

## AGENTES ANTIVIRALES

	ACICLOVIR	GANCICLOVIR	FOSCARNET																																																																																																
<b>GRUPO TERAPÉUTICO</b>	Análogo sintético del nucleósido purina.	Análogo sintético del nucleósido purina (sólo difiere del aciclovir por la adición de un grupo hidroximetilo).	Análogo orgánico del pirofosfato inorgánico. Estructuralmente no tiene relación con otros agentes antivirales.																																																																																																
<b>MECANISMO DE ACCIÓN</b>	Inhibe la síntesis del ADN y la replicación viral compitiendo con la deoxiguanosina trifosfato por la ADN polimerasa viral y por su incorporación dentro del ADN viral.		Interactúa con el sitio de unión del pirofosfato inhibiendo la ADN polimerasa.																																																																																																
<b>FARMACOCINÉTICA</b>	<b>Absorción oral:</b> 15-30%. <b>Distribución:</b> ampliamente en tejidos y fluidos corporales incluyendo cerebro, riñón, pulmones, hígado, bazo, intestino, músculo, útero, vagina y LCR. Atraviesa la placenta. <b>Unión a proteínas:</b> < 30%. <b>Vida media:</b> 2-4 hs. <b>Eliminación:</b> renal, hemodiálisis remueve 60% dosis.	<b>Absorción oral:</b> pobre (8%). <b>Distribución:</b> fluidos corporales, tejidos y órganos incluyendo el cerebro. <b>Unión a proteínas:</b> 1-2%. <b>Vida media:</b> 2,5-3,6 hs. <b>Eliminación:</b> sin cambios por orina.	<b>Distribución:</b> Se distribuye por todo el organismo, incluyendo el SNC. <b>Unión a proteínas:</b> 14-17 % <b>Vida media plasmática:</b> adultos con función renal normal 3-4,5 hs. <b>Eliminación:</b> renal.																																																																																																
<b>USOS TERAPÉUTICOS y DOSIS</b>	<b>Herpes genital:</b> <u>Episodio inicial:</u> VO 200 mg 5 veces al día por 10 días. DM: 80 mg/kg/día en 3-5 dosis. Casos severos : IV 5 mg/kg/dosis c/8hs por 5-7 días. <u>Episodio recurrente:</u> VO 200 mg 5 veces al día por 5 días. DM: 80 mg/kg/día en 3-5 dosis. <u>Supresión:</u> VO 400 mg c/12 hs tratamiento prolongado. <b>Herpes mucocutáneo en huésped inmunocomprometido:</b> VO 400 mg 5 veces al día por 7-14 días. DM: 80 mg/kg/día c/6 hs. EV 5 mg/kg/dosis c/8 hs por 7-14 días. Niños <12 años: 250 mg/m <sup>2</sup> /dosis c/8 hs. <b>Queratoconjuntivitis y queratitis recurrente:</b> VO 400 mg c/12 hs tratamiento prolongado. <b>Gingivoestomatitis herpética:</b> VO 15 mg/kg/dosis 5 veces por día por 7 días. DM: 200 mg/dosis. Severa: EV 5 mg/kg/dosis c/8 hs por 7 días. <b>Encefalitis herpética:</b> IV 10 mg/kg/dosis c/8 hs por 14-21 días. <b>Herpes neonatal:</b> IV 10-20 mg/kg/dosis c/8 hs por 10-21 días. Lactantes prematuros: 10 mg/kg/dosis cada 12 hs. <b>Varicela:</b> <u>Huésped inmunocompetente en situaciones especiales:</u> VO 800 mg c/6 hs por 5 días. Niños: VO 20 mg/kg/dosis c/6 hs por 5 días. DM: 3,2 g/día. <u>Huésped inmucomprometido:</u> IV 10 mg/kg/dosis c/8 hs por 7-10 días. <b>Herpes Zoster:</b> <u>Huésped inmunocompetente:</u> VO 800 mg 5 veces al día por 7-10 días. DM: 80 mg/kg/día en 5 dosis. <u>Huésped inmucomprometido:</u> IV 10 mg/kg/dosis c/8 hs por 7 días. Niños: IV 500 mg/m <sup>2</sup> /dosis cada 8 hs por 7-10 días. VO adultos: 800 mg 5 veces al día por 7-10 días.	