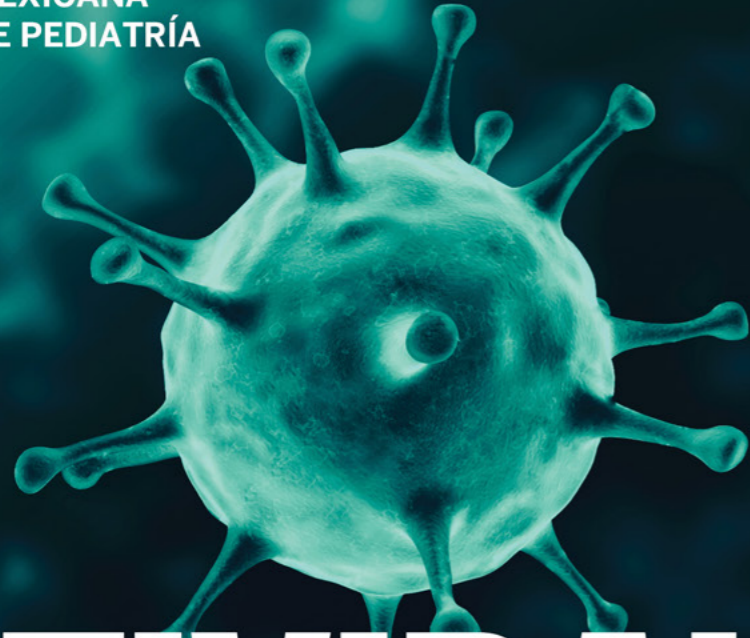




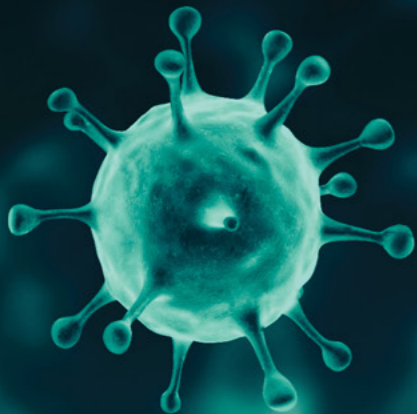
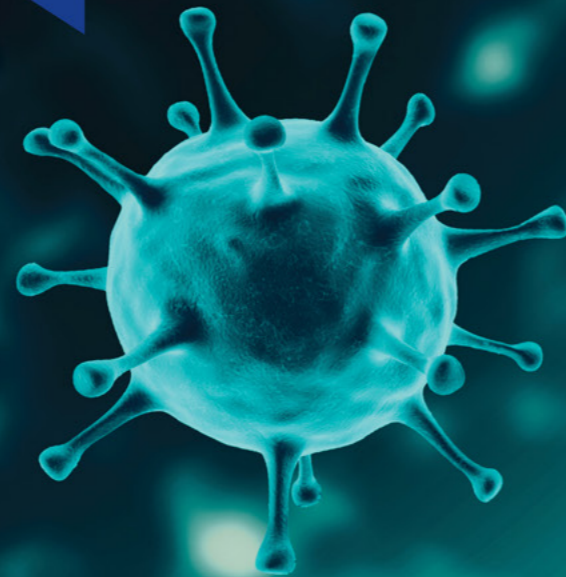
ACADEMIA
MEXICANA
DE PEDIATRÍA



ANTIVIRALES

Y OTRAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS Y PREVENTIVAS PARA

SARS-COV-2



SERIE FASCICULAR: FASCÍCULO 3

AUTORES

Dra. María Elena Vargas Mosso

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

Acad. Ulises Reyes Gómez

Médico Peditra, 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 Peditra, Especialista en Atención Integral de Pacientes con Enfermedades de Transmisión Sexual diferentes al VIH

Dr. Francisco Matías Soria Saavedra

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

Dra. Nancy Carmencita Alonso Pérez

Infectóloga Peditra, 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 Peditra, 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

Dra. Lucía Leonor Cuevas López

Médica Peditra, 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 2º 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 Peditra, 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 Ortiz

Infectóloga Peditra, 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 Peditra, 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 Peditra, 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 Peditra, 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

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 Peditra, 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 CONVALESCIENTE 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 III

PLITIDEPSINA	6
RIBAVIRINA	9
REMDESIVIR	14
METRONIDAZOL	19
LOPINAVITR/RITONAVIR	24
TOCILIZUMAB	30
AVIFAVIR	35

PLITIDEPSINA



Plitidepsina

Dr. Jesús Méndez Zamora¹
Acad. Ulises Reyes Gómez²
Acad. Gerardo López Cruz³

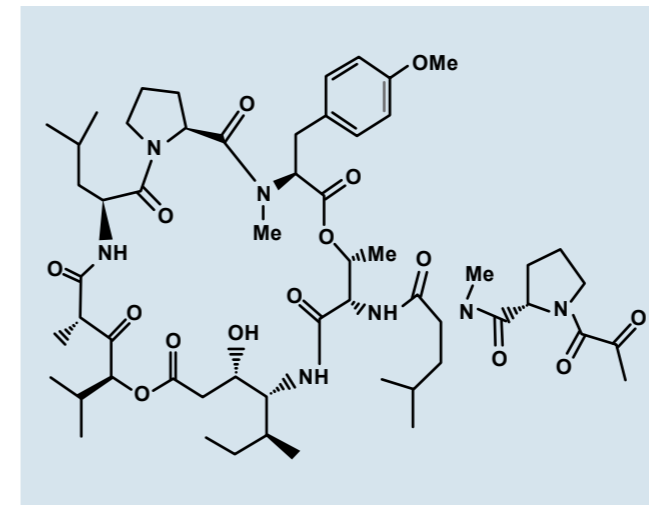
INTRODUCCIÓN

En la búsqueda de moléculas bioactivas, la naturaleza siempre ha sido una fuente importante y la mayoría de los medicamentos en la clínica son productos naturales o derivados de estos. El océano ha desempeñado un papel importante ya que miles de moléculas y sus metabolitos con diferentes tipos de actividad biológica, como la actividad antimicrobiana, antiinflamatoria, antipalúdica, antioxidante, anti-VIH y anticancerígena¹ han sido de utilidad para el desarrollo humano.

última instancia esto conduce a la detención del ciclo celular, la inhibición del crecimiento y la inducción de apoptosis a través de alteraciones de múltiples vías.²

La sustancia activa plitidepsina de uso comercial es un agente anticancerígeno producido sintéticamente. Es un depsipéptido cíclico que está estructuralmente relacionado con las didemnina. Su fórmula molecular es $C_{57}H_{87}N_7O_{15}$ y tiene un peso molecular de 1,110.34. Los depsipéptidos son un grupo de péptidos biológicamente activos que tienen al menos uno de los enlaces amida reemplazados por un enlace éster.

Estos péptidos a veces presentan modificaciones químicas adicionales, incluidos residuos de aminoácidos inusuales en sus estructuras. Se sabe que los depsipéptidos exhiben una gran variedad de bioactividades, tales como propiedades anticancerígenas, antiproliferativas, antimicrobianas, antivirales y antiplasmodiales.³ Las didemninas son depsipéptidos originalmente aislados del tunicado caribeño (chorro de mar). Las didemninas tienen efectos antivirales y antitumorales, siendo la didemnina B más potente que los compuestos relacionados didemnina A o C.⁴



La plitidepsina es un compuesto anticancerígeno de origen marino aislado del tunicado mediterráneo *Aplidium albicans*. Ejerce efectos pleiotrópicos sobre las células cancerosas, muy probablemente al unirse a la traducción eucariota eEF1A2. En

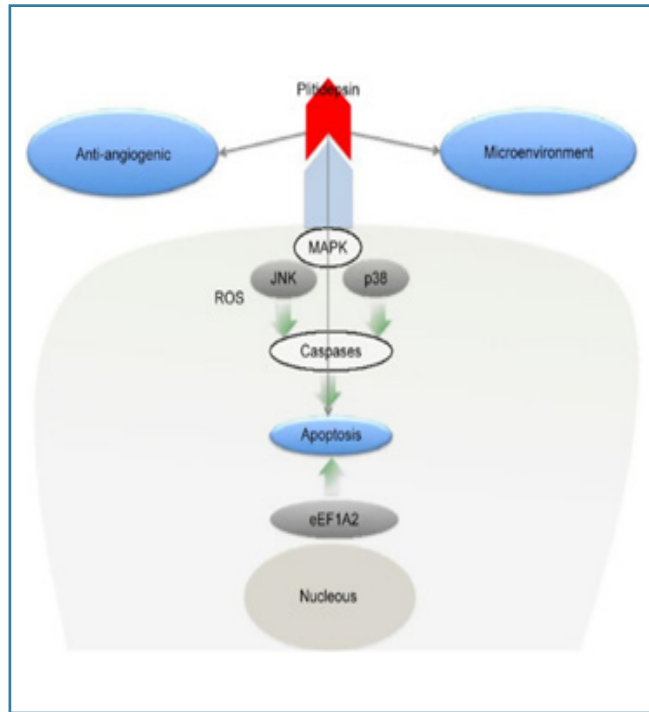
MECANISMO DE ACCIÓN

Plitidepsina induce la detención del ciclo celular dependiente de la dosis y un proceso apoptótico agudo. Estos efectos se basan en la inducción de estrés oxidativo temprano, la activación rápida de Rac1 GTPasa y la activación sostenida de c-Jun N-terminal quinasa (JNK) y p38 proteínas quinasas activadas por mitógeno (p38/MAPK), que finalmente resultan en apoptosis dependiente de caspasa.⁵ La fosforilación de JNK puede verse tan pronto como cinco minutos después

¹ 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

² 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

³ 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



que se sobreexpresa en tumores, incluido el mieloma múltiple (MM) y el plasmacitoma, próstata, páncreas y cánceres de ovario, y que exhibe un comportamiento oncogénico al favorecer la proliferación de células tumorales al tiempo que inhibe la apoptosis.⁶

ESTUDIOS EN COVID-19

La actividad antiviral de plitidepsina se ha analizado en una línea celular de hepatoma humano infectada con el virus HCoV-229E-GFP, un virus similar al SARS-CoV-2⁷, por lo cual se encuentra aún en fase de desarrollo el estudio de prueba de concepto para evaluar el perfil de seguridad de plitidepsina en pacientes con COVID-19 (APLICOV-PC).

Dado que no existe una terapia antiviral específica para COVID-19 y la disponibilidad inmediata de plitidepsina como un posible agente antiviral, basado en estudios preclínicos este ensayo aleatorizado, paralelo y de prueba de concepto evaluará la seguridad de tres dosis de plitidepsina en pacientes hospitalizados con COVID-19.⁸

de la exposición al compuesto. La activación de JNK y p38/MAPK está asociada con un aumento en el número de especies reactivas de oxígeno y una reducción en GSH.

Estudios recientes han llevado a los investigadores a plantear la hipótesis de que el objetivo principal de plitidepsina podría ser el factor de alargamiento eucariota 1A2 (eEF1A2),

Condición o enfermedad	Intervención / tratamiento	Fase
COVID-19	Fármaco: plitidepsina 1.5 mg / día Fármaco: plitidepsina 2.0 mg / día Fármaco: plitidepsina 2.5 mg / día	Fase 1

RIBAVIRINA



REFERENCIAS

- Negi B, Kumar D, Rawat DS. Marine Peptides as Anticancer Agents: A Remedy to Mankind by Nature. *Curr Protein Pept Sci.* 2017;18(9): 885-904. doi:10.2174/1389203717666160724200849
- Leisch M, Egle A, Greil R. Plitidepsin: a potential new treatment for relapsed/refractory multiple myeloma. *Future Oncol.* 2019; 15(2): 109-20. doi:10.2217/fon-2018-0492
- Rangel M, de Santana CJ, Pinheiro A, et al. Marine Depsipeptides as Promising Pharmacotherapeutic Agents. *Curr Protein Pept Sci.* 2017;18(1):72-91. doi:10.2174/1389203717666160526122130
- Leisch M, Egle A, Greil R. Plitidepsin: a potential new treatment for relapsed/refractory multiple myeloma. *Future Oncol.* 2019; 15(2): 109-20. doi:10.2217/fin-2018-0492
- García-Fernández LF, Losada A, Alcaide V, et al. La aplidina induce la vía apoptótica mitocondrial a través de la activación de JNK y p38 mediada por el estrés oxidativo y la proteína quinasa C delta. *Oncogen* 2002; 21: 7533-44.
- Alonso-Álvarez S, Pardal E, Sánchez-Nieto D, et al. Plitidepsin: design, development, and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 253-264. Published 2017 Jan 19. doi:10.2147/DDDT.S94165
- U.S National library of medicine (2019-2020). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04382066?term=plitidepsin&cond=COVID&draw=2&rank=1#contacts>
- U.S National library of medicine (2019-2020). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04382066?term=plitidepsin&cond=COVID&draw=2&rank=1#contacts>



Ribavirina

Dra. Fernanda Paola Pérez Ortega¹
Acad. Ulises Reyes Gómez²
Dra. María Concepción Lira Rodríguez³

