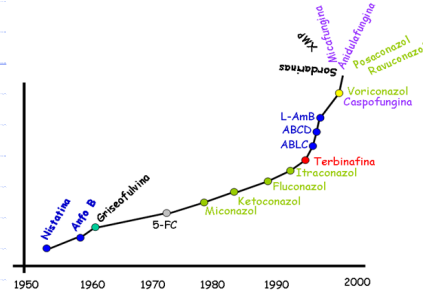


Farmacología (curso 2018-2019)

Grado de Medicina - UAH

Tema 37. Quimioterapia antifúngica y antivírica



Prof. Federico Gago Badenas
Universidad de Alcalá
(federico.gago@uah.es)

Aspectos generales de la quimioterapia (1/3)

- ◆ El principio de la **toxicidad selectiva** consiste en ejercer el máximo efecto perjudicial sobre un microorganismo patógeno, parásito o célula tumoral con el menor efecto posible sobre las células del hospedador.

Dificultad: bacterias < hongos < virus < células cancerosas

- ◆ Tras su administración tópica o sistémica, los fármacos quimioterápicos deben alcanzar sus dianas en:

- Bacterias: **antibacterianos** (bactericidas y bacteriostáticos) y **antimicobacterianos** (incluyendo antileprosos)
- Hongos y levaduras: **antifúngicos** o **antimicóticos**
- Virus: **antivirales** (o **antivíricos**)
- Parásitos: **antihelmínticos** (antinematodos, anticestodos), **antiprotozoarios** (amebicidas, antipalúdicos, leishmanicidas, tripanosomicidas, etc), **ectoparasiticidas** ...
- Células tumorales: **antineoplásicos**

Aspectos generales de la quimioterapia (2/3)

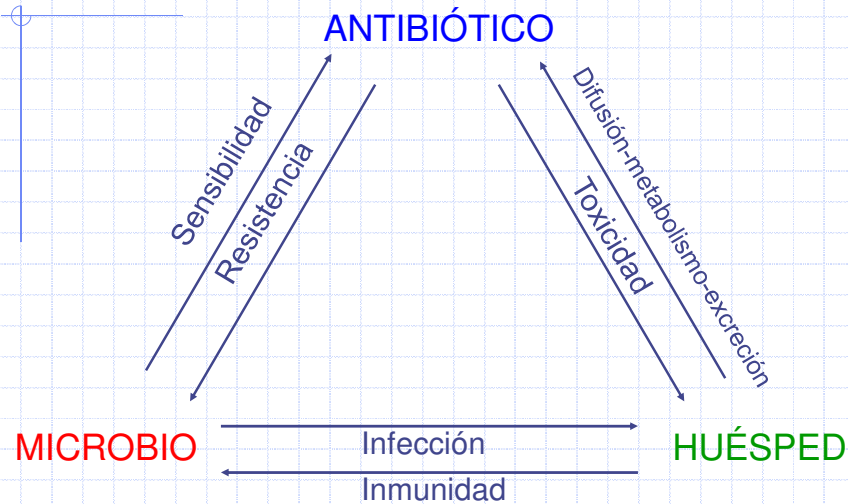
- ◆ Las estrategias farmacológicas seleccionadas deben explotar las mayores diferencias posibles entre las dianas del organismo invasor y las del hospedador. Ejemplos:

- Presencia de **pared celular** en bacterias, hongos y levaduras no presente en las células humanas: inhibidores de la síntesis de la pared celular (ej.: penicilinas, equinocandinas)
- Presencia de **ergosterol** en la membrana celular fúngica, en lugar de colesterol: antimicóticos
- Diferente maquinaria para la biosíntesis proteica en los **ribosomas** bacterianos (30/50) y humanos (40/60): explotada por tetraciclinas, aminoglucósidos, macrólidos...
- Diferencias sustanciales en determinadas enzimas: **inhibición selectiva**. Ejemplos: ARN-polimerasa dependiente de ADN, girasa bacteriana, DHFR, timidina quinasa, proteasa del VIH...
- Diferencias metabólicas. Ejemplo: síntesis de folatos...

Aspectos generales de la quimioterapia (3/3)

- ◆ La combinación de agentes diferentes puede:
 - ser muy beneficiosa y recomendable, por obtenerse efectos sinérgicos y/o disminución de la probabilidad de aparición de resistencias. Ejemplo: terapias antituberculosa, antimalárica y antiretroviral
 - estar contraindicada porque se pierde eficacia. Ejemplo: los bactericidas que inhiben la síntesis de la pared bacteriana cuando se combinan con bacteriostáticos
- ◆ Para un tratamiento antibacteriano óptimo suele ser necesario identificar el microorganismo invasor y realizar un antibiograma
- ◆ La dosis debe ajustarse en función de las características del paciente (edad, funciones hepática y renal, etc) y posibles tratamiento concomitantes
- ◆ La administración de dosis subterapéuticas puede favorecer la aparición de resistencias

Quimioterapia antimicrobiana



Consideraciones generales de la quimioterapia antifúngica

Las infecciones fúngicas (micosis):

- pueden ser:
 - ♦ superficiales o cutáneas: piel, pelo y uñas por dermatófitos, aunque a veces requieren tratamiento por vía sistémica
 - ♦ invasivas, profundas o diseminadas: candidiasis, criptococosis, aspergilosis...
- se han incrementado muchísimo en los últimos 30 años, como consecuencia de:
 - ♦ Importantes avances médicos que implican someter al paciente a procedimientos invasivos: cateterismos, implantación de prótesis, trasplantes de médula ósea...
 - ♦ Aumento del número de pacientes inmunodeprimidos:
 - Enfermos de SIDA: virus de la inmunodeficiencia adquirida
 - Receptores de trasplantes de órganos
 - Enfermos de cáncer que reciben tratamiento quimioterápico
 - ♦ Tratamiento de pacientes con antibacterianos de amplio espectro: aparición de sobreinfecciones por gérmenes oportunistas
- son causa importante de morbilidad y mortandad en pacientes hospitalizados: candidiasis, aspergilosis pulmonar invasiva, neumonía por *Pneumocystis carinii*, meningitis por *Cryptococcus*...

Evolución de los casos de sepsis en los EE.UU. según el agente causal: crecimiento de las fungemias