<b>Retinitis por CMV en pacientes inmunocomprometidos:</b> Tratamiento: IV 5 mg/kg/dosis c/12 hs por 14-21 días. Supresión: IV 5 mg/kg/dosis c/24 hs o 6 mg/kg/dosis c/24 hs 5 días a la semana. <b>Colitis, esofagitis por CMV en pacientes inmunocomprometidos:</b> Tratamiento: IV 5 mg/kg/dosis c/12 hs por 3-6 semanas. <b>Neumonía por CMV en pacientes inmunocomprometidos:</b> IV 5 mg/kg/dosis c/12 hs por 14-21 días.	<b>Tratamiento de infecciones del grupo herpes resistentes a las terapias convencionales.</b>  <b>Retinitis por CMV:</b> Tratamiento: IV 60 mg/kg/dosis c/8 hs por 14-21 días. Supresión: IV 90-120 mg/kg/día c/24 hs. <b>Infección por HSV o VZV:</b> IV 40 mg/kg/dosis c/8 hs hasta respuesta clínica.																																																																																																
<b>AJUSTE DE DOSIS EN INSUFICIENCIA RENAL</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">CI de Creatinina ml/min</th> <th rowspan="2">Dosis trat.</th> <th colspan="3">CI de Creatinina ml/min</th> <th colspan="7">CI de Creatinina ml/min/kg</th> </tr> <tr> <th>&gt;50</th> <th>10-50</th> <th>&lt;10</th> <th>&gt;50</th> <th>10-50</th> <th>&lt;10</th> <th>&gt;1,4</th> <th>&gt;1-1,4</th> <th>&gt;0,8-1</th> <th>&gt;0,6-0,8</th> <th>&gt;0,5-0,6</th> <th>&gt;0,4-0,5</th> <th>&lt;0,4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>100% dosis c/8 hs</td> <td>100% dosis c/12-24 hs</td> <td>50% dosis c/24 hs</td> <td rowspan="2">Dosis mant.</td> <td>No cambia</td> <td>1,25-2,5 mg/kg c/24 hs</td> <td>1,25 mg/kg 3 veces por semana</td> <td>60 mg/kg c/8 hs</td> <td>45 mg/kg c/8 hs</td> <td>50 mg/kg c/12 hs</td> <td>40 mg/kg c/12 hs</td> <td>60 mg/kg c/24 hs</td> <td>50 mg/kg c/24 hs</td> <td>No usar</td> </tr> <tr> <td>VO: Dosis usual</td> <td>CI de creatinina</td> <td>Ajuste dosis</td> <td>2,5-5 mg/kg c/24 hs</td> <td>0,6-1,25 mg/kg c/24 hs</td> <td>0,625 mg/kg 3 veces por semana</td> <td>120 mg/kg c/24 hs</td> <td>90 mg/kg c/24 hs</td> <td>65 mg/kg c/24 hs</td> <td>105 mg/kg c/48 hs</td> <td>80 mg/kg c/48 hs</td> <td>65 mg/kg c/48 hs</td> <td>No usar</td> </tr> <tr> <td>200 mg 5 veces/día</td> <td>&lt;10 ml/min</td> <td>200 mg c/12 hs</td> <td rowspan="3">Dosis mant.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>800 mg 5 veces/día</td> <td>10-25 ml/min</td> <td>800 mg c/8 hs</td> <td></td> </tr> <tr> <td>800 mg 5 veces/día</td> <td>&lt; 10 ml/min</td> <td>800 mg c/12 hs</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			CI de Creatinina ml/min			Dosis trat.	CI de Creatinina ml/min			CI de Creatinina ml/min/kg							>50	10-50	<10	>50	10-50	<10	>1,4	>1-1,4	>0,8-1	>0,6-0,8	>0,5-0,6	>0,4-0,5	<0,4	100% dosis c/8 hs	100% dosis c/12-24 hs	50% dosis c/24 hs	Dosis mant.	