INTRODUCCIÓN

La ribavirina, también conocida como 1-B-D-ribofuranosil-1H-1,2,4 triazol-3-carboxamida, es un antiviral de amplio espectro que *in vitro* se muestra activo frente al virus del ácido desoxirribonucleico (ADN) y del ácido ribonucleico (ARN).¹ Los virus son parásitos intracelulares obligados, por lo que su metabolismo necesita múltiples mecanismos del huésped para llevar a cabo la replicación viral.² Se ha propuesto que la ribavirina tiene, hasta el momento, identificados tres mecanismos de acción; el primero es la inhibición competitiva de las enzimas intranucleares en el huésped, resultado de la disminución del trifosfato de guanosina y la disminución en la síntesis de ADN, la segunda es la inhibición del complejo ARN polimerasa y la última la inhibición de la formación de ARN mensajero.^{1,2}

HISTORIA

Actualmente los agentes antivirales pertenecen a un área de la farmacología que ha tenido muchos avances en la última década, debido al descubrimiento de nuevos agentes implicados en el tratamiento del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).³ La ribavirina es ampliamente conocida por la pediatría, debido a su participación en el tratamiento hospitalario de infección del virus sincitial respiratorio y neumonía.⁴ La presentación que se utiliza actualmente es en forma de aerosol. Se aplica especialmente a aquellos pacientes que cuentan con algún factor de riesgo como inmunodeprimidos, enfermedad pulmonar, enfermedad cardíaca subyacente o pacientes prematuros.^{3,4}

ESTRUCTURA MOLECULAR Y MECANISMO DE ACCIÓN

Se sabe que el mecanismo de acción de la ribavirina usa las enzimas celulares para fosforilarse en el interior de la célula. Actualmente sólo se ha estudiado su mecanismo en virus gripales donde su producto principal es el trifosfato de ribavirina, el cual actúa inhibiendo la formación de trifosfato de guanosina y esto hace que no se genere el encapsulamiento ARN del virus, además de bloquear la ARN polimerasa.^{1,2}

La vía oral, así como la intravenosa, han mostrado ser eficaces. La primera, asociada a interferón alfa, ha demostrado ser útil en el tratamiento de la infección crónica del virus de la hepatitis C.¹ La biodisponibilidad oral va de 35 a 50%. La biodisponibilidad de la ribavirina aumenta cuando se consume junto con comida grasa. La segunda muestra las mismas concentraciones séricas mientras que la vía intravenosa sue-

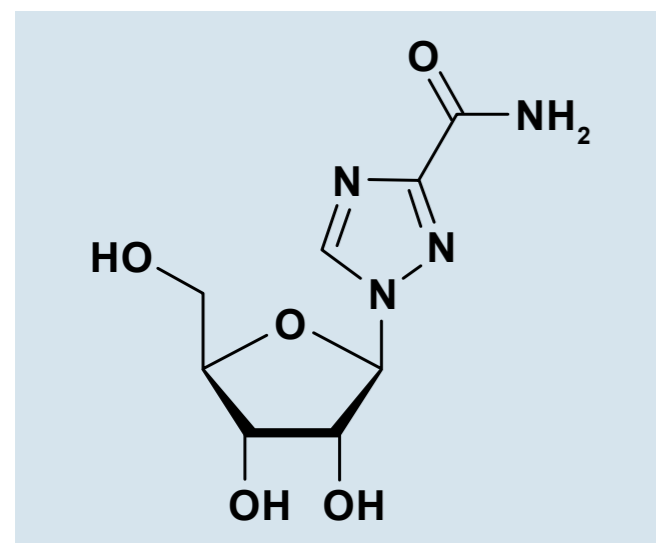


Figura 1. Estructura molecular de la Ribavirina.

¹ 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.

² 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.

³ 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.

le mostrar concentraciones séricas hasta 10 veces superiores. La biodisponibilidad oral va de 35 a 50%.^{1,2} El fármaco y sus metabolitos tienen una excreción renal. La estructura molecular de la ribavirina se muestra en la **Figura 1**.

FUNCIONES

La ribavirina se encarga de inhibir la replicación del virus dentro del cual se encuentra el virus sincitial respiratorio, influenza A, influenza B, parainfluenza, adenovirus, algunos togavirus (rubeola) y arnavirus (fiebre de Lassa). Otra acción de la ribavirina es *in vitro* sobre los virus de las hepatitis B y C, virus herpes simple e incluso acción contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).^{1,2,3,4}

POSOLOGÍA

La posología de la ribavirina depende de la patología para la que se necesita su aplicación. A continuación, mencionaremos los usos más frecuentes de la ribavirina para la resolución de ciertas patologías. En la aplicación en aerosol se recomienda que la ribavirina se debe diluir 6 g en 300 ml de agua estéril a una concentración de 20 mg/ml, se aplica por medio de un nebulizador, el cual genera partículas y se administra durante 12-20 h/día de cinco a siete días y si se trata de influenza la medicación es la misma, únicamente con una duración de tres días.^{1,2}

Como se mencionó anteriormente, la ribavirina es en la actualidad, en asociación con el interferón alfa, el tratamiento adecuado para la infección crónica del virus de la hepatitis C, siendo la indicación del tratamiento proporcional al peso del paciente, como se muestra en la **Tabla 1**. En todas las pautas de tratamiento se debe asociar interferón alfa.¹

DOSIS DE RIBAVIRINA EN TRATAMIENTO DE HEPATITIS C	
Niños mayores de tres años y adolescentes	15 mg/kg /día en dos tomas durante 10 días
Igual o inferior a 65 kg	400 mg cada 12 horas
65 kg a 85 kg	400 mg por la mañana y 600 mg por la noche
Más de 85 kg	600 mg cada 12 horas

Tabla 1. Dosis de ribavirina en tratamiento de hepatitis C

Hasta el momento, dentro de los efectos adversos reportados cuando se usa ribavirina por vía oral, se encuentran la anemia normocítica normocrómica transitoria y la reticulocitosis al suspender el tratamiento. Por vía inhalada se ha reportado erupción cutánea, irritación conjuntival y deterioro de la función respiratoria en el lactante. Cuando se indican tratamientos prolongados se ha presentado cefalea, insomnio y somnolencia, así como alteraciones gastrointestinales. Se reportaron casos en los que se muestra un incremento de la bilirrubina en sangre. Es de suma importancia que se recuerde que el uso de ribavirina en el embarazo está contraindicado, ya que se han tenido resultados teratogénicos en estudios con animales.^{1,2}

Se debe tener una vigilancia en niños de tres a 17 años debido a que la ribavirina interfiere con el crecimiento y la pérdida de peso.⁴

El uso de la ribavirina está contraindicado cuando existe alergia al fármaco, enfermedad cardíaca grave en los seis meses previos, talasemia, anemia de células falciformes, hepatitis autoinmune, creatinina mayor 2 mg/dl y en casos de insuficiencia hepática grave, o presencia de cirrosis no compensada.⁴

OTROS USOS RECOMENDADOS

La ribavirina se ha utilizado con éxito para el tratamiento de la infección por hantavirus y para la fiebre de Lassa, usando dosis de 2-4 g/día en cuatro cantidades con una duración de 10 días. Se ha visto su eficacia al reducir la mortalidad y viremia de la enfermedad, sobre todo en la fiebre de Lassa.^{1,2,3}

Para el tratamiento de la hepatitis C se ha aplicado también la combinación de peginterferón alfa-2a o peginterferón alfa-2b más ribavirina. Otra aplicación de la ribavirina es la fiebre de Crimea-Congo. Se han realizado en los últimos años estudios experimentales para su uso en el tratamiento del virus herpes simple, encontrando que la ribavirina reduce la severidad de los brotes de herpes y promueve su recuperación.^{1,2,3}

RIBAVIRINA EN COVID-19

La enfermedad COVID-19 es provocada por un virus de la extensa familia de los coronavirus, los cuales infectan y producen enfermedad en animales y humanos.^{5,7} Se ha identificado, a lo largo de los años, la implicación de los coronavirus en infecciones respiratorias graves como el síndrome respiratorio del oriente medio (MERS), el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y actualmente la enfermedad causada por SARS-CoV-2



llamada COVID-19, la cual el 11 marzo de 2020 fue declarada por la OMS como pandemia.⁵ Siendo la presentación clínica de este virus el síndrome de falla respiratoria. El SARS-Cov-2 es un virus esférico que cuenta con una glicoproteína S, proteína HE, proteína M, proteína E (proteína de envoltura), proteína N (proteína nucleocápside) y la proteína S. Los síntomas cardinales de la enfermedad son tos seca, cefalea, disnea y fiebre, esta última desencadena una sepsis viral junto con una tormenta de citocinas llegando a provocar un daño alveolar, infiltración de macrófagos, atrofia esplénica, hemorragia renal, hepatomegalia, daño neural y fallo respiratorio.^{5,6,7} La edad media de mayor incidencia es 30 a 79 años con una afectación superior del sexo masculino, aproximadamente 58.1% en comparación con el sexo femenino. La incubación en tiempo va de cero a 24 días, con un promedio de 14 días. La transmisión de este virus se genera por fómites, gotas, fecal-oral y entrada de fluidos contaminados por el virus en la conjuntiva.^{5,7,8} La infección ha mostrado mayor afectación en personas no sólo mayores de 65 años, sino además en diabéticos, hipertensos, personas con enfermedades cardíacas, insuficiencia renal o cáncer. La patogenia de la afección está siendo estudiada, identificando ciertas características claves de ella como es la unión del virus que se da por medio del receptor ACE 2 y la activación de la proteína TMP2R2. El diagnóstico actual de la enfermedad se da sumando aspectos clínicos del paciente junto con una prueba confirmatoria (PCR) y análisis de imagen. La PCR es el estudio de elección debido a la detección de los antígenos por medio de una muestra de la nasofaringe o de la orofaringe.⁵ La IgM se suele encontrar del día siete al 28 y la IgG a partir del 14.

Hasta hoy no se ha aprobado ningún medicamento por la FDA; sin embargo, a lo largo del mundo se están realizando múltiples estudios para contar con el mejor tratamiento en estos pacientes. Dentro de estos exámenes se encuentran antibióticos como azitromicina y doxiciclina, inmunoterapia y antivirales como lopinavir, ribavirina y remdesivir.^{6,7,8} Debido a que en las presentaciones anteriores generadas por los coronavirus (MERS y SARS) se ha tenido éxito en la aplicación de tratamiento con antivirales, actualmente existen algunos que involucran a estos en monoterapia o combinados.

La ribavirina ha sido aplicada en diferentes protocolos de investigación como tratamiento para la infección por SARS-CoV-2, se ha utilizado en estudios tipo serie de casos en los cuales se reporta que cuatro pacientes pediátricos con diagnóstico SARS fueron tratados con ribavirina y dos de ellos necesitaron ventilación mecánica.⁶ Otro estudio utilizó ribavirina suplementado con hidrocortisona versus la aplicación únicamente con ribavirina sin resultados concluyentes,⁸

otros estudios usaron la combinación de ribavirina, oseltamivir, lopinavir/ritonavir solos o en combinación con esteroides o antibióticos, en ninguno se mostraron resultados concluyentes ni resultados estadísticamente significativos a favor de alguna combinación de tratamiento.^{7,8,9} Otro campo de aplicación de la ribavirina es la prevención en personal de salud, se realizó con personal expuesto a MERS a través de la exposición sin protección con un paciente con diagnóstico confirmado de MERS-CoV, en el cual ninguno de los sujetos que tomó la profilaxis a base de ribavirina con lopinavir/ritonavir desarrolló la infección por MERS, mientras que el grupo control sí presentó infección confirmada por PCR de MERS-CoV, siendo la conclusión que el riesgo de infección por exposición fue significativamente menor en el personal que tomó la profilaxis.¹⁰ Se han notificado efectos adversos con la aplicación de ribavirina en combinación con lopinavir/ritonavir reportando en su mayoría síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito, diarrea, anemia y, en algunos casos, leucopenia e hiperbilirrubinemia. Todos estos efectos adversos se presentaron durante la terapia profiláctica, desapareciendo poco después de la finalización del tratamiento.^{11,12,13,14,15}

El tratamiento con ribavirina se ha aplicado a pacientes inmunodeprimidos con diagnóstico de MERS y coronavirus no específico, reportando la defunción de tres pacientes con neoplasia hematológica tratados mediante la aplicación de foscarnet y oseltamivir.^{15,16} Se informó también la aplicación de ribavirina y oseltamivir en un paciente con VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) y en dos pacientes con neoplasias hematológicas, los cuales contaban con diagnóstico de MERS, obteniendo resultados favorables debido a que sobrevivieron posteriormente a su hospitalización.^{15,16} Se tiene el reporte de la aplicación de oseltamivir seguido de ribavirina en una mujer embarazada, la cual presentó *shock* séptico a los ocho días posteriores a su ingreso al hospital.¹⁶

CONCLUSIÓN

La evidencia de los estudios clínicos que actualmente están corriendo para investigar la efectividad y seguridad de las terapias antivirales aplicadas en el tratamiento de COVID-19, no ha sido concluyente; sin embargo, se ha destacado la inclinación científica para la aplicación de ribavirina como tratamiento para la infección por COVID-19. Es importante mencionar que no se han tenido resultados concluyentes en ningún estudio, ya que no se reportado en estos un papel resolutivo de la enfermedad de COVID-19 con la aplicación de ribavirina u otras terapias antivirales. Los únicos datos actualmente notificados donde se ve una eficacia son en la aplica-

ción de ribavirina como profilaxis combinada con otros antivirales en pacientes expuestos a MERS.