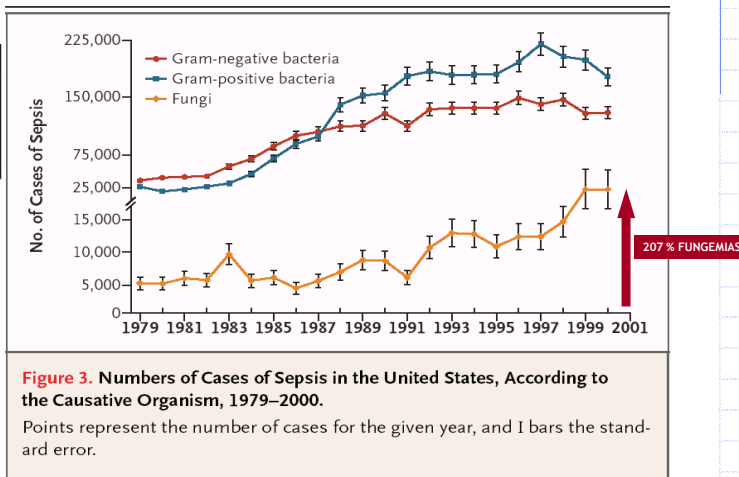
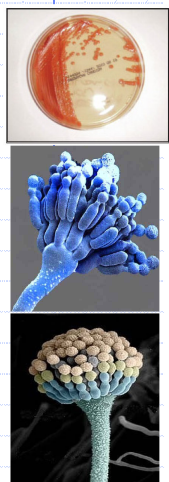
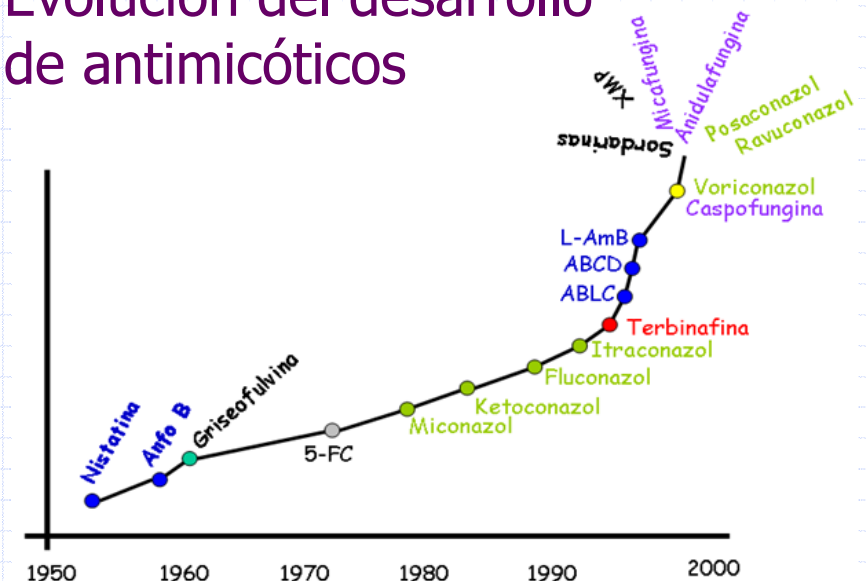


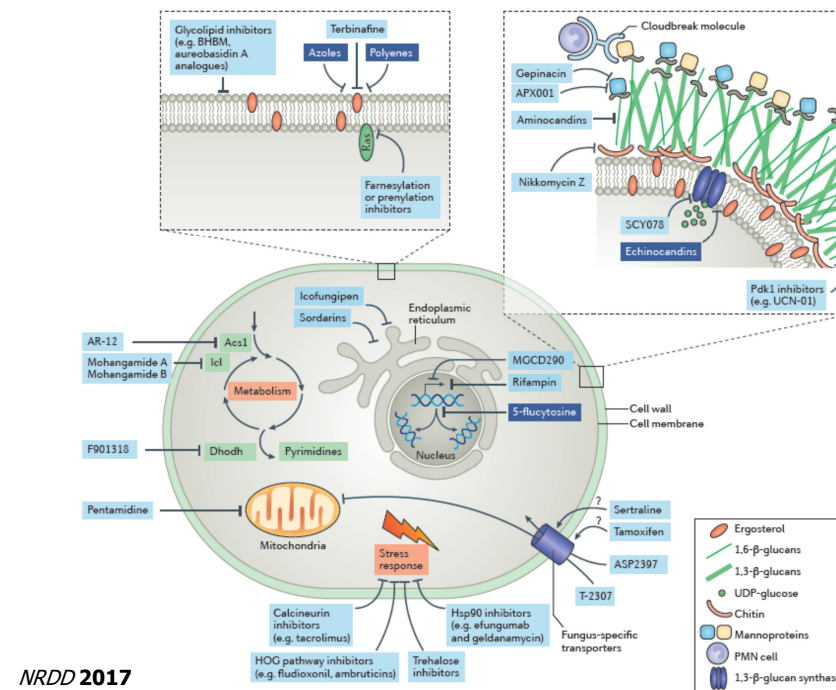
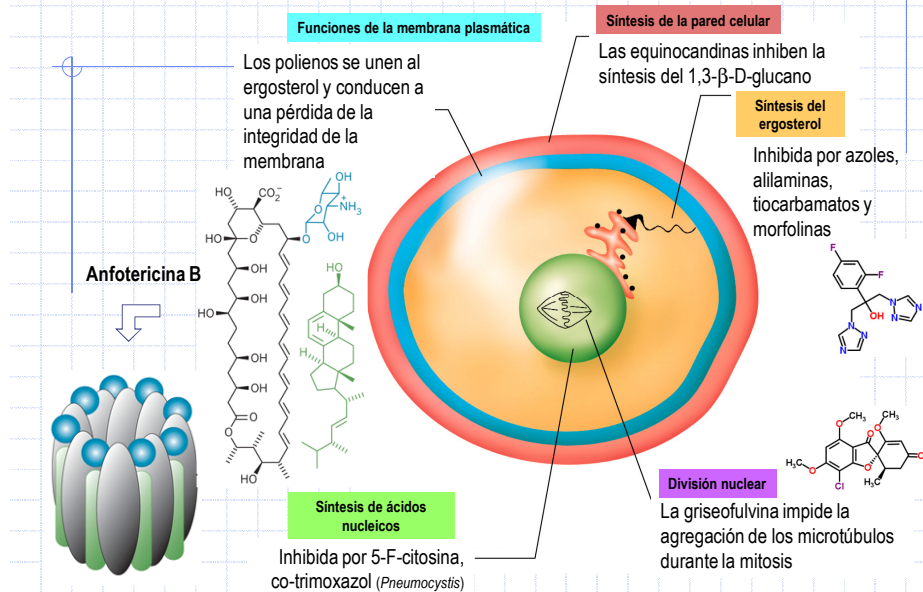
Figure 3. Numbers of Cases of Sepsis in the United States, According to the Causative Organism, 1979–2000. Points represent the number of cases for the given year, and I bars the standard error.

New England Journal of Medicine (2003)

Evolución del desarrollo de antimicóticos



Dianas de los principales fármacos antimicóticos



NRDD 2017

Bases moleculares de la toxicidad selectiva de los principales agentes antifúngicos

- ◆ **Polienos (Anfotericina y Nistatina):**
 - Unión selectiva al ergosterol de la membrana celular fúngica, de preferencia al colesterol → alteraciones de fluidez y permeabilidad → producción de poros y muerte osmótica por salida de iones potasio.
- ◆ **Azoles:**
 - La enzima fúngica *lanosterol 14 α-desmetilasa* (CYP51A1) es mucho más sensible que los citocromos P450 de mamífero → inhibición de la desmetilación del lanosterol y bloqueo de la síntesis del ergosterol.
- ◆ **Griseofulvina:**
 - Mayor afinidad de unión a los microtúbulos de los hongos que a los de las células del hospedador → inhibición de la división celular.
- ◆ **Equinocandinas (Caspofungina, Anidulofungina y Micafungina):**
 - Inhiben la actividad de la 1,3-β-D-glucano sintasa → pérdida de integridad de la pared celular (ausente en las células de mamífero). Adm. parenteral.
- ◆ **5-F-citosina (flucitosina):**
 - Conversión por la enzima citosina desaminasa (ausente en células de mamífero) a 5-fluorouracilo → inhibición síntesis de ADN. Adm. p.o.

Antibióticos poliénicos

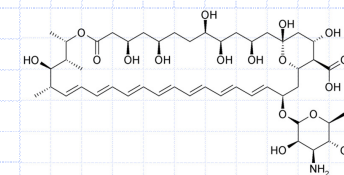
◆ Anfotericina B

- Descubierta en 1955 a partir de *Streptomyces nodosus*
- Estándar de oro para el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas y comparación con otros agentes: acción fungicida, por incremento de la permeabilidad de la membrana celular
- No debe asociarse con azoles fungistáticos
- Administración i.v., intrarraquídea (meningitis) o tópica
- Importante nefrotoxicidad. Reacciones por liberación de histamina
- Nuevas formulaciones en liposomas, complejos lipídicos, dispersiones coloidales... notablemente más caras pero mejor toleradas (pacientes con enfermedad renal preexistente, etc).