No cambia	1,25-2,5 mg/kg c/24 hs	1,25 mg/kg 3 veces por semana	60 mg/kg c/8 hs	45 mg/kg c/8 hs	50 mg/kg c/12 hs	40 mg/kg c/12 hs	60 mg/kg c/24 hs	50 mg/kg c/24 hs	No usar	VO: Dosis usual	CI de creatinina	Ajuste dosis	2,5-5 mg/kg c/24 hs	0,6-1,25 mg/kg c/24 hs	0,625 mg/kg 3 veces por semana	120 mg/kg c/24 hs	90 mg/kg c/24 hs	65 mg/kg c/24 hs	105 mg/kg c/48 hs	80 mg/kg c/48 hs	65 mg/kg c/48 hs	No usar	200 mg 5 veces/día	<10 ml/min	200 mg c/12 hs	Dosis mant.											800 mg 5 veces/día	10-25 ml/min	800 mg c/8 hs											800 mg 5 veces/día	< 10 ml/min	800 mg c/12 hs												
	CI de Creatinina ml/min			Dosis trat.	CI de Creatinina ml/min			CI de Creatinina ml/min/kg																																																																																											
>50	10-50	<10	>50		10-50	<10	>1,4	>1-1,4	>0,8-1	>0,6-0,8	>0,5-0,6	>0,4-0,5	<0,4																																																																																						
100% dosis c/8 hs	100% dosis c/12-24 hs	50% dosis c/24 hs	Dosis mant.	No cambia	1,25-2,5 mg/kg c/24 hs	1,25 mg/kg 3 veces por semana	60 mg/kg c/8 hs	45 mg/kg c/8 hs	50 mg/kg c/12 hs	40 mg/kg c/12 hs	60 mg/kg c/24 hs	50 mg/kg c/24 hs	No usar																																																																																						
VO: Dosis usual	CI de creatinina	Ajuste dosis		2,5-5 mg/kg c/24 hs	0,6-1,25 mg/kg c/24 hs	0,625 mg/kg 3 veces por semana	120 mg/kg c/24 hs	90 mg/kg c/24 hs	65 mg/kg c/24 hs	105 mg/kg c/48 hs	80 mg/kg c/48 hs	65 mg/kg c/48 hs	No usar																																																																																						
200 mg 5 veces/día	<10 ml/min	200 mg c/12 hs	Dosis mant.																																																																																																
800 mg 5 veces/día	10-25 ml/min	800 mg c/8 hs																																																																																																	
800 mg 5 veces/día	< 10 ml/min	800 mg c/12 hs																																																																																																	
<b>REACCIONES ADVERSAS</b>	<b>IV:</b> Flebitis en el sitio de inyección. Sistema nervioso central (1%): letargia, temblor, confusión, alucinaciones, delirio, convulsiones, coma . <b>Renales (5%):</b> aumento de creatinina, hematuria, con altas dosis puede cristalizar en los túbulos renales. <b>Hepáticas:</b> aumento de las enzimas hepáticas. <b>Menos comunes:</b> neutropenia, rash,	<b>IV:</b> Granulocitopenia 25%, trombocitopenia 21%, anemia 6%, fiebre 48%. <b>Gastrointestinales (50%):</b> náuseas, vómitos, diarrea, dolores abdominales 19%. Rash 10%. <b>Sistema nervioso central (1 – 10 %):</b> neuropatía, confusión, cefalea.	<b>La mayor toxicidad es la renal (1/3 de los pacientes):</b> aumento de la creatinina, proteinuria, diabetes insípida nefrogénica, hipokalemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, cambios en el fósforo sérico. Cefaleas leves (100%), fatiga (100%), náuseas (80%), fiebre (25%). <b>Sistema nervioso central:</b> convulsiones. <b>Hematológicos:</b> disminución de la hemoglobina y hematocrito.																																																																																																