Es importante que los protocolos en estudio tengan más tiempo para observar con claridad los efectos positivos o negativos en la aplicación de estas terapias, así como para emitir un tratamiento definitivo para la pandemia por COVID-19, la cual ha causado estragos en la humanidad. Para que se desarrolle una terapia efectiva para aumentar la resolución de los casos positivos a SARS-CoV-2 y disminuir la mortalidad de dicha enfermedad se han realizado investigaciones ex-

haustivas aplicando terapia antiviral, esteroides, antibióticos, combinando estas terapias y el desarrollo de vacunas; sin embargo, debemos ser conscientes que todos estos protocolos necesitan tiempo para encontrar los resultados efectivos, efectos adversos, dosis óptimas, dosis tóxicas, combinaciones eficaces, vacunas con resultados positivos y vacunas que funcionen como profilaxis. Es por ello que actualmente se encuentran millones de científicos, doctores, químicos y farmacéuticos alrededor del mundo, todos en busca de la mejor terapia para controlar la pandemia creada por SARS-CoV-2.

REFERENCIAS

- Flores J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. Barcelona, España: Elsevier-Masson 2014
- Clark AM, Finkel R, Rey AJ, Whalen K, Harvey AR. (2012). Farmacología 5a. edición. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona (España): Lippincott & Wilkins.
- Pérez HV, Barquero M. (2001). Agentes antivirales retrovirus para infecciones causadas no por retrovirus. Acta Pediatr. Co-starric2020;15(3):2001 Sitio web: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00902001000300002
- Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum Edición 2015. ISSN 2531-2464. Disponible en: <https://www.aeped.es/comitemedicamentos/pediamecum/ribavirina>. Consultado el 05/06/2020
- OMS. (2020). Enfermedad por coronavirus. 06-2020, de OMS (Organización Mundial de la Salud) Sitio web: https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses?gclid=CjwKCAjw2uf2BRBpEiwA31VZj-TaVKWDIdtO5gKGEDxuxsGLRwZBEAu1z2UJ4wWl3MglqaP644MLTBoCbZYQAvD_BwE.
- Cheng WT, Li CK, Leung TF, et al. Ribavirin for SARS in children. Clinical Pediatrics. 2004; 43(2): 193-6
- Guo L, Han Y, Li J, et al. Long-term outcomes in patients with severe acute respiratory syndrome treated with oseltamivir: a 12-year longitudinal study. International Journal of clinical and experimental medicine 2019; 12(10) :12464-71
- Ho JC, Ooi GC, Mok TY, et al. High-dose pulse versus non-pulse corticosteroid regimens in severe acute respiratory syndrome. American journal of respiratory and critical care medicine. 2003; 168(12): 1449-56
- Spanakis N, Tsioutras S, Haagsmans BL, et al. Virological and serological analysis of a recent Middle East respiratory syndrome coronavirus infection case on a triple combination antiviral regimen. International Journal of Antimicrobial Agents. 2014; 44(6): 528-32.
- Park SY, Lee JS, Son JS, et al. Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers. The Journal of Hospital Infection. 2019; 101(1): 42-6.
- Lam MF, Ooi GC, Lam B, et al. An indolent case of severe acute respiratory syndrome. American journal of respiratory and critical care medicine. 2004;169(1): 125-8
- Lau AC, So LK, Miu FP, et al. Outcome of coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome using a standard treatment protocol. Respirology (Carlton, Vic). 2004; 9(2): 173-83
- Avendano M, Derkach P, Swan S. Clinical course and management of SARS in health care workers in Toronto: a case series. CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal Association Medicale Canadienne. 2003;168(13):1649-60.
- Kim I, Lee JE, Kim KH, Lee S, Lee K, Mok JH. Successful treatment of suspected organizing pneumonia in a patient with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a case report. Journal of Thoracic Disease. 2016; 8(10): E1190-e1194.
- Oger C, Lefebvre A, Martelli S, Brugiere O, Lhuillier E, Arnaud P. Effectiveness of oral ribavirin in immunocompromised adults with respiratory viral. Infections International Journal of Clinical Pharmacy. 2017; 39 (1): 298
- Zhang G, Hu Ch, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, Peng Z, Pan H. <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20030452>. This article is a preprint and has not been peer-reviewed [what does this mean?]. It reports new medical research that has yet to be evaluated and so should not be used to guide clinical practice. doi:<https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20030452>



Remdesivir

Dra. María Elena Vargas Mosso¹
Dra. Lucía Leonor Cuevas López²
Acad. Ulises Reyes Gómez³

HISTORIA

El 11 de mayo de 2020, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) emitió la autorización para el antiviral remdesivir, para el tratamiento de COVID-19 en pacientes sospechosos o confirmados por laboratorio en adultos y niños hospitalizados con enfermedad grave. Se mostró en un análisis preliminar de un ensayo clínico de los Institutos Nacionales de Salud para acortar el tiempo de recuperación en algunos pacientes.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los ensayos de interacción farmacológica de remdesivir y otros medicamentos concomitantes no se han llevado a cabo en humanos, *in vitro* remdesivir es un sustrato de las enzimas CYP2C8, CYP2D6 y CYP3A4; y un sustrato de OAPT1B1 y transportadores de glicoproteína P; *in vitro* remdesivir es un inhibidor de CYP3A4, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, MRP4 y NTCP. No se ha establecido la relevancia clínica de estas evaluaciones *in vitro*.

MECANISMO DE ACCIÓN

Se trata de un profármaco de nucleótidos de adenosina que se distribuye en las células donde se metaboliza para formar el metabolito nucleósido trifosfato farmacológicamente activo. Se ha demostrado el metabolismo de remdesivir a remdesivir trifosfato en múltiples tipos de células. Remdesivir trifosfato actúa como un análogo del trifosfato de adenosina (ATP) y compite con el sustrato ATP natural para la incorporación en las cadenas de ARN nacientes por la ARN polimerasa dependiente de ARN del SARS-CoV-2, lo que resulta en la terminación de la cadena retardada durante la replicación del ARN viral. Remdesivir trifosfato es un inhibidor débil de las polimerasas de ADN y ARN de mamíferos con bajo potencial de toxicidad mitocondrial. Excreción: orina (~74%; 49% como metabolito); heces (18%).

DOSIFICACIÓN

Dosis pediátrica derivada de los datos farmacocinéticos de voluntarios adultos sanos.^{17,18}

DOSIS (PESO 3.5-40 KG)
Requiere ventilación mecánica y/o ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea).
Dosis de carga del día uno: 5 mg/kg mg IV infundidos durante 30-120 min.
Días 2-10 dosis de mantenimiento: 2.5 mg/kg IV por día.
No requiere ventilación mecánica y/o ECMO.
Dosis de carga del día uno: 5 mg/kg IV infundidos durante 30-120 min.
Días 2-5 dosis de mantenimiento: 2.5 mg/kg IV qDay.
Si no se demuestra mejora clínica, el tratamiento puede extenderse hasta cinco días adicionales (es decir, hasta 10 días en total)

REACCIONES SECUNDARIAS

Aún no disponibles. Comparado con placebo 1-10% de elevación de enzimas ALT/AST grado 3 (4-6%), ALT/AST grado 4 (2-3%), bilirrubina total grado 4 (1%). La duración óptima del tratamiento es desconocida; la seguridad y eficacia no se han evaluado en pacientes pediátricos.

¹ Infectóloga Pediatra, Maestra en Inmunología IPN; Socia Titular de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica.

² 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.

³ 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.

REMDESIVIR



DOSIS (PESO 40 KG O MÁS).
Requiere ventilación mecánica y/o ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea).
Dosis de carga del día uno: 200 mg IV infundidos durante 30-120 min.
Días 2-10 dosis de mantenimiento: 100 mg IV cada día.
No requiere ventilación mecánica y/o ECMO.
Dosis de carga del día uno: 200 mg IV infundidos durante 30-120 min.
Días 2-5 dosis de mantenimiento: 100 mg IV cada día
Si no se demuestra mejoría clínica, el tratamiento puede extenderse hasta cinco días adicionales (es decir, hasta 10 días en total).

• Modificaciones de dosis

INSUFICIENCIA RENAL:
TFGe \geq 30 ml/min: sin ajuste de dosis.
Pacientes pediátricos (edad > 28 días) con TFGe < 30 ml/min: no recomendado a menos que el beneficio potencial supere el riesgo.
Recién nacidos a término (edad \geq 7 días a \leq 28 días) con creatinina sérica > 1 mg/dL: No recomendado a menos que el beneficio potencial supere el riesgo.
DETERIORO HEPÁTICO:
No evaluado; desconocido si se requiere ajuste de dosis.
Use sólo si el beneficio potencial supera el riesgo.

DOSIFICACIÓN, CONSIDERACIONES

Remdesivir puede utilizarse en cualquier momento después del inicio de los síntomas en pacientes hospitalizados.

Se espera que el uso de la dosis para adultos en pacientes pediátricos mantenga las exposiciones tanto de remdesivir como del análogo de nucleósido GS-441524, generalmente



dentro del rango esperado de exposición en estado estacionario para adultos después de la administración del régimen de dosificación terapéutica en voluntarios sanos.

PRUEBAS DE LABORATORIO

- Mida la TFGe para todos los pacientes antes de la dosificación.
- Obtenga pruebas de laboratorio hepáticas en todos los pacientes antes de iniciar remdesivir y diariamente mientras lo recibe.

DROGA	BASE	PRUEBAS Y EXPERIENCIA CLÍNICA	DOSIS	COMENTARIOS
REM-DESIVIR ANTIVIRAL	<p>Antivirales de amplio espectro con actividad contra varios virus, incluidos los coronavirus. Evidencia <i>in vitro</i> de actividad contra SARS-CoV-2.</p> <p>Actividad <i>in vitro</i> contra SARS-CoV y MERS-CoV; Activa en modelos animales de SARS y MERS; prevenido MERS en macacos <i>Rhesus</i> cuando se administra antes de la infección y proporciona beneficios cuando se le da a un animal ya infectado ^{1,2,3,4,5,6,7,8}.</p> <p>Datos farmacocinéticos disponibles en evaluaciones para el ébola.</p>	<p>Varios estudios clínicos iniciados en Estados Unidos, China, y otros países. Ensayo abierto, aleatorizado de fase tres (NCT04292899) iniciado para evaluar la seguridad y la actividad antiviral de los regímenes de cinco y 10 días de remdesivir en conjunción con el estándar de atención en pacientes con COVID-19 grave.¹⁰ Ensayo abierto, aleatorizado de fase tres (NCT04292730) iniciado para evaluar la seguridad y la actividad antiviral de los regímenes de cinco o 10 días de remdesivir en conjunción con el estándar de atención en pacientes con COVID-19 moderado en comparación con la atención estándar sola¹¹. Ensayo de fase tres adaptado, aleatorizado, controlado con placebo (NCT04280705) patrocinado por NIAID iniciado para evaluar la seguridad y eficacia de remdesivir en pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmado en laboratorio.¹³ El fabricante está pasando de ser compasivo individual a usar solicitudes para un programa de acceso ampliado para emergencia al medicamento para pacientes gravemente enfermos con COVID-19 confirmado. Durante este tránsito, no se pueden aceptar nuevas solicitudes de uso compasivo individual, con la posible excepción de solicitudes para mujeres embarazadas y niños < 18 años de edad con infecciones y manifestaciones graves de la enfermedad.¹⁵ https://rdvcu.gilead.com/Accesso de uso compasivo (NCT04302766). Puede estar disponible para el personal del Departamento de Defensa a través del tratamiento del protocolo IND patrocinado por el Comando de Investigación y Desarrollo Médico del Ejército de Estados Unidos.¹² Datos del programa de uso compasivo del fabricante: los datos preliminares están disponibles para una cohorte de 53 adultos de sitios múltiples en los Estados Unidos, Italia, Japón y otros países que tienen pacientes hospitalizados con COVID-19 grave y recibieron tratamiento con remdesivir; 40 pts. recibieron el tratamiento completo de (200 mg IV el día uno, luego 100 mg IV en los días dos a 10), 10 pts. recibieron 5-9 días y 3 pts. recibieron menos de cinco días de tratamiento con la droga. Al inicio del estudio, 30 pts. (57%) recibían ventilación mecánica y cuatro (18%) recibían oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Más de una mediana de seguimiento de 18 días después de la primera dosis, 36 pts. (68%) mostraron mejoría clínica basada en el soporte de oxígeno y 8 pts. (15%) empeoraron. Se reportan siete muertes (13%), incluidas seis personas que recibieron ventilación invasiva. Efectos adversos (p. ej., aumento de las enzimas hepáticas, diarrea, erupción cutánea, insuficiencia renal, hipotensión) fueron reportadas en 32 pts. (60%); 12 pts. (23%) tenían efectos adversos graves (p. ej., síndrome de disfunción orgánica múltiple, shock séptico, lesión renal aguda, hipotensión); 4 pts. (8%), discontinuó</p>	<p>Tratamiento no conocido. Protocolo de prueba de fase tres (COVID-19 grave): 200 mg IV el día uno, luego 100 mg IV diariamente en los días dos a cinco (brazo 1) o 200 mg IV el día uno, luego 100 mg IV al día en los días 2-10 (brazo 2).¹⁰ Protocolo de prueba de fase tres (COVID-19 moderado): 200 mg IV el día uno, luego 100 mg IV en los días dos a cinco (brazo 1) o 200 mg IV el día 1, luego 100 mg IV al día en los días 2-10 (brazo 2).¹¹ Protocolo de estudio adaptativo del NIAID: 200 mg IV el día uno, luego 100 mg IV durante la hospitalización hasta 10 días total.¹³ Protocolo de acceso de uso compasivo: 200 mg IV el día uno, luego 100 mg IV en los días 2-10.¹⁶</p>	<p>No disponible comercialmente. Es el antiviral más prometedor actualmente en investigación para COVID-19. La seguridad y la eficacia no están establecidas; se necesitan datos adicionales.</p>



