [http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos\\_adjuntos/ALGORITMO%20GRIPE%20PEDIATRIA%202016.pdf](http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/ALGORITMO%20GRIPE%20PEDIATRIA%202016.pdf). [Consulta: 12 junio 2016]
8. World Health Organization. WHO/ECDC frequently asked questions for Oseltamivir resistance. Geneva: WHO, 2008. Disponible en: [http://www.who.int/influenza/patient\\_care/antivirals/oseltamivir\\_faqs/en/](http://www.who.int/influenza/patient_care/antivirals/oseltamivir_faqs/en/).
9. Laurel AC. La jornada OMS retira oseltamivir: un triunfo para la ciencia agosto 2017.
10. Cuadrado PE, Montagudo ME, Torres EM, Bodro M, Blasco M, Poch E, Soriano A, Piñero JG. SARS-CoV-2 and influenza virus co-infection. *Lancet* Vol 395 May 16, 2020.
11. Pang J, Wang MX, Ang IYH, Tan SHX, Lewis RF, Chen JI-P, *et al.* Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. *J Clin Med* [Internet]. 2020, febrero 26;9(3):623. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25707>
12. Rios P, Radhakrishnan A, Antony J, Thomas SM, Muller M, Straus SE, *et al.* Effectiveness and safety of antiviral or antibody treatments for coronavirus. *medRxiv*. 2020;2020.03.19.20039008.
13. Fast HS, Sun F, Kou H, Wang S, Lu Y, *et al.* Medication patterns and disease progression among 165 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet* [Internet] 2020;1-37. Disponible en: [THELANCET-D-20-02952](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30952-2)
14. Cai YX, Xia J, Zhou X, Xu S, Wu CC. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 1-10
15. Claire M. Midgley. First 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *medRxiv Prepr* 2020;1-30
16. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med* 2020;35(5):1545-1549. doi:10.1007/s11606-020-05762-w
17. Xie J, Shang J, Shang J, Du R, Lu Q, Wu J, *et al.* The treatment and outcomes of patients with COVID-19 in Hubei, China: a multi-centered, retrospective, observational study. *Lancet* [Internet] 2020; Pre print. Available from: [The Lancet-D-20](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30952-2)
18. Nguyen MT, Zhang Y, Pandol PP. Cancer Research Institute, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA and MBC, Department of Molecular Biotechnology and Health Sciences, University of Torino, Torino, TO 10126, Italia. febrero, 2020.
19. Siow, WT, Liew, MF, Shrestha, BR *et al.* Gestión de COVID-19 en entornos de recursos limitados: consideraciones de cuidados críticos. *Crit Care* 2020; 24: 167 <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02890>
20. Yang X, Yu Y, Xu J, *et al.* Curso clínico y resultados de pacientes críticamente enfermos con neumonía por SARS-CoV-2 en Wuhan, China: un estudio observacional, retrospectivo y de un solo centro. *Lancet Respir Med* 2020; S2213-2600 (20): 30079-5. Epub antes de la impresión. Errata en: *Lancet Respir Med*. 2020; 8 (4): e26
21. De Gomersall DC, Tai DY, Loo S, Derrick JL, Goh MS, Buckley TA, *et al.* Ampliación de las instalaciones de la UCI en una epidemia: recomendaciones basadas en la experiencia de la epidemia de SARS en Hong Kong y Singapur. *Cuidados Intensivos Med*. 2006; 32 (7): 1004-13.



# Óxido Nítrico

Dra. Aranza Ávila Correa<sup>1</sup>  
Acad. Ulises Reyes Gómez<sup>2</sup>  
Dra. Idalia Hernández Lira<sup>3</sup>

# ÓXIDO NÍTRICO

## HISTORIA

De 1986 a 1988 se detectó que los mamíferos producían el óxido nítrico cuya fórmula es NO, el cual había sido descrito como venenoso para los animales. Primero fue descubierto como una señal reguladora del tono vascular (Robert F. Furchgott, Premio Nobel de Fisiología y Medicina 1998). Posterior a este hecho, se identificaron muchos mecanismos biológicos explicables por acciones de óxido nítrico.<sup>1</sup>