	<p>diaforesis, hipotensión, cefalea, náuseas.  <b>VO:</b> Generalmente bien tolerado, puede ocurrir diarrea, vértigo, artralgia.  <b>Menos comunes:</b> rash, fatiga, insomnio, fiebre, anormalidades menstruales, acné, dolor de garganta, dolores musculares, linfadenopatías.</p>		<p>Hepáticos: incremento de enzimas hepáticas, colecistitis, hepatitis. Neuropatías. Ulceras genitales.</p>
<b>TERATOGENICIDAD Y LACTANCIA</b>	<p><b>Embarazo:</b> Categoría B. Atraviesa la placenta. Es distribuido en la leche materna cuando se lo administra en forma sistémica pero es compatible con la lactancia porque la cantidad es pequeña.</p>	<p><b>Embarazo:</b> Categoría C.  <b>Lactancia:</b> No se sabe si se distribuye en la leche materna pero por los efectos adversos potenciales se debe discontinuar la lactancia durante el tratamiento y hasta al menos 72 hs después de la última dosis.</p>	<p><b>Embarazo:</b> Categoría C.  <b>Lactancia:</b> Se desconoce si se excreta en leche materna.</p>
<b>CONTRAINDICACIONES</b>	<p>Hipersensibilidad al aciclovir.</p>	<p>Hipersensibilidad a ganciclovir o aciclovir. Recuento de neutrófilos &lt;500/mm<sup>3</sup> y plaquetas &lt;25.000/mm<sup>3</sup>.</p>	<p>Hipersensibilidad a foscarnet.</p>
<b>PRECAUCIONES</b>	<p>-Utilizar con cuidado en pacientes con enfermedad renal, deshidratación, problemas neurológicos, hipoxia, trastornos hepáticos o anormalidades electrolíticas.</p>	<p>-Ajustar la dosis o interrumpir el tratamiento en pacientes con neutropenia y/o trombocitopenia y en pacientes con la función renal desmejorada.          -Por su potencial efecto carcinogénico y los efectos adversos reproductivos utilizar con precaución en niños cuando es por largo tiempo.</p>	<p>-Utilizar con precaución en pacientes con: enfermedad renal, niveles de electrolitos alterados, anormalidades neurológicas o cardíacas.</p>
<b>INTERACCIONES</b>	<p><b>Zidovudina:</b> neurotoxicidad (aumenta letargia y fatiga).  <b>Drogas nefrotóxicas:</b> puede agravarse la cristaluria del aciclovir.</p>	<p><b>Zidovudina:</b> aumenta riesgo de mielosupresión.  <b>Imipenem:</b> aumenta el riesgo de convulsiones.  <b>Inmunosupresores:</b> aumenta la supresión de la médula ósea.  <b>Anfotericina B, tacrólimus, ciclosporina:</b> aumenta la nefrotoxicidad.  <b>Didanosina:</b> aumenta el riesgo de neuropatías periféricas, pancreatitis.</p>	<p><b>Pentamidina:</b> aumenta la hipocalcemia.  <b>Aminoglucósidos, anfotericina B, cisplatino y ciclosporina:</b> aumenta la nefrotoxicidad.  <b>Ciprofloxacina:</b> aumenta los riesgos de convulsiones.</p>
<b>ADMINISTRACIÓN Y ESTABILIDAD</b>	<p><b>IV:</b> Reconstituir el vial con agua destilada y diluir en dextrosa al 5% o solución fisiológica en una concentración no mayor de 7 mg/ml.  <b>Máxima Concentración:</b> 10 mg/ml.          Infundir lentamente en no menos de 1 hora (una infusión rápida puede producir nefrotoxicidad con cristaluria y daño tubular renal).  <b>Estabilidad del vial reconstituido:</b> 12 hs a temperatura ambiente (no refrigerar).  <b>Estabilidad de la solución:</b> 24 hs a temperatura ambiente (si se refrigera puede precipitar).  <b>Incompatibilidades:</b> Con soluciones biológicas o coloidales (hemoderivados y soluciones que contengan proteínas) y soluciones que contengan parabenos.  <b>VO:</b> Se puede administrar con alimentos, acompañar al menos con medio vaso de agua. Conservación de cápsulas, tabletas y suspensión: 15-25°C.</p>	<p><b>IV:</b> Reconstituir el vial con agua destilada y diluir en dextrosa al 5% o solución fisiológica en una concentración no mayor de 10 mg/ml. Infundir en al menos una hora.  <b>Estabilidad del vial reconstituido:</b> 12 hs a 15-30 °C (no refrigerar).  <b>Estabilidad de la solución:</b> 24 hs refrigerada.  <b>Incompatibilidades:</b> soluciones que contengan parabenos.  <b>Precauciones:</b> evitar la ingestión, inhalación o contacto directo con la piel y mucosas.</p>	<p><b>IV:</b> Por <u>catéter venoso central</u> se infunde sin diluir (24 mg/ml). Por <u>vena periférica</u> la solución debe diluirse con solución fisiológica o dextrosa 5% a una concentración final que no debe exceder de 12 mg/ml. La velocidad de infusión no debe exceder los 60 mg/kg/dosis en 1 hora o 120 mg/kg/dosis en 2 hs.  <b>Para disminuir la toxicidad renal el paciente debe tener una adecuada hidratación (0,5-1 litro de solución fisiológica por dosis en adultos).</b>  <b>Estabilidad del foscarnet diluido:</b> 24 hs.  <b>Incompatibilidades:</b> con soluciones que contengan calcio y magnesio.</p>
<b>PARÁMETROS A MONITOREAR</b>	<p>Urea, creatinina sérica, enzimas hepáticas y hemograma.</p>	<p>Hemograma (con fórmula linfocitaria y plaquetas), creatinina sérica, exámenes oftálmicos y diuresis.</p>	<p>Creatinina sérica, calcio, fósforo, potasio, magnesio, hemoglobina y exámenes oftálmicos.</p>
<b>PRESENTACIÓN Y COSTOS</b>	<p><b>IV:</b> Frasco ampolla liof. 500 mg: \$48,78  <b>VO:</b> Cápsula 200 mg: \$1.59          Comprimido 800 mg: \$3.29          Suspensión 40 mg/ml por 125 ml: \$36,83          Suspensión 40 mg/ml por 240 ml: \$38.51</p>	<p><b>IV:</b> Frasco ampolla liof. 500 mg: \$138,55</p>	<p><b>IV:</b> Frasco ampolla 6000 mg/250 ml : \$98,21          Frasco ampolla 12.000 mg/500 ml: \$157,59</p>