	<p>el medicamento debido a efectos adversos.¹⁶ Una pequeña cohorte de pacientes ofrece información limitada sobre la eficacia y seguridad de remdesivir para el tratamiento de COVID-19. No hubo grupo de control y, aunque la terapia de apoyo podría proporcionarse a discreción del clínico, no está claro si los pacientes en cualquiera de los diversos estudios también recibieron otros agentes terapéuticos para el tratamiento de COVID-19. No se presentaron datos sobre los efectos de remdesivir sobre la carga viral.</p>		
--	---	--	--

METRONIDAZOL

REFERENCIAS

1. Wang M, Cao R, Zhang L *et al*. Remdesivir and chloroquine efectvely inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020; 30:269-271. (PubMed 32020029) (DOI 10.1038/s41422-020-0282-0)
2. Agostni ML, Andres EL, Sims AC *et al*. Coronavirus Susceptibility to the Antviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*. 2018; 9. (PubMed 29511076) (DOI 10.1128/mBio.00221-18)
3. Brown AJ, Won JJ, Graham RL *et al*. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res*. 2019; 169:104541. (PubMed 31233808) (DOI 10.1016/j.antiviral.2019.104541)
4. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL *et al*. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*. 2017; 9. (PubMed 28659436) (DOI 10.1126/scitranslmed.aal3653)
5. de Wit E, Feldmann F, Cronin J *et al*. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; (PubMed 32054787) (DOI 10.1073/pnas.1922083117)
6. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY *et al*. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem*. 2020; (PubMed 32094225) (DOI 10.1074/jbc.AC120.013056)
7. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR *et al*. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020; 11:222. (PubMed 31924756) (DOI 10.1038/s41467-019-13940-6)
8. Ko WC, Rolain JM, Lee NY *et al*. Arguments in favor of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; :105933. Editorial. (PubMed 32147516) (DOI 10.1016/j.ijantmicag.2020.105933)
9. Martnez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; (PubMed 32152082) (DOI 10.1128/AAC.00399-20)
10. Study to evaluate the safety and antiviral activity of remdesivir (GS-5734) in participants with severe coronavirus disease (COVID-19). NCT04292899. (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899>)
11. Study to evaluate the safety and antiviral activity of remdesivir (GS-5734) in participants with moderate coronavirus disease (COVID-19) compared to standard of care treatment. NCT04292730. (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292730>)
12. Expanded access remdesivir (RDV; GS-5734). (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04302766>)
13. Adaptive COVID-19 treatment trial (ACTT). NCT04280705. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>)
14. Lai CC, Liu YH, Wang CY *et al*. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020; (PubMed 32173241) (DOI 10.1016/j.jmii.2020.02.012)
15. Gilead Sciences. Company statement on access to remdesivir outside of clinical trials. Accessed 2020 Mar 23. (<https://www.gilead.com/news-and-press/company-statements/gilead-sciencesstatement-on-access-to-remdesivir-outside-of-clinical-trials>)
16. Grein J, Ohmagari N, Shin D, *et al*. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. Epub. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016.
17. REMDESIVIR. Laboratorios Gilead
18. Medscape medical news 9 mayo 2020.



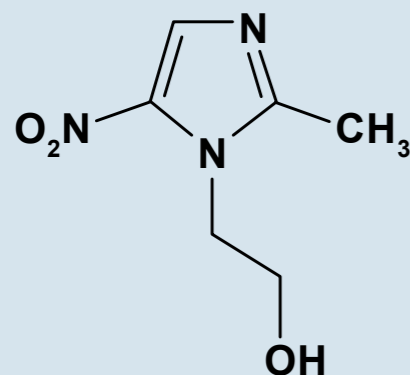


Metronidazol

Dr. César Virgen Ortega¹
Acad. Nora E. Martínez Aguilar²

INTRODUCCIÓN

La pandemia ocasionada por SARS-CoV-2 ha detonado el uso de medicamentos en forma emergente, con combinaciones múltiples de fármacos por la forma tan variable y aparatosa en que se ha manifestado la enfermedad COVID-19. En este sentido, recientemente se ha propuesto dentro de las mezclas a utilizar el metronidazol. Éste es un fármaco bactericida derivado sintético del nitroimidazol, ampliamente usado en el tratamiento de muchas infecciones anaerobias, ciertas infecciones por protozoos, parásitos y tiene un efecto radiosensibilizador en las células tumorales hipóxicas. Algunos estudios muestran su efecto en la disminución de citocinas inflamatorias, lo que sugiere la sugerencia para ser empleado en COVID-19.



FÓRMULA QUÍMICA

Originalmente, el metronidazol se sintetizó a fines de 1950, en Francia, por Cosar y Julou. El metronidazol, con fórmula química 1-(2-hidroxiethyl)-2-metil-5-nitro-1H-imidazol y fórmula molecular

$C_6H_9N_3O_3$, es un polvo cristalino blanco a amarillo pálido con inodoro, sabor amargo y salino, pH (solución acuosa saturada) aproximadamente 6.5.¹

MECANISMO DE ACCIÓN

El metronidazol no ionizado es absorbido fácilmente por organismos anaerobios obligados y posteriormente es reducido por proteínas de transporte de electrones de bajo potencial redox a un producto intermedio activo. Es un profármaco selectivo para las bacterias anaerobias debido a su capacidad de reducir intracelularmente el grupo nitro de metronidazol para dar intermedios que pueden unirse covalentemente al ADN, alterando su estructura helicoidal, induciendo roturas de la cadena de ADN e inhibiendo la síntesis de ácido nucleico bacteriano, lo que finalmente resulta en la muerte celular bacteriana. Tiene el papel de fármaco antitricomonal, profármaco, fármaco antibacteriano, antimicrobiano, antiparasitario, xenobiótico, contaminante ambiental, citotóxico, mutagénico y radiosensibilizante.²

Como profármaco, el metronidazol es convertido en los organismos anaeróbicos por las enzimas redox piruvato-ferredoxina oxidoreductasa. El grupo nitro del metronidazol es reducido químicamente por la ferredoxina -o por un mecanismo análogo- y los productos de la reacción son los responsables de desestabilizar la estructura helicoidal del ADN, inhibiendo así la síntesis de ácidos nucleicos.³

El metronidazol ingresa a las células por difusión pasiva. Esto ocurre en bacterias aerobias, anaerobias y en células de mamíferos. Su activación se produce mediante un proceso de reducción. El grupo nitro se reduce en los organismos anaerobios a través de la donación de electrones por proteínas de transporte de electrones similares a la ferredoxina. Se forman radicales libres tóxicos de nitro, nitroso y derivados de hidroxilamina. El metabolismo adicional conduce a la fragmentación de la molécula en productos finales inactivos.³

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS

a) Absorción

Se puede administrar por vía oral en tabletas, en suspensión oral o por vía intravenosa, tópica, vaginal y rectal. Las dosis orales del fármaco (250 o 500 mg por lo general) son rápidamente absorbidas a la casi totalidad del organismo. Los niveles en suero pueden llegar a detectarse después de una hora de la ingestión de una dosis de 500 mg alcanzando una concentración plasmática máxima de ocho a 13 mg/L en el tiempo máximo de 0.25 a 4.0 horas, biodisponibilidad de +/- 90% por vía oral.^{2,4}

b) Distribución

Tanto la administración oral como intravenosa del metronidazol son ampliamente distribuidas en los tejidos y fluidos del organismo, debido en gran parte a que su unión a proteínas séricas o plasmáticas es relativamente baja (< 20%). Penetra en el líquido cefalorraquídeo alcanzando así el sistema nervioso central, se han reportado bajas concentraciones en tejido placentario y leche materna.⁴

c) Metabolismo

La principal vía de biotransformación del metronidazol es el metabolismo oxidativo a nivel hepático. Involucrando reacciones tanto las de fase uno (oxidaciones e hidroxilaciones del citocromo P450) y como las de fase dos (conjugaciones) que finalmente dan origen a las formas metabólicas hidroxilada, acetilada, así como a metabolitos conjugados con glucurónidos, respectivamente.^{2,4}

d) Excreción

Es excretado por vía renal en forma de metabolitos generalmente. Valor medio de eliminación de seis a 12 horas, 77% es eliminado en orina en cinco días y el resto por heces. 5% es excretado como bióxido de carbono (CO) como resultado del metabolismo reductivo de la flora intestinal. Puede encontrarse en bilis, saliva, leche materna, fluidos vaginal y seminal.⁴

e) Farmacodinamia

Su efectividad depende de la concentración y actúa rápidamente sobre anaerobios. Se ha sugerido la administración de dosis más altas a mayores intervalos en lugar de dosis pequeñas más frecuentemente.⁴

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El metronidazol es un inhibidor del CYP2C9 por lo que puede bloquear el metabolismo de los sustratos de esta isoenzima como son la tolbutamida, la S-warfarina, la fenitoína, el ibuprofen y el flurbiprofen. En algunos casos se ha reportado efecto antabus al ingerirse con alcohol.⁴

REACCIONES ADVERSAS

Las más comunes son cefalea, náusea, sequedad de la boca y sabor metálico; ocasionalmente se presenta vómito, diarrea y dolor abdominal, rara vez pancreatitis. También se han reportado algunos efectos neurotóxicos como mareo, vértigo, encefalopatía, convulsiones, incoordinación y ataxia. Las dosis deben ajustarse en pacientes con enfermedad obstructiva del hígado o disfunción hepática, cirrosis alcohólica o disfunción renal severa.⁴

Puede tener efectos teratogénicos debido a que puede atravesar la barrera placentaria y no se recomienda su administración durante el primer trimestre del embarazo, aunque no han sido demostrados estos efectos en humanos. El metronidazol es un mutágeno en sistemas bacterianos, produciendo sustitución de pares de bases; sin embargo, su efecto mutagénico y actividad clastogénica en humanos no ha sido demostrada.⁴

USO EN COVID-19

Diversos artículos han reportado incrementos en la IL-6, IL-8 y otras citocinas, dentro de la tormenta de citocinas producida en los casos graves de COVID-19. Se informó de estudios en los que se ha demostrado la efectividad de metronidazol en la disminución de IL-6, IL-8 y otras citocinas inflamatorias en procesos infecciosos como se reporta en el estudio de Yudin y cols en 2003, en que se administró una semana de metronidazol oral y cinco días de metronidazol intravaginal observando la disminución de los niveles de interleucina-1beta, -6 y -8 cervical entre las mujeres que establecieron una flora normal después del tratamiento de vaginitis.⁵ Otro estudio con metronidazol en el tratamiento de colitis mostró la reducción de IL-12, IL-6, IL-1beta e interferón-gamma, con un efecto inhibitorio sobre la señalización de NF-kappaB.⁶ También se redujo la expresión de ARNm de TNF- α e IL-1 β en sepsis abdominal con el uso de metronidazol.⁷

La respuesta inmune a los agentes infecciosos, incluidos los virus, está orquestada y regulada por células mieloides como las células dendríticas y macrófagos con funciones especializadas que producen inflamación por liberación de interleucina IL-6,

¹ Médico Pediatra, Miembro de la Unidad en Investigación en Pediatría Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

² 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.



IL-8 entre otras citocinas. Se ha propuesto que las respuestas desreguladas pueden conducir a los síndromes de COVID-19 como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), el síndrome de liberación de citocinas (SRC) y la linfopenia.⁸

El antagonismo de la inmunidad innata mediado por coronavirus comienza evitando el reconocimiento por completo o antagonizando la acción de los receptores de reconocimiento de patógenos (PRRs), vía citosol RIG-I like receptors (RLRs) o bien vía extracelular y endosómica por diferentes Toll-like receptors (TLRs). De esta forma, SARS-CoV-2 puede ser detectado por TLR3 en el endosoma y RIG-I, MDA5 y PKR en el citosol o por TLR7 o TLR8. Tras la activación de PRR las cascadas de señalización desencadenan la secreción de citocinas. Entre estas, los interferones tipo I / III (IFN) se consideran los más importantes para la defensa antiviral, pero otras citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-1 (IL-1), IL-6 e IL-18 también son liberadas en la infección por SARS-CoV-2. El receptor para la proteína de la nucleocápsida de SARS-CoV-2, ACE2, se expresa en ganglios linfáticos y macrófagos CD169, los cuales producen IL-6.

Se han informado niveles sistémicos significativamente elevados de esta citocina inflamatoria IL-6 en varias cohortes de pacientes con COVID-19 y se ha demostrado que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. Se propuso que las proteínas no estructurales NSP9 y NSP10 del SARS-CoV-2 podrían inducir la producción de IL-6 e IL-8, potencialmente por inhibición de NKRF, un represor endógeno de NF- κ B. Colectivamente, estos procesos proinflamatorios probablemente contribuyen a la "tormenta de citocinas".⁹⁻¹²

Las células T desempeñan un papel fundamental en las infecciones virales: las células T CD4 proporcionan ayuda a las células B para la producción de anticuerpos y orquestan la respuesta de otras células inmunes, mientras que las células T CD8 matan las células infectadas para reducir la carga viral.