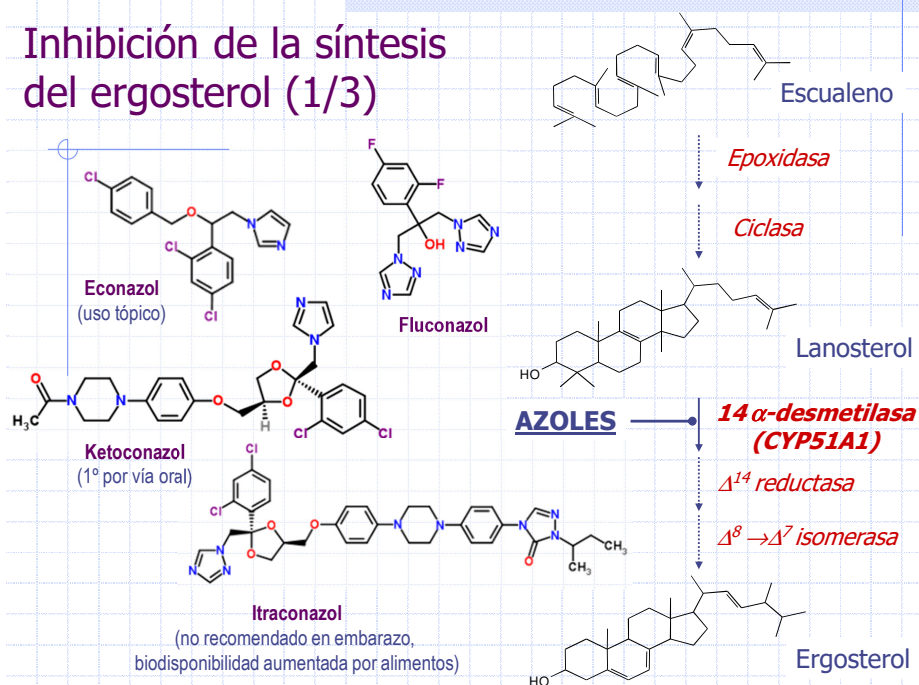
◆ Nistatina: estructura química similar y mismo mecanismo



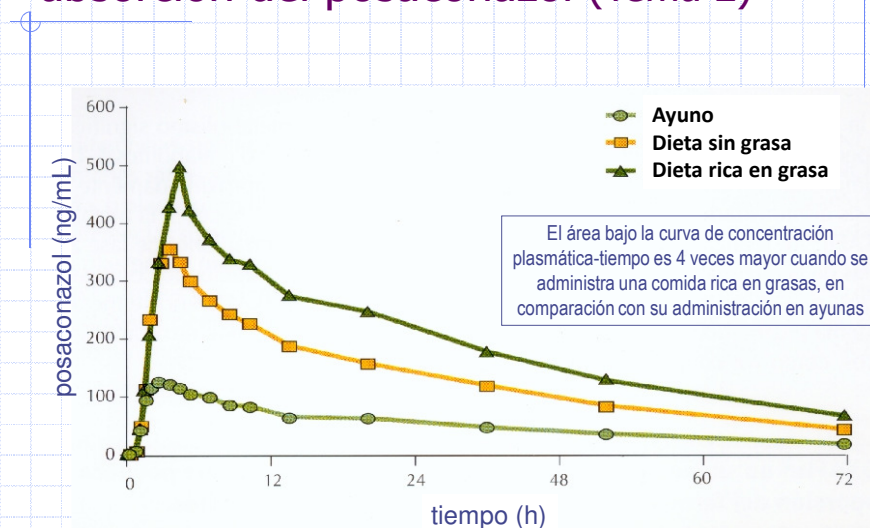
- No se absorbe a través de la piel intacta ni las membranas mucosas: tto. infecciones por *Candida* en piel, vagina, cavidad oral, esófago y tracto gastrointestinal.



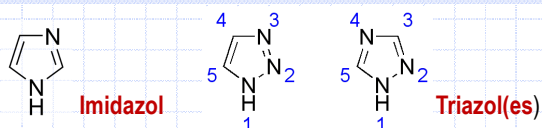
Inhibición de la síntesis del ergosterol (1/3)



Efectos de los alimentos sobre la absorción del posaconazol (Tema 2)



Azoles



- ◆ Productos sintéticos activos frente a la mayor parte de levaduras y hongos filamentosos
- ◆ Acción fungistática al inhibir la síntesis del ergosterol y dar lugar a una acumulación de esteroides que afectan al funcionamiento de distintas enzimas de membrana
- ◆ Derivados de:
 - **Imidazol**: los más antiguos y tóxicos. Uso tópico exclusivamente: **Clotrimazol** (tb. activo frente a *Trichomonas*), **Econazol** (crema y óvulos vaginales), **Miconazol** (cremas, gel oral y óvulos), **Ketoconazol** (1º en ser utilizado por vía oral; solo uso tópico)
 - **Triazol**: **Fluconazol** (absorción casi total p.o. y pasa la BHE), **Itraconazol** (la presencia de alimento mejora su absorción oral; activo frente a *Aspergillus*), **Posaconazol** (uso en pacientes seriamente inmunocomprometidos y activo en fusariosis), **Voriconazol** (amplio espectro), **Sertaconazol** (pie de atleta).
- ◆ Precaución por posibles interacciones metabólicas (P450)

Interacciones de los azoles que afectan al metabolismo mediado por enzimas CYP humanas