**Bibliografía:**

- 1.Takemoto CK, Hodding JH, Krauss DM. Pediatric Dosaje Handbook. Lexi-Comp Inc. Hudson, Ohio, 6th Ed; 1999-2000.
- 2.Sanford JP, Gilbert DN, Moellering RC, et al: Guide to Antimicrobial Therapy. Vienna, Virginia, 30<sup>th</sup> Ed; 2000.
- 3.Medaxon. AHFS DI plus DataBank; 1999.
- 4.Micromedex, Inc Volumen 100:1974-2000.
- 5.Rosanova MT, Paganini HR. Agentes Antivirales. Medicina Infantil Vol III N°3: 178-182; 1996.
- 6.Soliani Andrea. Herpes simple. En: Criterios de Atención, Volumen 2. Hospital de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan; 2000.
- 7.Gora-Harper ML. The Injectable Drug Reference. Bioscientific Resources, Inc; 1998.
- 8.Información de producto: Foscavir®, Foscarnet. Astra Suecia.
- 9.Información de producto: Gasmilen®, Ganciclovir. Elvetium.
- 10.Frederick GH.: Antiviral Drug. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R.Principles and practice of Infectious Diseases. Mandell, Benett and Dolin (ed). 5<sup>th</sup> ed., 460-69.

Autoras: Farmacéuticas Norma Sberna y Mariel Pérez  
 Se agradece la revisión del Boletín a la Dra. M. T. Rosanova



Fundación Hospital de Pediatría  
 Prof. Dr. Juan P. Garrahan

**AREA DE FARMACIA**

cime@garrahan.gov.ar  
 Combate de los Pozos 1881. 1º piso  
 (C1245AAM) Ciudad de Buenos Aires  
 Tel. 43 08 43 00 interno: 1692