Sin embargo, las respuestas de células T desreguladas pueden resultar en inmunopatología. Informes actuales enfatizan la aparición de linfopenia con un número drásticamente reducido de células T CD4 y CD8 en el caso de COVID-19 moderado y grave. La linfopenia parece correlacionarse con la IL-6, IL-10 y TNF- α en suero. Las células T en COVID-19 grave parecen estar más activadas y pueden exhibir una tendencia al agotamiento, según la expresión continua de marcadores inhibitorios como PD-1 y TIM-3, así como una polifuncionalidad y citotoxicidad reducidas en general.^{10,13}

Un estudio retrospectivo en Wuhan identificó varios factores de riesgo para muerte en la enfermedad grave de COVID-19 entre los que se mencionan: la edad -principalmente adultos mayores-,

dímero D elevado, niveles elevados de IL-6, de troponina I cardíaca de alta sensibilidad, de lactato deshidrogenasa y linfopenia fueron los datos más comúnmente vistos.¹⁴

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta los comentarios anteriores, de estudios *in vivo* e *in vitro* se sugiere que el metronidazol, debido a su comportamiento inmunofarmacológico puede actuar a diferentes niveles, por lo que se aconseja su uso como candidato en el tratamiento de la terapia combinada de COVID-19. Por sus características clastogénicas actúa como un agente mutagénico que da lugar a o induce a la interrupción o rotura de cromosomas, lo que lleva a que secciones de cromosomas sean eliminadas, añadidas, o reorganizadas y explicar en parte sus efectos biológicos, ayudando a eliminar células infectadas.

También presenta efecto inmunomodulador, linfoproliferativo e inmunopotenciador, con incremento en el número de linfocitos circulantes. Se ha mencionado también la inhibición de la generación de radicales libres y disminución de las especies reactivas de oxígeno por los neutrófilos en el proceso inflamatorio.^{15,16,17}

Por otra parte, el daño producido a nivel endotelial y en diferentes órganos, aparatos y sistemas favorece una disbiosis con la consecuente infección grave y sepsis, que también puede ser contrarrestada con metronidazol por su efecto ya probado para el tratamiento de infecciones por anaerobios y otros microorganismos.

En el cuadro traducido y adaptado de Gharebaghi R sobre los efectos del metronidazol en algunas de las manifestaciones inmunopatológicas de COVID-19, se puede observar la acción que produce este fármaco. (Cuadro 1).^{16,17}

Será necesario realizar estudios clínicos controlados con metronidazol para confirmar y determinar realmente su eficacia como coadyuvante en el tratamiento de la infección por COVID-19.



Efectos del metronidazol en las manifestaciones inmunopatológicas de COVID-19.	
Manifestación de COVID-19	Efecto del metronidazol
↑ IL8	↓ IL 8
↑IL6	↓ IL6
↑IL1b	↓IL1b
↑ TNF α	↓ TNF α
↑ CRP	↓ CRP
↑ IL12	↓IL12
↑ IFN γ	↓IFN γ
↑ Neutrófilos	↓ Neutrófilos
↓ Linfocitos	↑ Linfocitos, propiedades linfoproliferativas

REFERENCIAS

- Osol A, Hoover EJ. *et al.* (eds.) Remington's Pharmaceutical Sciences. 15ª ed. Easton, Pensilvania: Mack Publishing Co., 1975, p.1161
- Scully EB. Metronidazole Medical Clinics of North America 1988. 72: 110-3
- Chrystal EJ, Koch RL, McLafferty MA, Goldman P. Relationship between metronidazole metabolism and bactericidal activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1980; 18(4): 566-73. doi: 10.1128/aac.18.4.566.PMID: 6255861
- Bendesky A, Menéndez D. Metronidazol: una visión integral Monografía Facultad de Medicina, UNAM. Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. *Rev Fac Med* 2001; 44(6): 23-8
- Yudin MH, Landers DV, Meyn L, Hillier SL. Clinical and cervical cytokine response to treatment with oral or vaginal metronidazole for bacterial vaginosis during pregnancy: a randomized trial. *Obstetrics & Gynecology.* 2003; 102(3):527-34.
- Fitzpatrick LR, Small J, Hoerr RA, Bostwick EF, Maines L, Koltun WA. In vitro and in vivo effects of the probiotic *Escherichia coli* strain M-17: immunomodulation and attenuation of murine colitis. *British Journal of Nutrition.* 2008; 100(3): 530-41.
- Mercer JM, Hadjiminis D, Heinzelmann M, Peyton J, Cook M, Cheadle W. Continuous antibiotic treatment for experimental abdominal sepsis: effects on organ inflammatory cytokine expression and neutrophil sequestration. *British Journal of Surgery.* 1998; 85(3): 385-9.
- Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M. *Et al.* The Sinai Immunology Review Project, *Immunology of COVID-19: current state of the science, Immunity* (2020) doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>.
- Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H. *Et al.* (2020b). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease J. *Clin. Invest.* 2019
- Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y. *et al.* (2020f). Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *medRxiv.*
- Li J, Guo M, Tian X, Liu C, Wang X, Yang X. *et al.* (2020a). Virus-host interactome and proteomic survey of PMBCs from COVID-19 patients reveal potential virulence factors influencing SARS-CoV-2 pathogenesis. *bioRxiv.*
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. and Hih Across Speciality Collaboration, U. K. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395: 1033-4.
- Zeng Q, Li YZ, Huang G, Wu W, Dong SY, Xu Y. (2020). Mortality of COVID-19 is Associated with Cellular Immune Function Compared to Immune Function in Chinese Han Population. *MEDRxiv* 2020.03.08.20031229.
- Fhe Z, Tin Y. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID 19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020; 395 (28): *Lancet.* 2020; 28(395): 1054-62
- Rosefort C, Fauth E, Zankl H. Micronuclei induced by aneugens and clastogens in mononucleate and binucleate cells using cytokinesis block assay. *Mutagenesis* 2004; 19: 277-84.
- Gharebaghi R, Heidary F, Moradi M, Parvizi M. Metronidazole; a Potential Novel Addition to the COVID-19 Treatment Regimen. *Arch Acad Emerg Med.* 2020; 8(1): 30-40. eCollection 2020.PMID: 32259129
- Shakir L, Javeed A, Ashraf M, Riaz A. Metronidazole and the immune system. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2011; 66(6): 393-8.

LOPINAVIR/RITONAVIR

Lopinavir/Ritonavir

Dr. César Virgen Ortega¹
Acad. Nora Ernestina Martínez Aguilar²

INTRODUCCIÓN

Para el 16 de mayo de 2020, la Organización Mundial de la Salud reportó 4,434,653 casos confirmados de COVID-19, incluidos 302,169 fallecimientos a nivel mundial. En México, 42,595 casos confirmados de COVID-19, con 4,477 muertes.¹ Cuando se trata de un familiar, un amigo cercano, un joven o un niño es difícil hablar de sólo un dato estadístico, implica más que un número.

En una pandemia es difícil realizar estudios doble ciego controlados para evaluar las respuestas terapéuticas, se trata de una emergencia y se emplea lo que esté disponible en esos momentos y se considere que pueda limitar el daño.

Así, para esta enfermedad de COVID-19, causada por el virus SARS-CoV2, se han implementado múltiples terapias combinadas que se han modificado de acuerdo con su recorrido por los diferentes países y a los cuadros clínicos que se van presentando. Las terapias son diversas e incluyen antivirales conocidos y otros fármacos. Dentro de estas terapias con antivirales se ha utilizado lopinavir/ritonavir (LPV/r) por su gran efectividad para controlar el virus del VIH tipo 1, que es un retrovirus ARN.²

La combinación antirretroviral (ART) LPV/r, fue recomendada por la *World Health Organization* (WHO) como agente de primera línea para el tratamiento de la infección por VIH en edad pediátrica², se introdujo en el tratamiento de adolescentes y adultos en las guías internacionales desde 2005.³

LPV/r también está aprobado por la Administración Federal de Alimentos y Medicamentos (FDA) para su uso en niños, incluidos los recién nacidos que han alcanzado una edad postmenstrual de 42 semanas y una edad postnatal de al menos 14 días.

Sin embargo, si no hay alternativas disponibles para bebés que no han alcanzado estos límites de edad, algunos miembros del panel en la terapia antirretroviral y el tratamiento médico de los niños que viven con el VIH recomiendan usar LPV/r en solución oral inmediatamente después del nacimiento en combinación con un control cuidadoso de la osmolaridad sérica, suero creatinina, enzimas de la función hepática, función cardíaca y electrolitos. LPV/r ha sido estudiado tanto en niños sin experiencia con antirretroviral como en pequeños con experiencia en antirretrovirales y ha demostrado tener un efecto duradero en la actividad virológica y toxicidad aceptable.⁴

FARMACOCINÉTICA

El lopinavir/ritonavir (LPV) es un inhibidor de la proteasa del tipo VIH-1, que es una enzima esencial para la producción y maduración de virus infectantes, de esta forma bloquea la infectividad del VIH de células susceptibles, pero no tiene efecto en células con ADN viral ya integrado. Suprime la carga viral en plasma y mejora el estado inmunológico en pacientes sin tratamiento y en la terapia de "rescate" de pacientes con infección por VIH-1. El rápido y extenso metabolismo oxidativo de primer paso de LPV en el hígado está mediado principalmente por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) -3A4 y CYP3A5, aunque también es un inductor de CYP3A4. Para lograr concentraciones de fármaco suficientes para suprimir la replicación del VIH se administra junto con dosis bajas de ritonavir.

El ritonavir (r) es un inhibidor potente de CYP3A4, de manera dependiente de la concentración en los microsomas hepáticos humanos. Esto permite potenciar el efecto antiviral al impedir la inactivación metabólica de LPV con producción de concentraciones de LPV muy superiores a las necesarias para suprimir el 50% de la replicación viral *in vitro* e *in vivo* en células CD4+ y monocitos/macrófagos (principales reservorios humanos de infección por VIH-1).

¹ Médico Pediatra, Miembro de la Unidad en Investigación en Pediatría Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

² Doctora en Investigación en Medicina INMEGEN, Maestra en Investigación Clínica C/INVESTAV/IPN Pediatría, Inmunología Clínica y Alergia ISSSTE, Investigadora Colaboradora INMEGEN, INSP; Académica Numeraria de la Academia Mexicana de Pediatría.



La resistencia al LPV aumenta de acuerdo con el número de mutaciones. La vida media de eliminación y el aclaramiento oral aparente de lopinavir promedian aproximadamente de cuatro a seis horas y de 6-7 l/h, respectivamente, con administración de LPV/r 400/100 mg dos veces al día. Menos de 3 y 20% de la dosis de LPV se excreta sin cambios en la orina y las heces, respectivamente. Datos limitados muestran una farmacocinética similar de lopinavir en niños como en adultos.⁵

Lopinavir/ritonavir es bien tolerado tanto en adultos como en niños infectados por VIH-1 sin tratamiento previo con antirretrovirales y con bajos índices de interrupción del método relacionado con el fármaco. El evento adverso más común en adultos es la diarrea, seguido de otros trastornos gastrointestinales, astenia, dolor de cabeza y erupción cutánea. La incidencia de eventos adversos de moderados a graves en niños es baja, siendo la erupción cutánea la más común.⁵

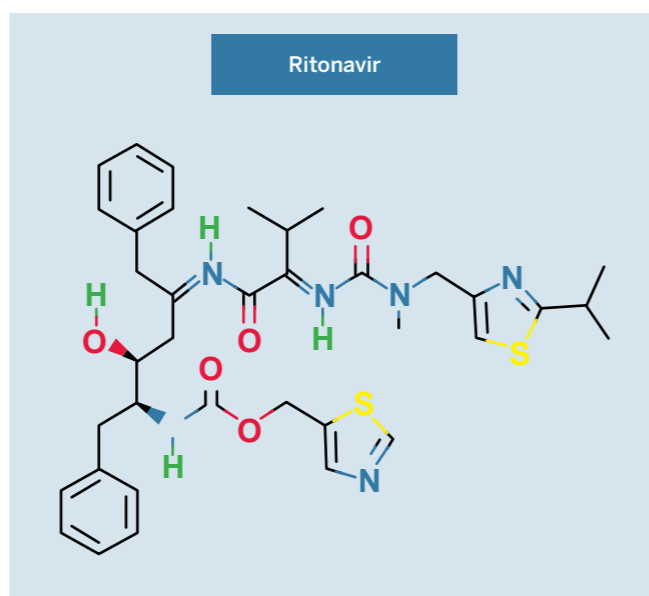
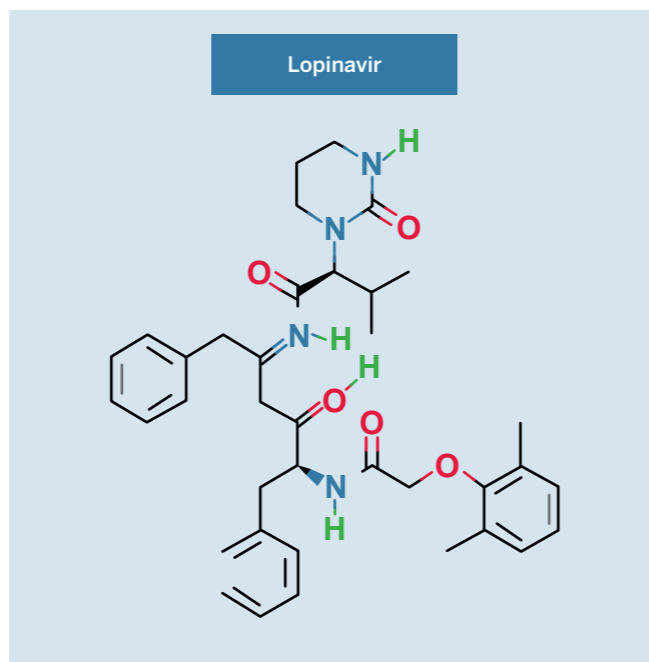
El patrón de mutaciones primarias asociadas con resistencia a la coformulación de LPV/r no se ha determinado en pacientes no tratados con ART con infección por VIH y no hubo evidencia de resistencia clínica a LPV en adultos sin tratamiento previo con ART que recibieron 400 mg de LPV/r, 100 mg por hasta siete años en tres estudios clínicos. La incidencia de resistencia cruzada a otros IP debido al tratamiento con LPV/r parece ser baja.⁴

La concentración plasmática de LPV en estado estacionario al final del periodo de administración de la dosis permaneció al menos 51 veces por encima de la concentración efectiva 50%, ajustada a la unión de la proteína-LPV, después de la administración de 800 mg/200 mg de LPV/r una vez al día y 400 mg/100 mg dos veces al día en pacientes sin tratamiento previo con ART y 400 mg/100 mg dos veces al día en pacientes con infección por VIH con experiencia en ART.⁴

Las cápsulas, el líquido y la tableta de las formulaciones de LPV/r son bioequivalentes a una dosis de LPV/r 400 mg/100 mg. La administración concomitante de alimentos con la coformulación de tabletas no produce un efecto clínicamente significativo sobre la biodisponibilidad de LPV. La coformulación de la tableta puede administrarse con o sin alimentos. La inducción o inhibición de las isoenzimas del CYP produce una variedad de interacciones entre LPV/r y otras drogas.⁴

INDICACIÓN TERAPÉUTICA

Infección por VIH en combinación con otros antirretrovirales. Nunca usar sólo LPV sin ritonavir.



VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS A DIFERENTES EDADES

Dosis neonatal (edad < 14 días):

- No hay datos sobre la dosis adecuada de LPV/r para neonatos y no hay datos sobre la seguridad de usar esta combinación de drogas en este grupo de edad. No se deberá administrar LPV/r a neonatos antes una edad postmenstrual de 42 semanas y una edad postnatal de al menos 14 días debido al riesgo de toxicidad.

Neonatos con edad de 42 semanas: Demostrado y con más de 14 días de edad. No se recomienda la dosificación una vez al día.

- LPV/r 300 mg/75 mg por m² de superficie corporal por metro cuadrado por dosis dos veces al día. Esto se aproxima LPV/r 16 mg/4 mg (ambos por kg de peso corporal) dos veces al día.

Nota: uso de esta dosis en bebés < 12 meses de edad se asocia con menor niveles mínimos de lopinavir que los encontrados en adultos la dosis de LPV debe ajustarse para crecimiento a intervalos frecuente.⁴

Dosis para niños y adolescentes (edad > 12 meses a 18 años):

- No se recomienda la dosificación una vez al día.
- LPV/r 300 mg/75 mg por m² de superficie corporal por dosis, dar dos veces al día (dosis máxima).

LPV/r 400 mg/100 mg dos veces al día, excepto para pacientes con peso < 15 kg, esto se aproxima a LPV/r 13 mg/3.25 mg (ambos por kg de peso corporal) dos veces al día. En pacientes que pesen ≥ 15 kg a 45 kg, esta dosis es la adecuada⁵

Adulto: la dosis recomendada es de 800 mg/200 mg. Vía oral cada 24 horas.

REACCIONES SECUNDARIAS

- Intolerancia gastrointestinal (GI), náuseas, vómitos, diarrea, alteración del gusto.
- Hiperlipidemia, especialmente hipertrigliceridemia.
- Transaminasas elevadas.
- Hiperglucemia.
- Prolongación del intervalo PR.
- Prolongación del intervalo QT y torsades de pointes.
- Riesgo de toxicidad, incluidos los que ponen en peligro la vida. La cardiotoxicidad aumenta en prematuros y lactantes.⁴

• Reacciones secundarias raras

Diabetes mellitus, diabetes mellitus de nueva aparición, cetoacidosis, exacerbación de diabetes preexistentes anemia hemolítica, hemorragia espontánea y/o aumentada en pacientes hemofílicos, pancreatitis, elevación en las transaminasas séricas, hepatitis (que ha sido potencialmente mortal en casos raros).

Poblaciones especiales: En neonatos se ha informado un mayor riesgo de toxicidad en los bebés prematuros, incluidos casos de insuficiencia suprarrenal sintomática transitoria,⁵ bradiarritmias potencialmente mortales y disfunción cardíaca (incluyendo bloqueo auriculoventricular completo, bradicardia y miocardiopatía),^{6,7,8} acidosis láctica, insuficiencia renal aguda, depresión del sistema nervioso central y depresión respiratoria. Estas tox-

idades pueden ser del medicamento en sí y/o de los ingredientes inactivos en la solución oral, incluyendo propilenglicol 15.3% y etanol 42.4%. También se han informado niveles de 17-hidroxiprogesterona en recién nacidos a término tratados al nacer⁴

Estudio prospectivo de fase 4 en recién nacidos que recibieron antirretrovirales (ARV) y medicamentos antituberculosos en atención clínica. En 25 recién nacidos con VIH que recibieron solución de LPV/r en una dosis de 300 mg/75mg por m² dos veces al día, LPV/r fue bien tolerado y no se asoció con ningún tratamiento relacionado a eventos adversos, incluso en 13 recién nacidos que iniciaron la terapia antes de las 42 semanas de edad postmenstrual a una media edad postnatal de 37 días (con un rango de 13 días a 61 días).⁴

En recientes estudios del uso del Litonavir/Ritonavir y Hidoxi-cloroquina, para el manejo del COVID-19, es una de las asociaciones principalmente contraindicadas o no recomendadas.⁶

INSTRUCCIONES ESPECIALES

- Las tabletas LPV/r se pueden administrar sin relación con la comida; la administración durante o después de las comidas pueden mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- Las tabletas de LPV/r deben tragarse enteras. No se triturar ni dividir las tabletas.
- Se debe administrar solución oral de LPV/r con comida, porque una comida rica en grasas aumenta absorción.
- La mala palatabilidad de la solución oral de LPV/r es difícil de enmascarar con saborizantes o alimentos.
- La solución oral de LPV/r puede mantenerse en la habitación temperatura (hasta 77 °F o 25 °C) si se usa dentro de dos meses. Si se mantiene refrigerado (36 °F a 46 °F o 2 °C a 8 °C), solución oral de LPV/r permanece estable hasta la fecha de vencimiento impreso en la etiqueta.
- No se recomienda una dosis diaria debido a la considerable variabilidad en plasma LPV aproximado/r 11 mg/2.75 mg (ambos por kg de peso corporal) dos veces al día. Esta dosis es utilizada habitualmente por muchos médicos y es la preferida para el tratamiento experimental en pacientes que podrían albergar virus con disminución a la susceptibilidad al LPV.

LPV/r 230 mg/57.5 mg por m² de superficie corporal por dosis dos veces al día se puede utilizar en pacientes no tratados con antirretrovirales (ARV) de edad > 1 año. Para pacientes que pesen < 15 kg, esta dosis LPV/r aproximado 12 mg/3 mg por kg de peso dosis dos veces al día. Para pacientes que pesan ≥ 15 kg a 40 kg, esta dosis se aproxima LPV/r 10 mg/2.5 mg por kg de



peso corporal administrado dos veces al día. Esta dosis más baja no debe ser utilizada en pacientes en tratamiento que podría albergar virus con resistencia de la susceptibilidad al LPV.⁴

ABSORCIÓN

No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de litonavir/ritonavir formulado en combinación con el ritonavir. La administración de una sola dosis de 400 mg/100 mg con una comida de contenido graso se asoció con un aumento medio de 48 y 23% en el área bajo de concentración tiempo y la concentración máxima de litonavir/ritonavir, respectivamente, en relación con la administración en ayunas, por lo que se recomienda que este medicamento se tome con alimentos para aumentar la biodisponibilidad y minimizar la variabilidad farmacocinética.⁷

METABOLISMO Y ELIMINACIÓN

- Sustrato e inhibidor del citocromo P450 3A4. Dosificación de LPV/r en pacientes con insuficiencia hepática:
- LPV/r es metabolizado principalmente por el hígado. Tengan precaución al administrar LPV a pacientes con insuficiencia hepática. Actualmente hay información disponible para niños y adultos con insuficiencia hepática para una correcta dosificación.
- En la coformulación de LPV/r, el r actúa como un potenciador farmacocinético, no como un agente ART, lo hace inhibiendo el metabolismo de LPV y el aumento de las concentraciones plasmáticas de LPV.

PRESENTACIONES

Solución de 80 mg de LPV + 20 mg de RTV/ml.

Tabletas recubiertas de 200 mg. De LPV y 50 mg de RTV

Tabletas recubiertas de 100 mg de LVP y 25 mg de RTV

Nota: En quienes reciben concomitantemente EFV, NVP, fosamprenavir o nevirapin nunca usar una vez al día (ni en los adultos).⁷

USO EN SARS-COV-2

Durante la epidemia de SARS-CoV-1, antes de la identificación del agente causal, los cambios histopatológicos de las muestras de biopsias de pulmón a cielo abierto sugirieron la posibilidad de

un daño inmunopatológico. Se administraron inicialmente ribavirina como agente antiviral de amplio espectro y dosis inmunosupresoras de esteroides, utilizadas como tratamiento empírico. Posteriormente se descubrió que el SARS estaba asociado a un coronavirus, los estudios realizados sugirieron que el virus podía inhibirse transitoriamente con ribavirina en dosis muy altas, a niveles muy difíciles de lograr clínicamente. Por lo que se buscó un régimen alternativo.⁸

La proteinasa principal CoVs, que es inhibida por LPV, no obstante se ha demostrado que LPV/r es efectivo contra CoV en estudios animales y en estudios no aleatorizados de humanos infectados con SARS-CoV. La única recomendación de tratamiento para niños, publicada por la Facultad de Medicina de la Universidad de Zhejiang, sugiere el uso de interferón alfa-2b nebulizado y LPV/r oral e intravenoso junto con corticosteroides para complicaciones (SDRA, encefalitis, síndrome hemofagocítico o *shock* séptico). Existe evidencia de estudios en adultos que LPV/r, durante fases iniciales de la infección, se asocia con mejores resultados clínicos (disminución de la intubación, SDRA y tasas de mortalidad); sin embargo, una revisión sistemática encontró resultados no concluyentes para el uso de LPV/r debido a un posible sesgo de selección en muchos de los estudios.⁹

Hubo algunos informes sobre LPV/r para el tratamiento de COVID-19. LPV/r se inició en un paciente con COVID-19 en el hospital el día ocho (día 10 de la enfermedad). Se administraron dos tabletas (LPV 200 mg/r 50 mg) por vía oral. Curiosamente, desde el día siguiente de la administración de LPV/r, la carga viral de -coronavirus comenzó a disminuir y desde entonces no se observaron títulos de coronavirus detectables, con mejoría de los síntomas clínicos. Por lo tanto, se puede recomendar LPV/r a grupos con riesgo relativamente alto de neumonía por COVID-19 (pacientes de edad avanzada o con enfermedades subyacentes) desde la etapa inicial. Pero necesitamos más evidencia para probar la eficacia clínica de LPV/r con base en ensayos clínicos bien controlados.¹⁰

En un estudio de Chu y colaboradores se sugirió que hay una fase inicial de replicación viral, que alcanza su punto máximo alrededor del décimo día. Las estrategias fueron encontrar un agente antiviral efectivo que disminuyera la carga viral máxima, el grado asociado de daño inmunopatológico y con ello disminuyera la necesidad de inmunosupresores que a menudo se asociaron a infecciones nosocomiales, especialmente con ventilación mecánica.⁸

El lopinavir/ritonavir tiene un pico del suero (9.6 mg/ml) y en el valle (5.5 mg/ml) las concentraciones de LPV pueden alcanzar una concentración inhibitoria contra el virus SARS-CoV-1. Sin

embargo, la concentración de LPV/r, en forma oral puede alcanzar altas concentraciones fecales, 20% de la droga se encuentra en heces. Estas concentraciones en suero son las que motivaron a utilizar en SARS-CoV-1.⁸

En una investigación mencionada, los mismos autores sugirieron realizar un estudio controlado aleatorizado con placebo que estaría justificado para probar el beneficio de LPV /r y ribavirina contra la combinación de LPV/r y placebo para determinar la utilidad de la mezcla sola en SAR-CoV-1, ya que sus resultados no son concluyentes.⁸

CONCLUSIONES

Hasta que los resultados de los ensayos clínicos en curso estén disponibles, no hay evidencia definitiva sobre la cual basar el tratamiento de pacientes infectados con SARS-CoV-2. En diferentes artículos se hace evidente que el tratamiento con LPV/r no aceleró significativamente la mejora clínica, no redujo la mortalidad ni disminuyó la detectabilidad del ARN viral de las muestras en pacientes con COVID-19 grave.^{9,11,12,13,14} Así como diferentes guías^{15,16,17} no hallaron beneficio del uso de L/R en manejo de pacientes con COVID 19.