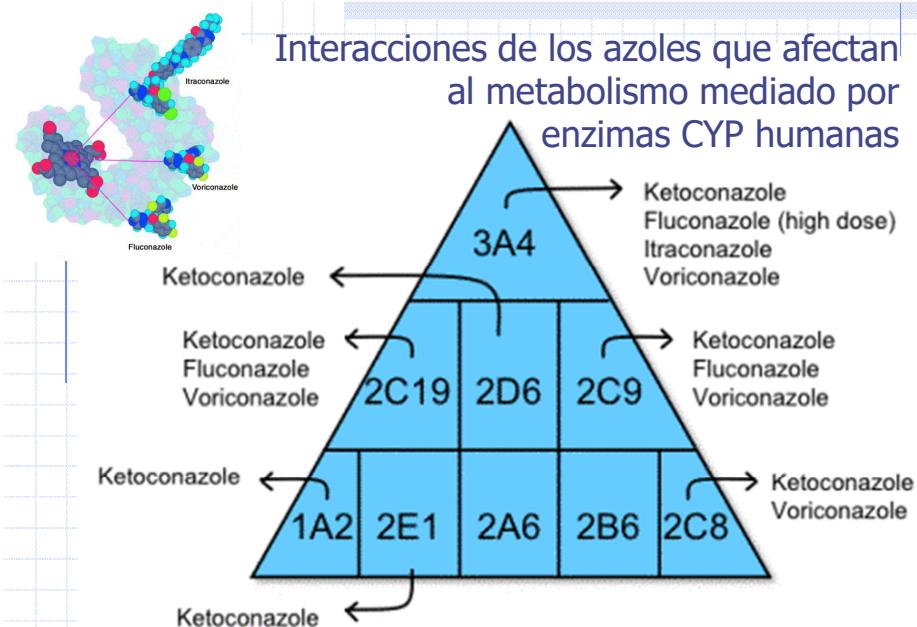
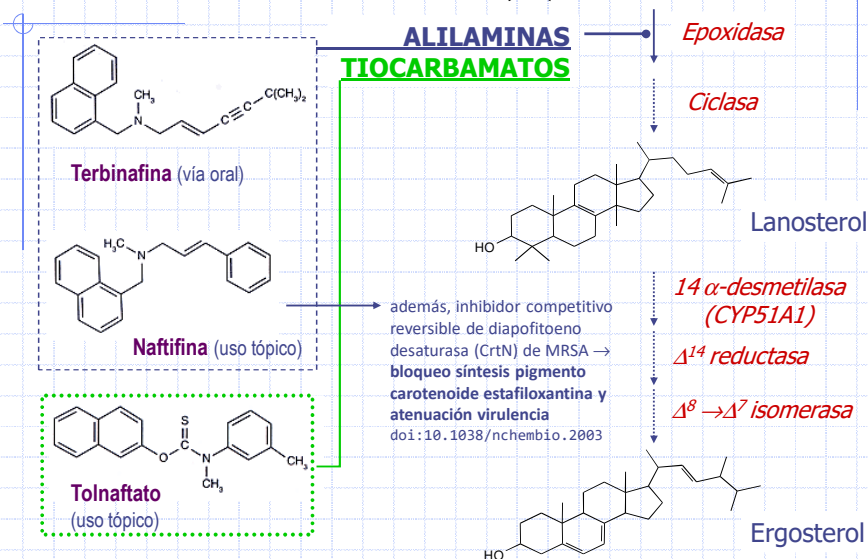
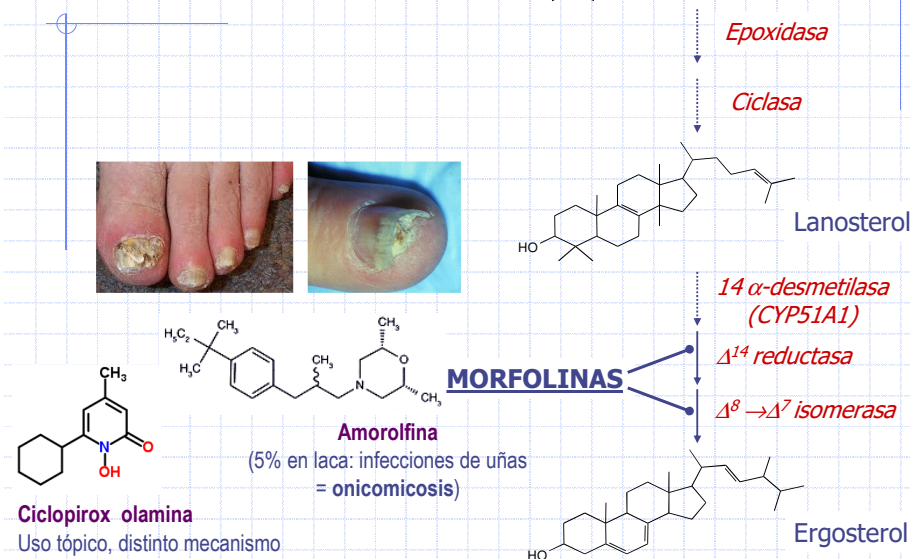


Figure concept: John Gerber, M.D. and Courtney Fletcher, Pharm.D., Univ. of Colorado
Source: AHFS Drug Facts 2003.

Inhibición de la síntesis del ergosterol (2/3)



Inhibición de la síntesis del ergosterol (3/3)



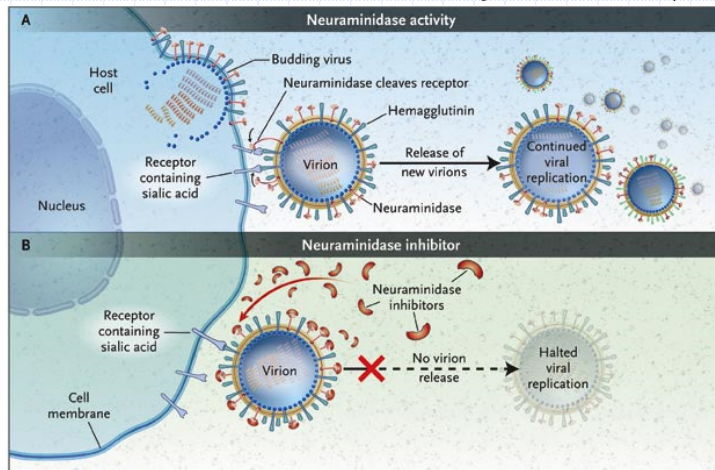
	Clinical Indications	Dosing: Adult			Dosing: Pediatric
		IV	Oral	Notes	
Amphotericin B	Aspergillosis Candidiasis, invasive Candidiasis, mucosal Cryptococcosis Coccidioidomycosis Blastomycosis Histoplasmosis Mucormycosis Penicilliosis Phaeohyphomycosis Sporotrichosis	0.7–1 mg/kg/d ^a	NA	—	0.7–1 mg/kg/d ^a
Fluotrysine	Cryptococcosis (in combination therapy) Second-line: Candidiasis	NA	25 mg/kg 4×/d	GFR <50: Decrease dosing interval to q 12–48 h	25 mg/kg 4×/d
Fluconazole	Candidiasis, invasive Candidiasis, mucosal ^b Cryptococcosis Prophylaxis, candidiasis	400–800 mg/d 100–200 mg/d ^c	400–800 mg/d 100–200 mg/d ^c	CrCl <50: Decrease dose by 50%	3–12 mg/kg/d
Itraconazole	Blastomycosis Candidiasis, mucosal Coccidioidomycosis Histoplasmosis Onychomycosis Paracoccidioidomycosis Sporotrichosis Second-line: Aspergillosis	NA	200 mg 1–3×/d	NA	2.5–5 mg/kg 2–3×/d
Voriconazole	Aspergillosis Candidiasis, invasive Candidiasis, mucosal Fusariosis Scedosporiosis	6 mg/kg for 2 doses, then 4 mg/kg q 12 h	400 mg bid for 2 doses, then 200 mg q 12 h	CrCl <50: Avoid IV formulation Hepatic impairment: Consider 50% reduction	4–7 mg/kg q 12 h
Posaconazole	Candidiasis, mucosal Prophylaxis, invasive fungal infection	300 mg/d	Suspension: 800 mg/d divided Tablet: 300 mg bid for 2 doses, then 300 mg/d	GFR <50: Avoid IV formulation	Age ≥13: Suspension: 200 mg tid Tablet: 300 mg bid for 2 doses, then 300 mg/d
Isavuconazole	Aspergillosis Mucormycosis	372 mg q 8 h for 6 doses, then 372 mg/d	372 mg IV q 8 h for 6 doses, then 372 mg/d	Severe hepatic impairment: caution	NA
Caspofungin	Candidiasis, invasive Candidiasis, mucosal Empiric therapy ^b Second-line: Aspergillosis	70 mg for 1 dose, then 50 mg/d	NA	Moderate hepatic impairment: 35 mg/d	50 mg/m ² /d
Micafungin	Candidiasis, invasive Candidiasis, mucosal Prophylaxis, invasive ^c fungal infection	100–150 mg/d 50 mg/d ^c	NA	NA	1–3 mg/kg/d
Anidulafungin	Candidiasis, invasive Candidiasis, mucosal	100–200 mg for 1 dose, then 50–200 mg/d	NA	NA	Age >16: 100–200 mg for 1 dose, then 50–100 mg/d