## ESTRUCTURA

El óxido nítrico es una proteína mamífera de 131 kDa compuesta por 1,153 aminoácidos que está ensamblada en dos complejos mayores, un terminal C-reductasa conteniendo un flavin mononucleótido (FMN) unido a un subdominio y un N-terminal oxigenasa. Adopta un puente de Zinc, una estructura cuaternaria homodimérica que le permite convertir L-arginina en L-citrulina con la producción concomitante de NO.<sup>2</sup>

## DOSIS

### • Adultos

La dosis inicial de óxido nítrico inhalado es de 20 ppm (partes por millón) de gas. Esta dosis se puede aumentar hasta 40 ppm si la dosis más baja no ha producido efectos clínicos suficientes. Se debe administrar la dosis eficaz mínima y la dosis debe ser reducida gradualmente hasta 5 ppm, siempre que la presión arterial pulmonar y la oxigenación arterial sistémica continúen siendo adecuadas a esta dosis menor.

Los efectos del óxido nítrico inhalado son rápidos y a los 5-20 minutos ya se observa una reducción de la presión arterial pulmonar y una mejor oxigenación. En caso de respuesta insuficiente se puede ajustar la dosis después de 10 minutos como mínimo. Se debe considerar la interrupción del tratamiento si no se observan efectos fisiológicos beneficiosos tras 30 minutos de prueba.

El tratamiento se puede iniciar en cualquier momento del periodo perioperatorio para reducir la presión pulmonar. En los ensayos clínicos el tratamiento a menudo se inició antes de la retirada de la circulación extracorpórea. El óxido nítrico inhalado se ha administrado durante periodos de hasta siete días en el entorno perioperatorio, aunque los periodos de tratamiento habituales son de 24-48 horas.<sup>3</sup>

### • Pediátrica

No existe una dosis establecida ni seguridad y eficacia en prematuros menores de 34 semanas de gestación. No hay una recomendación posológica establecida.<sup>4</sup>

## PROPUESTAS DE BENEFICIOS TERAPÉUTICOS DEL ÓXIDO NÍTRICO EN SARS-COV-2.

El uso de NO viene del hecho de que esta molécula juega un rol en la fisiología pulmonar y vascular. Las especies reactivas de oxígeno producidas en la mucosa nasal, paranasal por las enzimas NO sintasa pueden producir hasta 10 ppm (partes por millón) en los senos paranasales humanos, de su sitio de producción puede difundir hacia el pulmón y los alveólos, donde contribuye con sus efectos vasodilatadores y broncodilatado-

<sup>1</sup> Médica Cirujana General, Pasante del Servicio Social en el Hospital del Niño de Morelia, Michoacán; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

<sup>2</sup> Médico Pediatra, Investigador Honorario de la Facultad de Medicina y de Enfermería de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca; Académico Titular y Miembro de la AMIP, de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica y de la American Academy of Pediatrics; Coordinador de la Unidad de Investigación en Pediatría, del Instituto San Rafael, San Luis Potosí

<sup>3</sup> Médica Especialista en Medicina Familiar, Hospital Gabriel Mancera del IMSS, Ciudad de México; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

res. El NO inactiva virus modificando sus proteínas y ácidos nucleicos esenciales para su replicación, ha demostrado reducir su replicación in vitro incluyendo varias especies, entre las que se encuentra el SARS Coronavirus. En humanos altos niveles de NO espirado se asocia con menores síntomas de la gripe común, lo que sugiere un mecanismo endógeno protector contra infecciones virales a nivel respiratorio.<sup>4</sup>

En hospederos humanos SARS-CoV-2 provoca un síndrome respiratorio que va desde involucro moderado de las vías respiratorias superiores hasta neumonía que puede requerir ventilación mecánica y cuidados en terapia intensiva. La vía de contagio nosocomial es una ruta de contagio importante en proveedores de cuidados de salud, los cuales se encuentran en alto riesgo de contagio. En febrero de 2020 seis trabajadores habían fallecido. Desafortunadamente, a la fecha no existe vacuna o tratamiento establecido ni profilaxis para disminuir el riesgo de fallecimiento posterior a la exposición laboral. En un estudio aleatorizado de 470 trabajadores de la salud les fue administrado NO (grupo NO, n=235) y un grupo al cual no se le administró el mismo (n=235). Fueron seguidos por 14 días para descubrir cuántos enfermaron, comparados con el cual no se le administró el gas, así como cuántos dieron positivo a la prueba PCR. Los resultados serán publicados en un futuro y determinarán los beneficios en esta muestra. Fue iniciado en abril de 2020.<sup>5</sup>