Recientemente en la revista *Lancet* del 8 de mayo de 2020, Ivan Fan-Ngai Hang y colaboradores, utilizaron un esquema de triple medicamento para evaluar la eficacia y la seguridad de interferón beta-1b combinado con litonavir/ritonavir y ribavirina para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Este fue un ensayo multicéntrico; prospectivo, abierto, aleatorizado, de fase dos en adultos con COVID-19 que fueron ingresados en seis hospitales en Hong Kong. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a una combinación de 14 días de lopinavir 400 mg y ritonavir 100 mg cada 12 horas; ribavirina 400 mg cada 12 horas y tres dosis de ocho millones de unidades internacionales de interferón beta-1b en días alternos (llamado grupo de combinación) o hasta 14 días de lopinavir 400 mg y ritonavir 100 mg cada 12 horas (llamado grupo de control). El punto final primario fue el tiempo para obtener un hisopo nasofaríngeo negativo para el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 mediante RT-PCR y se realizó en toda la población con intención de recibir tratamiento. Se reclutaron 127 pacientes entre el 20 de febrero y el 20 de marzo de 2020; 86 fueron asignados aleatoriamente al grupo de combinación y 41 se asignaron al grupo control.

La media del número de días desde el inicio de los síntomas, hasta el comienzo del tratamiento en el estudio fue de cinco días (IQR- 3). El grupo de combinación tuvo un tiempo medio significativamente más corto desde el inicio de tratamiento del estudio con resultado de hisopo nasofaríngeo de negativo (siete



días [RIC 5-11] que el grupo de control (12 días [8-15] cociente de riesgos 4.37 [IC95% 1-86-10-24], p= 0.0010). Los eventos adversos incluyeron náuseas y diarrea autolimitados sin diferencia entre los dos grupos. Un paciente del grupo control interrumpió lopinavir/ritonavir, debido a hepatitis bioquímica.

La terapia antiviral triple temprana para los autores fue segura y superior a lopinavir/ritonavir, el alivio de los síntomas y acortó la duración de la eliminación del virus en pacientes con COVID-19.

Ningún paciente falleció durante el periodo del estudio, pero sólo demostró utilidad el triple esquema en COVID-19, leve a moderado. Y justifican que en un futuro se deben realizar estudios con doble terapia antiviral con interferón beta-1b como columna vertebral para el manejo de COVID-19. Por lo que concluimos que el lopinavir/ritonavir en este estudio no fue de utilidad utilizándolo sólo para el manejo de COVID-19 y que se deberán usar mezclas para obtener mejores resultados, pero en este documento los buenos resultados fueron en pacientes leves a moderados y no se empleó en pacientes graves.

CONCLUSIÓN

Documentar y demostrar los efectos de un medicamento, durante el desarrollo de una pandemia con un virus nuevo, es difícil, ya que la mayoría de los medicamentos utilizados son por experiencias previas o en estudios observacionales, sin todo el rigor científico al que debe someterse el medicamento para su uso.

La conclusión definitiva es que usar litonavir/ritonavir sólo en COVID-19 no es de utilidad demostrada hasta el momento, deberá evaluarse su uso en combinación con otros antivirales, retrovirales, interferón y nuevos medicamentos que se descubran durante el desarrollo de la pandemia, hasta que contemos con una vacuna útil para esta enfermedad.



REFERENCIAS

1. WHO.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019
2. Best BM, Capparelli EV, Diep H, Rossi SS, Farrell MJ, Williams E, Lee G, van den Anker JN, Rakhmanina N. Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir crushed versus whole tablets in children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Diciembre 1; 58 (4):385-91. doi: 10.1097 /QAI.0b013e318232b057
3. Olfield V, Plosker GL. Lopinavir/Ritonavir: a review of its use in the management of HIV, infection. *Drugs* 2006; 66 (91):1275-99).
4. Guidelines for de Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. *AIDS Info*, Octubre 2019.
5. Cuetokics RS, Goa KL. Lopinavir/Ritonavir a Review of its use in in the management of HIV Infection. *Drugs* 2003; 63(8):769-802)
6. Ministerio de Salud de Argentina COVID-19. Interacciones medicamentosas 20 marzo 2020.
7. González SN, Saltigeral SP. Guía de antimicrobianos, antivirales y antiparasitarios, antibióticos e inmunomoduladores Editorial Trillas 2118.
8. Chu CM, Cheng CM, Hung FI, Wong LM, Chan HK, Chan KS, *et al.* behalf of the HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004; 59: 252-256.
9. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19. *The Pediatrics Infectious Disease Journal* 2020; 39: 5
10. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, Choe KW, Kang YM, Lee B, Perk SJ, The Authors Response. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of Coronavirus Disease 2019 in Korea; the application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Pneumonia Monitored
11. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan GL. *et al.* A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID 19. *The New England Journal of Medicine* Abril 14 2020, Págs. 1-131.
12. Cheng YC, Lee LY, Pin CC, Chuntin Y, Liu EC, Hung IC, Shu HC. Lopinavir/Ritonavir did not shorten the duration of SARS COV2 shedding in patients with mild pneumonia in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology Infection* 2020; 31: 3
13. Kai Kupferschmidt, Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science* 2020; 367: ISSUE 6485
14. Jaegyn Lim, Seunghyun, Hyum Young Shin, Moon Jung Kim, You Min Seong, Wang Jun Lee Kang, Won Che, You Min Kang-Baeckung Lee and Sang-Joom Park. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of Coronavirus Disease 2019 in Korea: The Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J. Korean Med. Sci* 2020 Feb 17, 35(6):079.
15. Kai Kupferschmidt and Jon Cohen. Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science* 27 marzo 2020, VOL 367 ISSUE 6485.
16. Calvo C, López HM, De Carlos VJ, Vazquez MJ y Grupo de Trabajo de la Asociación Española de Pediatría para el brote de infección por el Coronavirus. Colaboradores con el Ministerio de Sanidad. Recomendaciones sobre el Manejo clínico por el nuevo Coronavirus SARS-COV2, de la Asociación Española de Pediatría AEP. *Anales de Pediatría (Barc)*. 2020; 92(4): 214.e1-241C11
17. Gobierno de México, Secretaría de Salud. Uso de Medicamentos de eficacia no demostrada en pacientes con COVID19, atendidos en Hospitales de la República Mexicana. Abril 2020.
18. Sinha I, Consultant Respiratory Paediatrician, Alder Hey Childrens Hospital, Liverpool, U.K. Guidance for the clinical management of children admitted to hospital with suspected Covid-19 British Paediatric Respiratory Society 14 marzo 2020.
18. Dingenase J, Van Giersbergen LP, Pata A, Nilsson NP. Mutual pharmacokinetic interactions between bosentan and lopinavir/ritonavir in healthy participants. *Nilsson. Antiviral Therapy* 2010; 15: 157-63
19. Michael J. Farrell, R.N.2, Elaine Williams, R.N., M.S.N.3,4, Grace Lee, B.S.3, John N. van den Anker, M.D., Ph.D.3,4, and Natella Rakhmanina, M.D., Ph.D.3,4. Pharmacokinetics of Lopinavir/ Ritonavir Crushed versus Whole Tablets in Children. *J Acquir Immune Deficit Syndr* 2011 December 1:58 (4): 385-391.
20. Gobierno de México/Secretaría de Salud. Lineamiento para la Prevención y Atención de COVID-19, en niñas, niños y adolescentes 8 (nna). 24 abril 2020.
21. Micheli V, Regazzi M, Dickinson L, Meraviglia P, Villani P, Khoo HS, *et al.* Lopinavir/Ritonavir Pharmacokinetics in HIV/ HCV-Coinfected Patients With our Without Cirrhosis. *Ther Drug. Monit* 2008; 30(3): 306313.
22. Puopolo MK, M.D. Ph.D., Mark L. Hudak, M.D., David W. Kimberlein, M.D., Jamen Cumminings, M.D. Management of Infants Born to Mothers with COVID 19 American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, Section on Neonatal Perinatal Medicine and Committee of Infectious Diseases. 2 abril 2020
23. Mansour T, Mohammed Qashqary M, Shrooq Al-Dahery, Alaa Mujallad, Almonther Abdullah Hershama, Mohammad Azhar Kamal, Nawa Helmi. Therapeutic Management of COVID-19 Patients: A systematic review. *Journal Pre-proof* 10 abril 2020.
24. Zhang C, Zhao Wu, Jia-WenLi, Hong Shao, Gui-Quiang.. The Citokine release syndrome (CRS) of severe COVID 19and Interleukine 6 receptor (IL-6R) antagonists Tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Internationa Journal of Antimicrobial Agents* m5-A abril 5, 2020.
25. Tay ZM, Pong MC, Laurent R, MacArvy AP, Lisa FP. The Trinity of COVID-19: Immunity; inflammation and Intervention *Nature reviews/immunology* 28 abril 2020

TOCILIZUMAB





Tocilizumab

Dra. María Elena Vargas Mosso¹
Acad. Ulises Reyes Gómez²
Dra. Edith Candelas Delgado³

HISTORIA

El tocilizumab es un medicamento biológico aprobado para tratar la artritis reumatoide (AR) en adultos, la artritis reumatoide juvenil (ARJ) poliarticular y la forma sistémica de la artritis idiopática juvenil (AIJ) en niños.^{9,10} Los medicamentos biológicos son artificiales y se fabrican por medio de técnicas de ingeniería genética y están estrechamente relacionados con una proteína que el cuerpo produce naturalmente.^{9,10} Se las utiliza para suprimir el sistema inmunitario en las enfermedades autoinmunitarias. Indicado para el tratamiento del receptor de antígenos quiméricos (CAR), síndrome de liberación de citocinas (SRC) grave o potencialmente mortal inducido por células T en adultos y pacientes pediátricos de edad ≥ 2 años.^{1,2,3}

En plena pandemia, el 18 de marzo de 2020, se anunció un ensayo clínico con 330 pacientes de varias partes del mundo para evaluar la seguridad y eficacia de tocilizumab en adultos hospitalizados graves con COVID-19.^{1,2,3,7,8} Se buscó probar esta medicina como un antiinflamatorio de la reacción del sistema inmunológico al virus, descrita como una "tormenta de citoquinas" que causa inflamación y acumulación de líquido en los pulmones de muchos pacientes en estado severo de la enfermedad. El estudio de fase tres, aleatorizado y doble ciego, inició en abril la fase de enrolamiento de pacientes, según la ficha de autorización de la FDA. "Los objetivos primarios y secundarios incluyeron el estado clínico, la mortalidad, la ventilación mecánica y las variables de la Unidad de Cuidados intensivos (UCI).^{3,4,5} Los pacientes tuvieron seguimiento durante 60 días y el 27 de abril se consiguió también otro permiso para iniciar un ensayo clínico que evaluó las dosis de tocilizumab en pacientes con COVID-19. A la fecha se cuentan con 26 ensayos clínicos con tocilizumab.^{4,5,7,8}

MECANISMO DE ACCIÓN

Antagonista del receptor de interleucina-6, para detener la producción de mediadores de la inflamación, tiene una vida media de hasta 11 días.^{9,10}

REACCIONES SECUNDARIAS

Las principales reacciones secundarias reportadas son infección del tracto respiratorio superior (1-10%); dolor de cabeza (6-8%); hipertensión (3-7%); ALT aumentada (3-6%); sarpullido (1-6%); mareos (1-4%); ulceración bucal (1-3%); dolor abdominal superior (1-2%); herpes simple oral (2-3%); estomatitis (< 2%); úlcera gástrica (< 2%); aumento de peso (< 2%); bilirrubina total aumentada (< 2%); leucopenia (< 2%); disnea (< 2%); tos (< 2%); conjuntivitis (< 2%).^{3,4,5}

Informes posteriores a la comercialización también mostraron Síndrome de Steven-Johnson, pancreatitis, anafilaxia y lesión hepática inducida por fármacos, hepatitis, ictericia e insuficiencia hepática.^{7,8,9}

INTERACCIONES

- No coadministrar con vacunas vivas (p. Ej., MMR, influenza intranasal); la inhibición de IL-6 puede interferir con la respuesta inmune normal a los nuevos antígenos.^{7,8,9}
- La inhibición de la señalización de IL-6 en pacientes con AR tratados con tocilizumab puede restaurar las actividades de CYP450 a niveles más altos que aquellos en ausencia de tocilizumab, lo que conduce a un mayor metabolismo de los medicamentos que son sustratos de CYP450. Tenga precaución al administrar conjuntamente tocilizumab con sustratos del



CYP3A4 donde la disminución de la efectividad no sea deseable (por ejemplo: anticonceptivos orales, lovastatina y atorvastatina); el efecto de tocilizumab sobre la actividad enzimática del CYP450 puede persistir durante varias semanas después de suspender el tratamiento.¹⁰

DOSIS

Síndrome de liberación de citoquinas (CRS) ≥ 2 años a mayores de 18 años. SC (subcutánea) no está aprobado para CRS.^{9,10}

< 2 años: seguridad y eficacia no establecidas.

- ≥ 2 años:
- < 30 kg: 12 mg/kg IV una vez
- ≥ 30 kg: 8 mg/kg IV una vez
- Puede administrarse en monoterapia o con corticosteroides.
- Si no se produce una mejora clínica en los signos y síntomas de CRS después de la dosis inicial, puede administrarse hasta tres dosis adicionales; permitir un intervalo de ocho horas entre dosis consecutivas.

- No debe exceder los 800 mg/dosis.
- No aprobado para administración SC.

• Modificación de la dosis

Insuficiencia renal

- De leve a moderado (TFGe ≥ 30 ml/min): no se requiere ajuste de dosis
- Grave (TFGe < 30 ml/min): no estudiado

Deterioro hepático

- No recomendado con enfermedad hepática activa o insuficiencia hepática.