Consideraciones generales sobre la quimioterapia antiviral

- En comparación con el tratamiento de las infecciones bacterianas, existen muy pocos fármacos antivirales eficaces y seguros para un número limitado de infecciones.
- Los virus son **patógenos intracelulares** obligados que utilizan muchos mecanismos bioquímicos de las células hospedadoras → posibilidades reducidas de ejercer toxicidad selectiva y mejorar el índice terapéutico.
- La **inmunización** como medida profiláctica no siempre es posible (por ej., SIDA)
- Actualmente mejor comprensión de las estructuras de los virus, sus proteínas constituyentes y sus funciones: receptores, enzimas, etc
- Los virus se clasifican atendiendo a si portan ADN o ARN, morfología, presencia de envoltura, multiplicación en núcleo o citoplasma de la célula hospedadora, serotipo, etc. Ejemplos:
 - ADN:** herpes simplex tipos 1 y 2 (HSV), varicela y herpes zoster (VZV), citomegalovirus (CMV)
 - ARN:** virus de la gripe, virus sincitial respiratorio (VSR) y retrovirus (VIH, etc)
- Las **asociaciones de agentes** deben considerar:
 - Efectos adversos no aditivos
 - Las resistencias no deben ser cruzadas

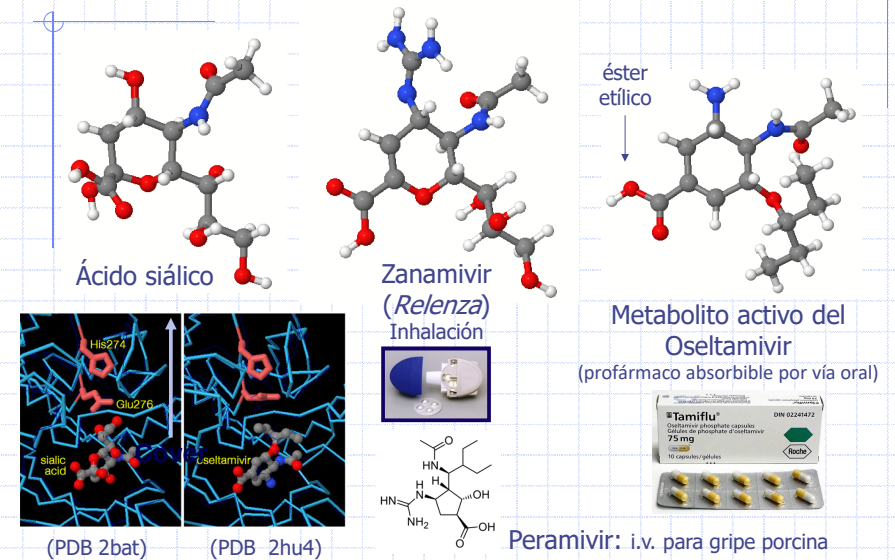
Inhibición de la neuraminidasa del virus de la gripe

N Engl J Med 353:1363-73 (2005)

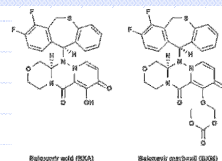


Los inhibidores de la neuraminidasa impiden la liberación de los viriones desde la superficie de las células infectadas.

Inhibidores de la neuraminidasa: análogos del estado de transición del ácido siálico

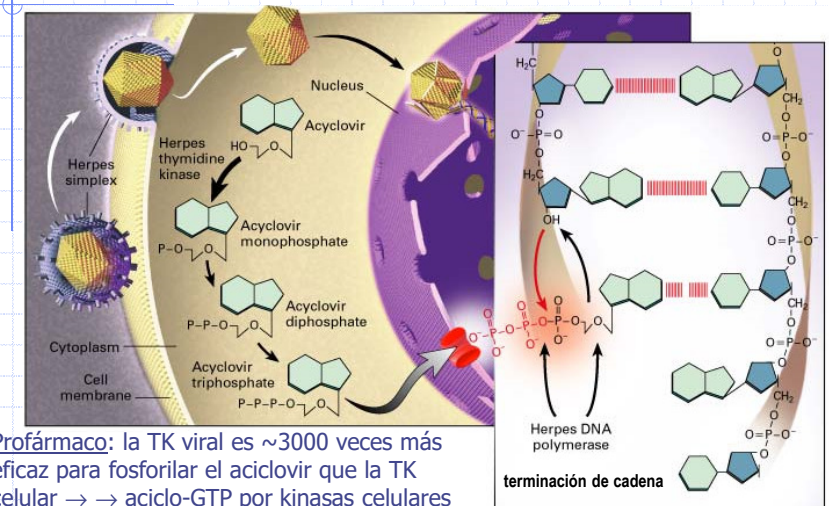


Baloxavir



- Primer y único medicamento oral de dosis única aprobado para tratar la gripe
- Reducción significativamente de la duración de los síntomas de la gripe en comparación con el placebo
- Primer mecanismo de acción novedoso propuesto para tratar la gripe en casi 20 años: inhibe la actividad endonucleasa *cap-dependiente* de la polimerasa viral
- Eficacia frente a una amplia gama de virus de la gripe, incluidas las cepas resistentes al oseltamivir y las cepas aviares (H7N9, H5N1) en estudios no clínicos

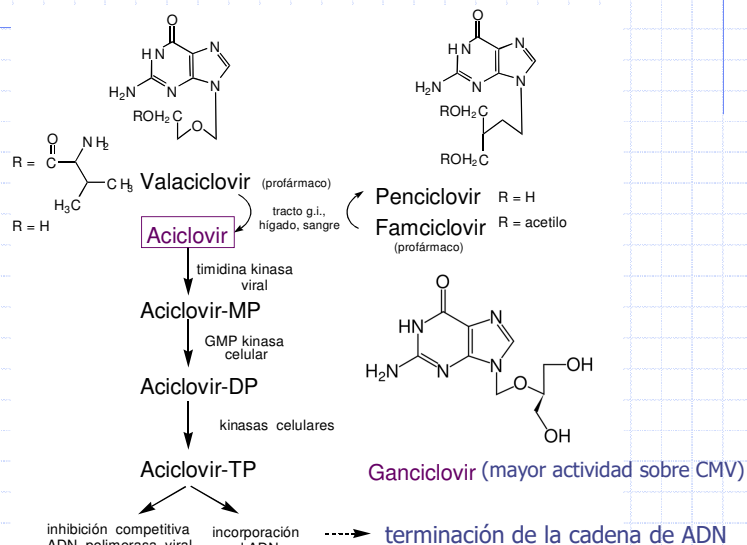
Ejemplo de toxicidad selectiva: activación del aciclovir por la timidina quinasa (TK) del HSV



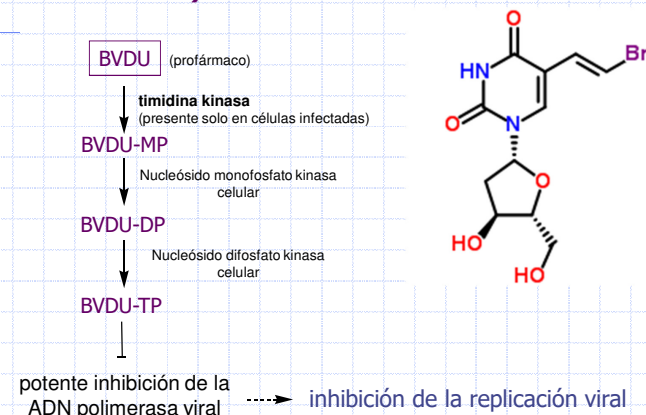
Profármaco: la TK viral es ~3000 veces más eficaz para fosforilar el aciclovir que la TK celular → aciclo-GTP por kinasas celulares → inhibición ADN polimerasa viral

Activación sólo en células infectadas

Análogos y precursores del aciclovir (derivado de guanina)