En un paciente afectado por el síndrome SARS-Cov-2 causado por COVID-19, entre cuyas co-morbilidades se encuentra hipertensión arterial pulmonar (HAP) tratado con NO, no es un típico caso de mejora, representa los primeros pasos en camino hacia el uso terapéutico del NO para tratar la exacerbación de los síntomas en pacientes que padecen HAP causados por COVID-19. Este caso no representa «prueba» de la utilidad del NO para tratar los síntomas causados por COVID-19. Son necesarios mejores ensayos clínicos para demostrar la efectividad del NO. En caso de ser efectivo, el NO presenta una alternativa de mejorar los resultados clínicos en el escenario clínico de enfermedad por COVID-19. El NO podría representar no sólo mejorar la supervivencia al síndrome, además, disminuir el número de recursos necesarios para el tratamiento de estos pacientes en esta pandemia.<sup>7</sup>

El resultado final en este estudio demuestra los resultados a las 48 horas de oxigenación entre los dos grupos (el primero al cual se le administró NO y el segundo grupo al que no se le aplicó el gas). Si el paciente muere antes de administrarse el gas no es incluido en el grupo de estudio. Si el paciente fallece en las primeras 48 horas de tratamiento se usa su última gasometría.

Segundos resultados, el tiempo para alcanzar la normoxemia definida por  $PaO_2/FiO_2 > 300$  después de los 28 días, si los pacientes fallecen a los 28 días de su inclusión en el estudio se



consideran «nunca recuperados». Al final serán reportados los resultados de supervivencia a los 28 y 90 días de su inclusión en el estudio.<sup>7</sup>

En otro estudio ya finalizado, el NO a pesar de sus efectos antivirales demostrados en mamíferos, no ha mejorado la supervivencia en células infectadas por SARS-Cov (síndrome de distrés respiratorio causado por Coronavirus). En un estudio realizado in vitro, donadores de NO generado por enzima NO sintasa, disminuyó el ciclo vital de SARS-CoV en células eucariotes. Al compartir material genético COVID y COVID-19 se

espera que pudieran ser extrapolados los beneficios terapéuticos en pacientes que padecen SARS-CoV2.<sup>8</sup>

Ya que los pacientes con comorbilidades pulmonares se encuentran en mayor riesgo de padecer la enfermedad causada por COVID-19 agentes vasodilatadores han sido usados en pacientes con hipoxemia refractaria a tratamientos convencionales. La campaña sobreviviendo a la sepsis ha sugerido pruebas con vasodilatadores pulmonares inhalados como estrategia de rescate. Han sido propuestos óxido nítrico inhalado (iNO) y epoprostenol (iEPO), y son los más ampliamente estudiados. El iNO ha demostrado reducir la hipertensión arterial pulmonar y mejorar la oxigenación, así como evidencia de sus propiedades antivirales in vitro contra SARS-CoV sugiere un potencial beneficio contra SARS-CoV-2. Para el iNO fue administrada en este estudio terapia por tres o más días, (30 ppm en el primer día, seguidos por 20 ppm y 10 ppm en los días dos y tres, respectivamente), con resultados prometedores, en marzo de 2020 la FDA otorgó autorización de emergencia para el tratamiento o la prevención del SARS-CoV-2. Se requieren más estudios para evaluar el potencial terapéutico del mismo en pacientes COVID-19.<sup>9</sup>

Un estudio menciona que el tratamiento con dosis bajas de iNO mejora el flujo sanguíneo hacia tejido infectado y perfecciona la respuesta inmune hacia el virus que potencialmente acorta el periodo de la enfermedad.<sup>10</sup>