Al 12 de mayo de 2020, no hay cambios en la recomendación del panel para los inhibidores de IL-6. No hay datos suficientes para recomendar a favor o en contra del uso de inhibidores de IL-6 (p. Ej., sarilumab, siltuximab y tocilizumab) para el tratamiento de COVID-19 (AIII).^{9,10}

¹ Infectóloga Pediatra, Maestra en Inmunología IPN; Socia Titular de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica.

² 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.

³ Infectóloga Pediatra, Especialista en Atención Integral de Pacientes con Enfermedades de Transmisión Sexual diferentes al VIH



DROGA	BASE	PRUEBAS Y EXPERIENCIA CLÍNICA	DOSIS	COMENTARIOS
TOCILUZIMAB Fármaco que modifica la enfermedad reumática.	Recombinante humanizado anticuerpo monoclonal específico para la interleucina-6. Receptor (IL-6); puede potencialmente combatir la liberación de citoquinas síndrome (CRS) y síntomas en enfermos graves por COVID-19 ^{1,2,3}	Estudio de caso/serie que describe el uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19 reportados de diversas partes del mundo. ^{1,3} En datos preliminares de un estudio chino no revisado por pares, de un solo brazo que involucra 21 pacientes con infección por COVID-19 grave o crítico, los pacientes demostraron rápida reducción en la necesidad de oxígeno suplementario varios días después de recibir tocilizumab inicialmente administrado como una dosis única de 400 mg por infusión IV; la dosis se repitió en 12 horas en tres pacientes debido a fiebre continua. ³ Actualmente no hay otro ensayo clínico conocido que respalde la eficacia y seguridad de tocilizumab contra coronavirus. ¹ China: estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, controlado que evalúa la eficacia y seguridad en 188 pacientes con COVID-19. Resultados aún no disponibles hasta el 10/05/20. Registro chino de ensayos clínicos enlace: http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49409 Estados Unidos / Global Estudio aleatorizado, controlado con placebo prueba: fabricante realiza un estudio aleatorizado, doble ciego, de fase tres controlado con placebo (NCT04320615) en colaboración con los Servicios Médicos y de Salud de Estados Unidos. Investigación y desarrollo avanzado Autoridad (BARDA); el estudio evaluará seguridad y eficacia de tocilizumab comparado con placebo. Se espera inscribir alrededor de 330 pacientes a nivel mundial, incluso en los Estados Unidos, a partir de abril de 2020. ^{7,8} Otros múltiples ensayos clínicos planificados se han iniciado usando tocilizumab en COVID-19 en pacientes en China y Europa. ⁵	Infusión IV: China recomienda una dosis inicial de 4–8 mg/kg en infusión durante más de 60 minutos. Si la dosis inicial no es efectiva, se puede administrar una segunda dosis (igual a la primera dosis) después de 12 horas. No se deben administrar más de dos dosis; dosis única 800 mg ² máximo. Estados Unidos estudio aleatorizado controlado con placebo prueba (patrocinado por el fabricante): Evaluará una dosis IV inicial en infusión de 8 mg/kg (hasta una dosis máxima de 800 mg); una dosis adicional se puede administrar, si los síntomas empeoran o no muestran mejora. ⁸	En China, tocilizumab puede usarse para tratar enfermos graves de COVID-19 o pacientes con lesiones pulmonares extensas y altos niveles de IL-6. ² Datos publicados para apoyar el uso aún son limitados. ^{1,7}



REFERENCIAS |

1. Genentech, Inc. South San Francisco, CA. Actemra use in Coronavirus Dis-ease 2019 (COVID-19) standard reply letter. 2020 marzo 16.
2. National Health Commission and State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). (Mandarin;English translation.) 2020 marzo 3.
3. Xu X, Han M, Li T *et al.* Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. Available on chinaXiv website. Consultado el 19 de marzo de 2020.
4. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Consultado el 1 de abril 2020. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04317092>. NLM identifier: NCT04317092-
5. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Consultado el 1 de abril 2020. Disponible en <https://clinicaltrials.gov>.
6. Mehta P, McAuley DF, Brown M *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020 marzo 16 [Epub]. PMID 32192578 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
7. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Roche initiates Phase III clinical trial of Actemra/RoActemra in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia [press release]. Basel, Switzerland; Roche; marzo 19, 2020. Disponible en <https://www.roche.com/dam/jcr:f26cbbb1-999d-42d8-bbea-34f2cf25f4b9/en/19032020-mr-actemra-covid-19-trial-en.pdf>. Consultado el 2 de abril 2020.
8. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Consultado el 2 de abril 2020. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04320615>. NLM identifier: NCT04320615.
9. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
10. <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-overview>



Avifavir

Dra. Idalia Hernández Lira¹
Dra. Mariana Reyes Cruz²
Acad. Ulises Reyes Gómez³

HISTORIA

El 30 de mayo del 2020 las Autoridades Sanitarias de Rusia aprobaron el primer medicamento para tratar el COVID-19 fabricado en este país, se trata del avifavir¹ proveniente de la base antiviral del favipiravir, el cual ya se tenía en uso desde hace varios años para casos graves de influenza.²

Favipiravir fue aprobado en Japón en 2014 para la prevención y el tratamiento de la gripe pandémica A(H1N1) pdm09.³ Avifavir es el segundo medicamento, después de remdesivir que muestra resultados prometedores contra COVID-19.^{4,5}

El medicamento ha presentado una eficacia superior a 80%. Después de cuatro días, 65% de los 40 pacientes que siguieron este tratamiento dieron negativo en coronavirus, siendo esto el doble que en el grupo de terapia estándar.

68% de las personas que tomaron el avifavir manifestaron una mejora en su temperatura.⁶

Se han realizado diversos estudios para probar la eficacia del favipiravir, dentro de ellos un estudio abierto de control no aleatorizado en la sala de aislamiento del Centro Nacional de Investigación Clínica para enfermedades infecciosas en Shenzhen, China desarrollado del 30 de enero al 14 de febrero de 2020, en donde se compara la eficacia del lopinavir/ritonavir con el favipiravir, dentro de los hallazgos encontrados; el favipiravir se asociaba independientemente con un aclaramiento viral más rápido y una tasa de mejora más alta en las imágenes de tórax. Estos hallazgos sugieren que el favipiravir tiene efectos de tratamiento significativa-

mente mejores en COVID-19 en términos de la progresión de la enfermedad y de la eliminación viral, en comparación con lopinavir/ritonavir.⁷

Conceptualmente favipiravir abre una nueva línea de fármacos antivirales basados en la inhibición de la replicación viral (ARN-polimerasa) y por ello de mayor eficacia terapéutica.³ Favipiravir fue aprobado para el tratamiento de COVID-19 en China en marzo de 2020.⁸



¹ 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.

² 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.

³ 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.

MECANISMO DE ACCIÓN

Favipiravir (T-705) es un fármaco antiviral con intensa actividad inhibitoria sobre la ARN-polimerasa ARN dependiente de la mayoría de los virus con genoma ARN. El mecanismo de acción del favipiravir es la inhibición directa de la replicación y transcripción del genoma viral tipo ARN, a través del bloqueo de la actividad de la ARN-polimerasa ARN-dependiente presente en los virus gripales y otros virus con genoma ARN, incluido el ébola. Favipiravir actúa directamente sobre la génesis viral y reduce significativamente la carga viral intra y extracelular, disminuyendo la capacidad infectiva del paciente. Los estudios experimentales parecen indicar que favipiravir actúa en las primeras fases de la replicación viral, no participando en el proceso de adsorción ni liberación viral, es decir, provoca una reducción drástica de la actividad replicativa y por ello la carga viral de la progenie en cada célula infectada.^{3,9}

REACCIONES ADVERSAS

De los pocos efectos adversos observados durante la aplicación en pacientes rusos se encontraron vómito, náusea, diarrea, dolor de pecho y aumento en las enzimas del hígado, pero no se ha detectado ningún peligro, ni siquiera para pacientes de más de 70 años.¹⁰

DOSIS

En los estudios realizados de este fármaco se ha administrado de la siguiente manera:

Día 1: 1,600 mg dos veces al día;

Días 2-14: 600 mg dos veces al día.⁷

Medicamentos de potencial efectividad	Dosis/Vía de administración/Frecuencia	Precauciones de uso	Desenlaces clínicos importantes	Desenlaces intermedios	Referencias
Favipiravir	día 1: 1,600 mg 2 veces al día, de los días 2 a 14: 600 mg 2 veces al día	· Monitoreo de función hepática · Intolerancia gástrica	Mejoría en sintomatología clínica	· Aumento de alcaramiento viral · Mejoría en cambios tomográficos	(Cai <i>et al.</i> , 2020)

Aspecto abordado	País Año	Características del estudio	Descripción de la muestra	Aspectos clave de la intervención	Hallazgos clave	Evaluación de la calidad con Rob:2
Efectividad de favipiravir versus lopinavir/ritonavir en pacientes con COVID-19	China, 2020	Ensayo clínico no aleatorizado, abierto de eficacia y seguridad	Incluyó 80 participantes entre 16-75 años con diagnóstico de COVID-19 confirmado	Se asignaron 35 participantes al grupo de intervención con favipiravir (día 1: 1600 mg 2 veces al día, de los días 2 a 14: 600 mg 2 veces al día), y 45 participantes al grupo de intervención con lopinavir/ritonavir (día 1-14: 400 mg/100 mg 2 veces al día). Todos los participantes recibieron adicionalmente	Todos los participantes terminaron el tratamiento y fueron seguidos por 14 días luego del inicio del tratamiento. No se encontraron diferencias en las características basales entre los grupos. · El aclaramiento viral tuvo una media de 4 días (R: 2.5-9) en el grupo de favipiravir, y de 11 días (R: 8-13) en el grupo de lopinavir/ritonavir (P<0.001). · Por seguimiento en el TAC de tórax, se observó mejoría de la neumonía en 91.4% de	Riesgo total de sesgos: INCIERTO



				interferón- α en inhalaciones (5 millones de unidades 2 veces al día) + cuidado estándar (inhaloterapia con O ₂ , rehidratación IV u oral, corrección de trastornos hidroelectrolíticos, antipiréticos, analgésicos y antieméticos	los pacientes tratados con favipiravir vs. 62.2% en los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir (P=0.004). · Las reacciones adversas en el brazo de favipiravir fueron 4; 2 reportes de diarrea, 1 lesión hepática, y 1 de hiporexia. En el grupo de lopinavir/ritonavir se reportaron 25 reacciones adversas, 5 reportes de diarrea, 5 de erupción, 6 de náuseas, 4 de brote en piel, 3 de lesión hepática y 2 de molestia torácica y palpitaciones. La diferencia de reacciones adversas entre grupos fue estadísticamente significativa (P<0.001).	
--	--	--	--	--	---	--

Tabla 1. Adaptada de Pharmacological interventions for adults with COVID-19 infection: Rapid Synthesis.

REFERENCIAS

- [1. https://www.abc.es/sociedad/abci-rusia-patenta-primer-medicamento-contracoronavirus-fabricacion-propia-202005311102_noticia.html?ref=https://www.google.com](https://www.abc.es/sociedad/abci-rusia-patenta-primer-medicamento-contracoronavirus-fabricacion-propia-202005311102_noticia.html?ref=https://www.google.com)
- [2. https://www.bbc.com/mundo/noticias-53366496](https://www.bbc.com/mundo/noticias-53366496) Coronavirus: las dudas sobre Avifavir, el fármaco que Rusia quiere comercializar en América Latina para combatir la Covid-19
- Reina J, et al. Favipiravir, un nuevo concepto de fármaco antiviral frente a los virus gripales Rev Esp Quimioter 2017;30(2): 79-83
- Warner B. Ravaged by COVID-19, Russia plans major push this month for Avifavir, a fast-tracked antiviral treatment. Fortune.com [Internet]. 2020 junio 2 [citado 2020 julio 12];N.PAG. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=bsu&AN=143541245&lang=es&site=eds-live>
- Moderna Vaccine Phase 2 Starts; Barclays Returns: Virus Update. Bloomberg.com [Internet]. 2020 junio [citado 2020 julio 12];N.PAG. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=bth&AN=143522887&lang=es&site=eds-live>
- [6. https://www.marca.com/claromx/trending/coronavirus/2020/05/31/5ed34ce6268e3e53068b462e.html](https://www.marca.com/claromx/trending/coronavirus/2020/05/31/5ed34ce6268e3e53068b462e.html)
- Qingxian, Cai y cols Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering. 10.1016/j.eng.2020.03.007
- Shio-Shin Jean, Ping-Ing Lee, Po-Ren Hsueh, Treatment options for COVID-19: The reality and challenges, Journal of Microbiology, Immunology and Infection, volumen 53, número 3 2020, páginas 436-443
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Favipiravir, CID=492405, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Favipiravir> (Consultado en junio 6, 2020)
- [10. https://www.latribuna.hn/2020/07/10/rusia-ofrece-avifavir-a-latinoamerica-para-curar-el-covid-19-entre-4-y-10-dias/](https://www.latribuna.hn/2020/07/10/rusia-ofrece-avifavir-a-latinoamerica-para-curar-el-covid-19-entre-4-y-10-dias/)
- Velez-M, Velez-V, Orozco-MI, Castaño-J, Velásquez-P, Vera-C, Patiño-LD, Ramírez-P. Síntesis rápida: Tratamiento farmacológico de la infección por COVID-19 en adultos (Pharmacological interventions for adults with COVID-19 infection: Rapid Synthesis). 10.13140/RG.2.2.35040.43520.