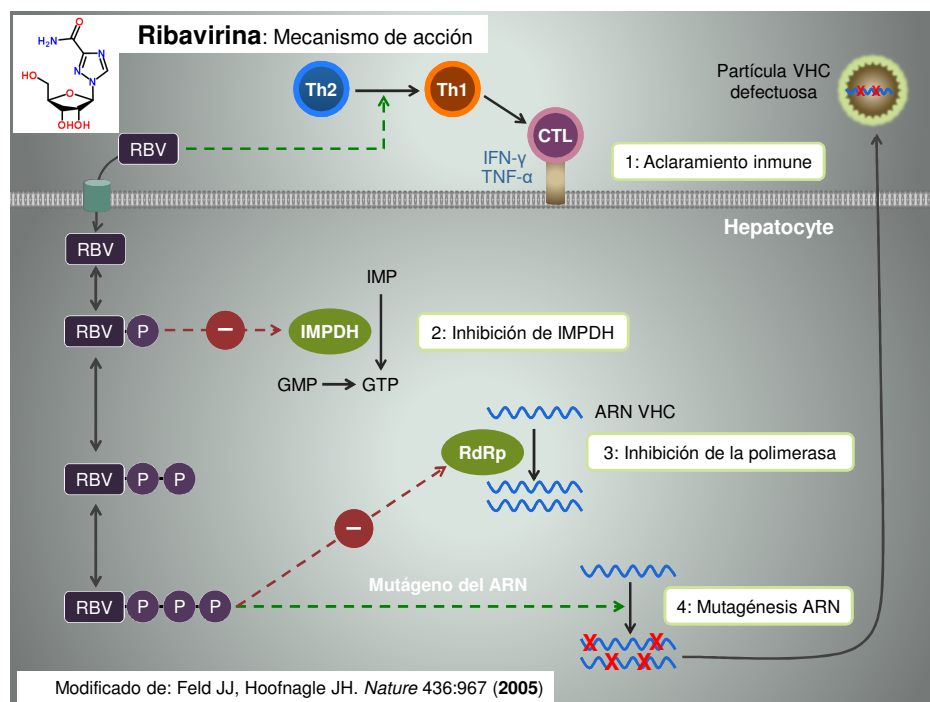
Bromovinildesoxiuridina = brivudina (derivado de timina)



Indicaciones: tratamiento precoz del herpes zóster en pacientes adultos inmunocompetentes.

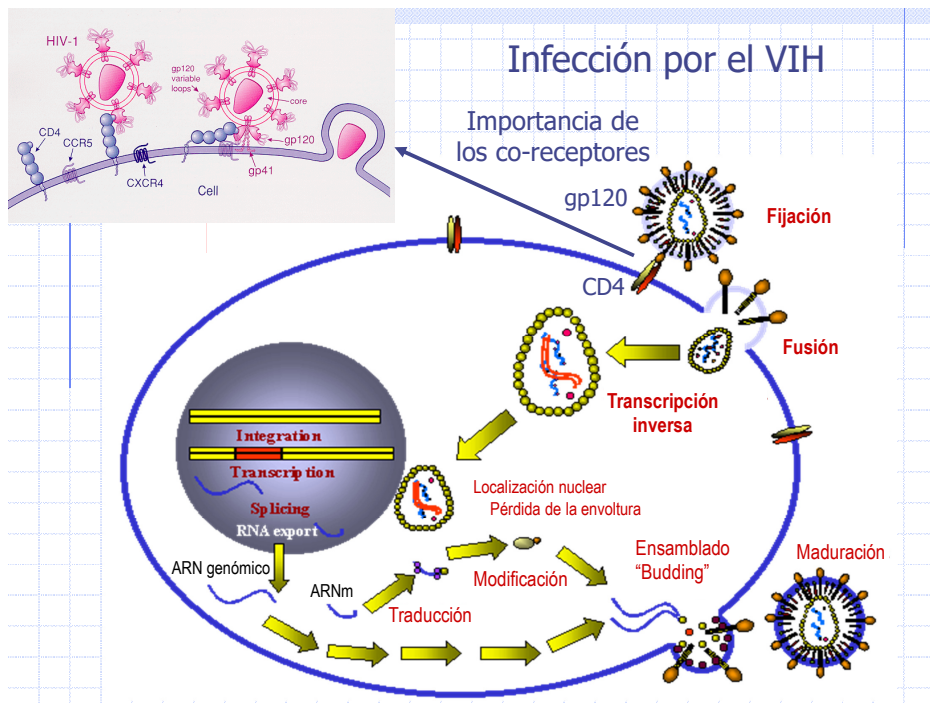
Posología: 1 comprimido 125 mg/día 7 días.

Precauciones: interacción con 5-FU, flucitósina, capecitabina, tegafur y floxuridina debido a la inhibición de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) por su principal metabolito, bromoviniluracilo (BVU).



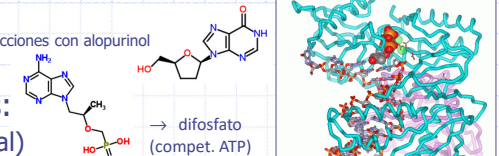
Consideraciones generales sobre la quimioterapia del SIDA

- El VIH codifica en su genoma 3 actividades enzimáticas:
 - Transcriptasa inversa:** hace una copia de ADN a partir del ARN genómico
 - Integrasa:** permite la integración del ADN viral en el ADN celular
 - Proteasa:** procesa los precursores polipeptídicos para dar lugar a las proteínas maduras, incluyendo estas tres enzimas
- Quimioterapia precoz e intensa: máxima eficacia y mínima probabilidad de aparición de resistencias
 - Asociación de agentes: tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)
 - OBJETIVO:** < 50 copias/mL plasma
 - Limitaciones económicas y por efectos secundarios
- Análiticamente, el progreso de la enfermedad se evalúa por:
 - Recuento de células CD4
 - Medida de la carga viral (número de copias/mL plasma)
- Terapia individualizada en función de:
 - Carga viral y recuento de CD4
 - Antecedentes de resistencia
 - Reacciones adversas al tratamiento previo



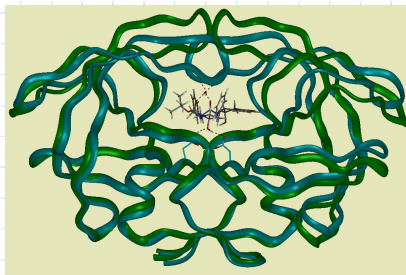
Inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH

- ◆ **Análogos nucleosídicos: Profármacos** → necesitan fosforilarse por las quinas celulares a las correspondientes formas 5'-trifosfato
 - **Zidovudina (AZT = azidotimidina)**: primer fármaco aprobado para el tratamiento del SIDA. Puede producir anemia y mielosupresión
 - **Estavudina (d4T)**: puede producir neuropatía periférica
 - **Abacavir (ABC)**: posibles reacciones de hipersensibilidad
 - **Lamivudina (3TC)**: también activa frente al virus de la hepatitis B
 - **Emtricitabina (FTC)**: activo frente a VIH-1, VIH-2 y VHB
 - **Didesoxinucleósidos**:
 - ◆ **Didanosina (ddI)**: interacciones con allopurinol
 - ◆ **Zalcitabina (ddC)**
- ◆ **Análogos nucleotídicos**:
 - **Tenofovir (tb. gel vaginal)**
- ◆ **Fármacos de naturaleza no-nucleosídica (NNRTI)**:
 - **Nevirapina**: el primer NNRTI aprobado para uso clínico
 - **Efavirenz, Etravirina, Rilpivirina**