La mortalidad en pacientes de edad avanzada se ha reportado mayor a 3.4%. A la fecha no hay tratamiento establecido contra SARS-CoV-2. Evidencia clínica y preclínica sugiere que el NO tiene efecto beneficio relacionado a su efecto antiviral, el tiempo entre el desarrollo de los síntomas y distrés respiratorio es mayor. Se teoriza que altas concentraciones de iNO en las fases precoces de la infección por COVID-19 pueden prevenir la progresión de la infección. En este estudio el grupo control recibirá solamente cuidados hospitalarios, el segundo grupo recibirá iNO a grandes dosis (140 – 180 ppm) por 30 minutos en dos sesiones diarias por 14 días, aunados a los cuidados hospitalarios del primer grupo. Los resultados medidos serán necesidad de intubación endotraqueal en los primeros 28 días, mortalidad a los 28 y tiempo de recuperación.<sup>11</sup>

Se recomienda estrategia terapéutica individualizada en pacientes COVID-19. Los hallazgos histopatológicos son consistentes en neonatos que fallecieron por COVID-19, son compatibles con distrés respiratorio neonatal, por lo tanto, la administración de factor surfactante el NO por mecanismo patológico conocido por difusión del surfactante endógeno e hipertensión arterial pulmonar.<sup>12</sup>

Antes de la administración de factor surfactante, apoyo ventilatorio. El NO es prioritario el diagnóstico de síndrome de distrés respiratorio, acorde con la definición de Montreux usada como índice de severidad.<sup>13</sup>

Akerström, *et al.* Han reportado que NO orgánico donado y N-acetilpenicilamina pueden disminuir la replicación de SARS-CoV en un efecto dosis dependiente, por lo que tiene efectos potenciales en pacientes infectados por COVID-19.<sup>14</sup>

En el reporte de un caso, el óxido nítrico se sugiere como terapia adyuvante junto a otras medidas, tales como la opción decúbito prono.<sup>15</sup>

Un estudio reportó la utilidad de NOS aunado a otras estrategias terapéuticas como hidratación hidroelectrolítica para evitar el edema pulmonar, surfactante, ventilación oscilatoria y remdesivir.<sup>16</sup>

Recientemente ha sido propuesto el iNO como estrategia preventiva contra la necesidad de intubación junto a la anticoagulación para prevenir la trombosis pulmonar vista en autopsias. Son necesarios estudios aleatorizados.<sup>17</sup>

El uso de iNO en hipertensión arterial pulmonar y surfactante exógeno y disminución de la necesidad de terapia invasiva como ECMO, la cual aún se mantiene como la única terapia de rescate en HAP y hernia diafragmática en todas las edades pediátricas.<sup>18</sup>

Consideraciones sobre las defensas contra patógenos invasivos respiratorios demostradas como mucinas, lactoferrinas y óxido nítrico.<sup>19</sup>

La terapia de circulación de membrana extracorpórea (ECMO) se usa para tratar la falla respiratoria neonatal, infantil y adulta. Ha sido comparada con manejo convencional (esteroides, decúbito prono, broncoscopia y óxido nítrico), aun es superior que los anteriores.<sup>20</sup>

Terapias farmacológicas de los efectos cardiopulmonares causados por COVID-19. La anticoagulación es fuertemente sugerida en pacientes con elevación de dímero D. El rol de vasodilatadores pulmonares no se encuentra todavía claro en falla refractaria severa por COVID-19.<sup>21</sup>

## EFFECTOS SECUNDARIOS

Metahemoglobinemia, estrés oxidativo en prematuros o en inflamación pulmonar. Inhibición de la agregación plaquetaria.<sup>22</sup>