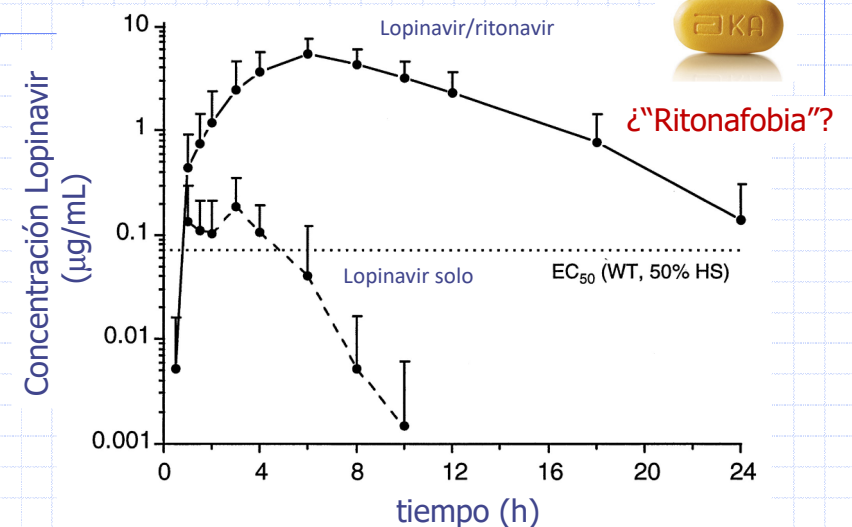
Inhibidores de la proteasa del VIH

Indinavir
Saquinavir
Nelfinavir
Ritonavir (+ Lopinavir)
Amprenavir, Fosamprenavir (pro-F)
Darunavir, Tripanavir, Atazanavir

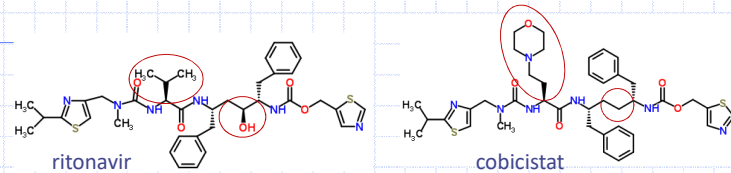


- ◆ **Lipodistrofia**: redistribución de la grasa corporal, con pérdida de la grasa subcutánea facial y periférica, hipertrofia de las glándulas mamarias y acumulación dorsocervical ("joroba de búfalo").
- ◆ Posibles episodios hemorrágicos en pacientes hemofílicos
- ◆ Metabolismo por CYP3A4: inhibición por ritonavir
- ◆ **Múltiples interacciones** con otros fármacos
- ◆ La presencia de alimento mejora la absorción oral

Farmacocinética de una única dosis de lopinavir con y sin ritonavir



Potenciación de la acción por alargamiento de la semivida: conceptos de "boosting" y "boosters"

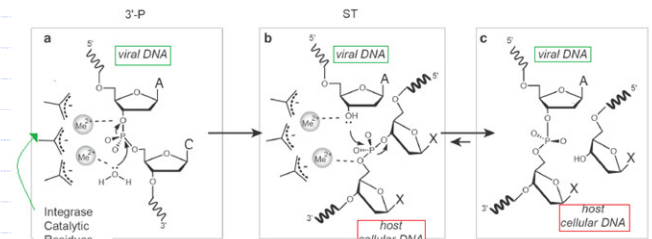


PK (pharmacokinetic) boosters ∞			
cobicistat (c) § (Tybost)		150 mg tablet, once daily. Used to boost atazanavir, darunavir and elvitegravir.	depends on boosted drug
ritonavir (r) * (Norvir)		100 mg tablets used at different doses to boost other PIs.	depends on PI

b/PI: boosted protease inhibitors			
atazanavir * § (Reyataz)		1 x 300 mg cap + booster, once-daily. Take with food. 150 mg and 200 mg capsules also available.	1 (+ 1 booster)
darunavir * § (Prezista)		1 x 800 mg + booster once-daily (or 1 x 600 mg + 100 mg booster twice-daily if resistance). Take with food.	1 or 2 (+ 1 or 2 boosters based on dose)

Inhibidores de la integrasa del VIH

- ◆ Raltegravir
- ◆ Elvitegravir



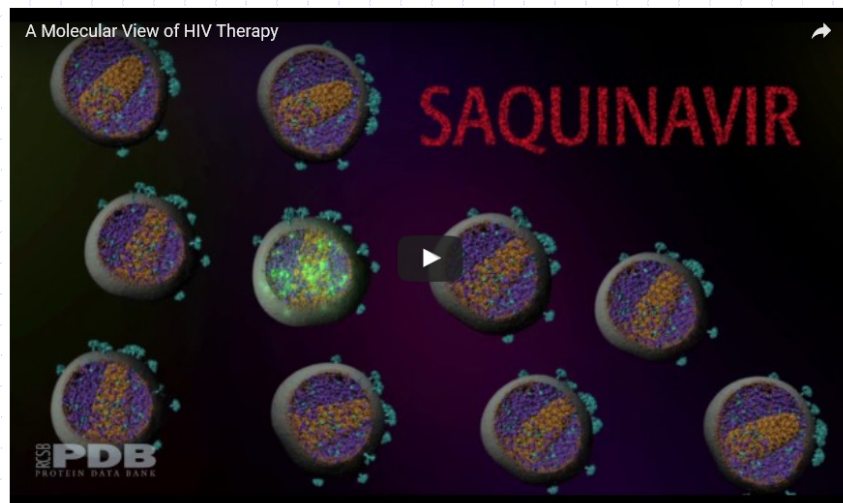
Inhibidores de la entrada del VIH

- ◆ Enfuvirtida: "inhibidor de la fusión" → se fija a gp41 e interfiere con su capacidad de aproximar las membranas.
- ◆ Maraviroc: "inhibidor CCR5" o antagonista del receptor de quimiocina CCR5 → impide la unión a la gp120.



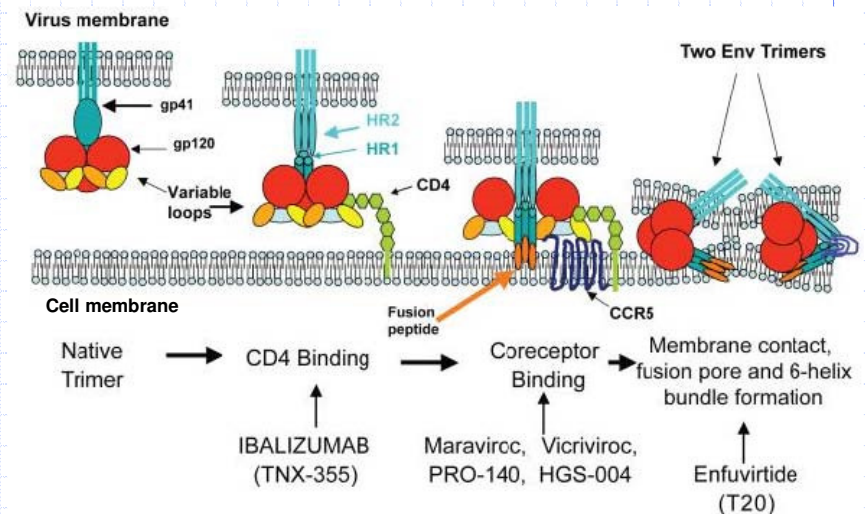
Visión molecular de la terapia del SIDA

<https://pdb101.rcsb.org/learn/videos/a-molecular-view-of-hiv-therapy>



<https://youtu.be/9eKJrvmEwjK>

Mecanismos de acción de enfuvirtida, maraviroc e ibalizumab



Combinaciones de fármacos contra el SIDA a dosis fijas en una misma forma farmacéutica

- ✓ Mejor cumplimiento por parte del paciente
- ✓ Menor probabilidad de aparición de resistencias