## REFERENCIAS

1. Marsh AM. A Concise History of the Discovery of Mammalian Nitric Oxide (Nitrogen Monoxide) Biogenesis. 2017, enero 1. Recuperado: 17 de mayo de 2020, de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128042731000016>
2. Maris A, Ha TC, Miley D, Silverman BR. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. 2020, junio 13. Recuperado: 17 de mayo de 2020, de <https://onlinelibrary.wiley.com/action/cookieAbsent>
3. Messer Ibérica de Gases S.A.U., M. Ficha técnica. 2018, enero. Recuperado: 19 de mayo de 2020, de [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/79100/79100\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/79100/79100_ft.pdf)
4. Martel J, Yun-FeiKo JD, Young D, Ojcius M. Could nasal nitric oxide help to mitigate the severity of COVID-19? 2020, mayo 6. Recuperado: 20 de mayo de 2020, de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286457920300800>.
5. Gianni, S. Nitric oxide gas inhalation to prevent COVID-2019 in healthcare providers. 2020, enero 1. Recuperado: 17 de mayo de 2020, de <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.05.20054544v1>.
6. Zamanian TR. Outpatient Inhaled Nitric Oxide in a Patient with Vasoreactive IPAH and COVID-19 Infection. 2020, mayo 5. Recuperado: 17 de mayo de 2020, de <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.202004-0937LE>.
7. Lei C. Protocol of a randomized controlled trial testing inhaled Nitric Oxide in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory syndrome in COVID-19 (SARS-CoV-2). 2020, enero 1. Recuperado: 17 de mayo de 2020, de <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.09.20033530v1.full.pdf>.
8. Ignarro JL. BPS Publications. 2020, abril 28. Recuperado: 17 de mayo de 2020, de <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/action/cookieAbsent>.
9. Renyi W, Lujing W, Chen DKH, Shannar A, Peter R, Jordan CP. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. 2020, mayo 11. Recuperado: 17 de mayo de 2020, de <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40495-020-00216-7.pdf>.
10. Samy EA. COVID-19 infection: Angiotensin II has a major role in the mortality rate. Low dose of inhaled Nitric oxide may be the treatment. 2019, diciembre. Recuperado: 17 de mayo de 2020, de <https://osf.io/znq6h/download?format=pdf>.
11. Berra L. Protocol for a randomized controlled trial testing inhaled nitric oxide therapy in spontaneously breathing patients with COVID-19. 2020, enero 1. Recuperado: 17 de mayo de 2020, de <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.10.20033522v1>.
12. Wang JW, Yuan S. Managing neonates with respiratory failure due to SARS-CoV-2 – Authors' reply. 2020, abril 1. Recuperado: 17 de mayo de 2020, de [https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(20\)30072-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(20)30072-9/fulltext).
13. De Luca DL. Managing neonates with respiratory failure due to SARS-CoV-2. 2020, marzo 6. Recuperado: 17 de mayo de 2020, de [https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(20\)30073-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(20)30073-0/fulltext).
14. Khodadadi, EK. Study of combining virtual screening and antiviral treatments of the Sars-CoV-2 (Covid-19). 2020, septiembre 1. Recuperado: 17 de mayo de 2020, de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401020305283>.
15. Firstenberg MS. (2020, mayo 8). Successful COVID-19 rescue therapy by extra-corporeal membrane oxygenation (ECMO) for respiratory failure: a case report. Recuperado: 5 de mayo de 2020, de <https://pssjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13037-020-00245-7>.
16. Qi L, Yuan S. Coronavirus disease (COVID 19) and neonate: What neonatologist need to know. 2020, marzo 1. Recuperado: 17 de mayo de 2020, de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25740>.
17. Rice TW. In Defense of Evidence-Based Medicine for the Treatment of COVID-19 ARDS. 2020, abril 22. Recuperado: 17 de mayo de 2020, de <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1513/AnnalsATS.202004-325IP>.
18. Giuseppe AM. Consideration of the respiratory support strategy of severe acute respiratory failure caused by SARS-CoV-2 infection in children. 2020, marzo 22. Recuperado: 17 de mayo de 2020, de <http://www.zgddek.com/EN/article/downloadArticleFile.do?attachType=PDF&id=24947>.
19. Becker RC. COVID 19 update: Covid 19 associated coagulopathy. 2020, mayo 19. Recuperado: 17 de mayo de 2020, de <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11239-020-02134-3.pdf>.
20. Jacobs JP. Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Treatment of Severe Pulmonary and Cardiac Compromise in Coronavirus Disease 2019: Experience with 32 Patients. 2020, mayo 11. Recuperado: 17 de mayo de 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217117/>.
21. Rajagopal KR. Advanced Pulmonary and Cardiac Support of COVID-19 Patients. 2020, mayo 1. Recuperado: 17 de mayo de 2020, de <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007175>.
22. Sánchez HB. Mecanismo de acción del óxido nítrico en el organismo y su acción como agente terapéutico. 2003, mayo. Recuperado: 19 de mayo de 2020, de <https://www.medigraphic.com/pdfs/enfe/en-2003/en032e.pdf>