◆ **Combivir:** lamivudina + zidovudina

◆ **Trizivir:** lamivudina + abacavir + zidovudina

◆ **Epzicom/Kivexa:** abacavir + lamivudina

◆ **Truvada:** tenofovir + emtricitabina (profilaxis pre-exposición)

◆ **Atripla:** tenofovir + emtricitabina + efavirenz (1/noche)

◆ **Complera:** tenofovir + emtricitabina + rilpivirina (una vez al día)



Positively Aware 2004 HIV Drug Chart
<http://positivelyaware.com/>

Protease Inhibitor (PI)		
Aggravate (nelfinavir)	Twice daily	May be taken with or without food, but a high fat meal most decreases absorption and should be avoided.
Calmette (didanosine)	Twice daily, once before or two hours after meals with water, or at least 1.5 hours of water daily	
Perinase (nelfinavir with gel)	Twice daily, once before or two hours after meals with water, or at least 1.5 hours of water daily	
Isotrova (nelfinavir hard gel)	Twice daily, once before or two hours after meals with water, or at least 1.5 hours of water daily	
Kaletra (lopinavir/ritonavir)	Twice daily, once before or two hours after meals with water, or at least 1.5 hours of water daily	
Lexiva (tipranavir)	Twice daily, once before or two hours after meals with water, or at least 1.5 hours of water daily	
Norvir (zidovudine)	Twice daily, once before or two hours after meals with water, or at least 1.5 hours of water daily	
Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NRTI)		
Combivir (zidovudine/lamivudine)	Twice daily, once before or two hours after meals with water, or at least 1.5 hours of water daily	
Trizivir (zidovudine/lamivudine/abacavir)	Twice daily, once before or two hours after meals with water, or at least 1.5 hours of water daily	
Epzicom (zidovudine/lamivudine)	Twice daily, once before or two hours after meals with water, or at least 1.5 hours of water daily	
Kivexa (zidovudine/lamivudine)	Twice daily, once before or two hours after meals with water, or at least 1.5 hours of water daily	
Truvada (tenofovir/emtricitabine)	Once daily, once before or two hours after meals with water, or at least 1.5 hours of water daily	
Atripla (efavirenz/zidovudine/lamivudine)	Once daily, once before or two hours after meals with water, or at least 1.5 hours of water daily	
Complera (rilpivirine/emtricitabine/tenofovir)	Once daily, once before or two hours after meals with water, or at least 1.5 hours of water daily	

2004→2015

Atripla (efavirenz/zidovudine/lamivudine)	Combivir (zidovudine/lamivudine)
Complera (rilpivirine/emtricitabine/tenofovir)	Emtriva (emtricitabine)
Stribild (elvitegravir/cobicistat/lamivudine/rilpivirine)	Epivir (lamivudine)
Truvada (tenofovir/emtricitabine)	Epocort (prednisolone)
Atripla (efavirenz/zidovudine/lamivudine)	Retrovir (zidovudine)
Combivir (zidovudine/lamivudine)	Trizivir (zidovudine/lamivudine/abacavir)
Epzicom (zidovudine/lamivudine)	Truvada (tenofovir/emtricitabine)
Kivexa (zidovudine/lamivudine)	Videx EC (ddi)
Truvada (tenofovir/emtricitabine)	Viread (lamivudine)
Atripla (efavirenz/zidovudine/lamivudine)	Zenit (zidovudine)
Combivir (zidovudine/lamivudine)	Predista (efavirenz)
Epzicom (zidovudine/lamivudine)	Reyataz (atazanavir)
Kivexa (zidovudine/lamivudine)	Viracept (zalcitabine)
Truvada (tenofovir/emtricitabine)	Evotaz (efavirenz/zalcitabine)
Atripla (efavirenz/zidovudine/lamivudine)	Prezobid (efavirenz)
Combivir (zidovudine/lamivudine)	Tyboost (efavirenz)
Epzicom (zidovudine/lamivudine)	Isentress (zalcitabine)
Kivexa (zidovudine/lamivudine)	Twicay (dolutegravir)
Truvada (tenofovir/emtricitabine)	Vitekta (elvitegravir)
Atripla (efavirenz/zidovudine/lamivudine)	Fuzicon (efavirenz)
Combivir (zidovudine/lamivudine)	Selzentry (maraviroc)

ARV chart 2015/16

<http://i-base.info/wp-content/uploads/2015/09/ARV-chart-2015-graphic.png>

Drug names	Recommended adult dose*	Total daily pills
Fixed dose combinations §		
Atripla (efavirenz 600 mg + emtricitabine 200 mg + tenofovir 300 mg)	One tablet, once-daily. Take at night and not with a high fat meal. See info on separate drugs.	1
Eviplex (efavirenz 25 mg + emtricitabine 200 mg + tenofovir 300 mg)	One tablet, once-daily, with food (390 kcal). See separate drug info.	1
Stribild (elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg + emtricitabine 200 mg + tenofovir 300 mg)	One tablet, once-daily, take with food. See info on separate drugs.	1
Truvada (tenofovir 300 mg + emtricitabine 200 mg)	One tablet, once-daily. Take with or without food. See info on separate drugs.	1
Nukes: nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)		
Dual nukes		
Truvada (tenofovir 300 mg + emtricitabine 200 mg)	One tablet, once-daily.	1
Kivexa (abacavir 600 mg + lamivudine 300 mg)	One tablet, once-daily.	1
Single nukes		
lamivudine (3TC) ** (Epivir (pictures) - or generic)	1 x 300 mg or 2 x 150 mg (150 mg shown), taken as a once-daily or twice-daily dose.	1 if 300 mg 2 if 150 mg
abacavir (Ziagen, Epizcom)	2 x 300 mg tablets (taken as a once-daily or twice-daily dose).	2
emtricitabine (FTC) (Emtriva)	1 x 200 mg capsule, once-daily.	1
tenofovir DF (Viread)	1 x 300 mg tablet, once-daily.	1

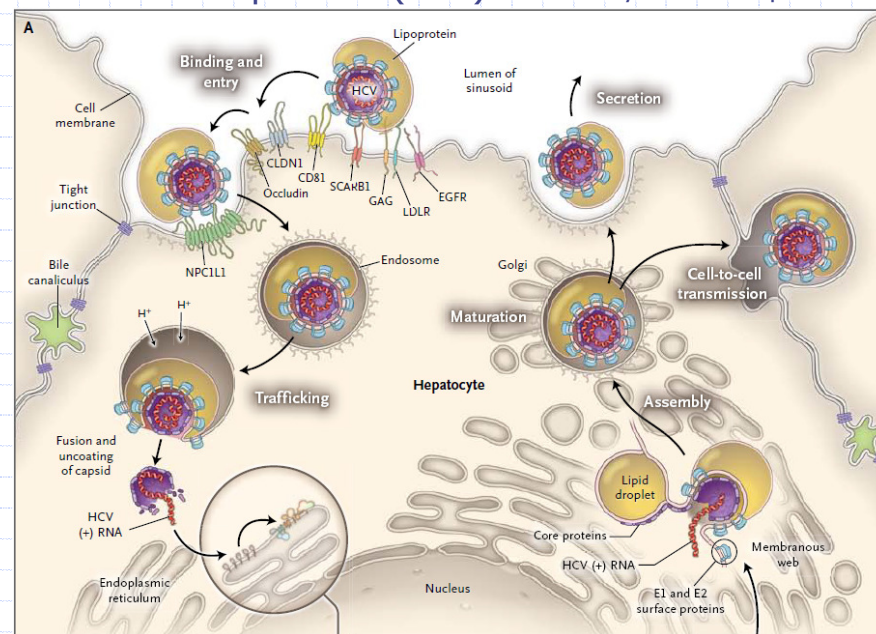
§ New fixed dose combinations and coformulations might become available during 2015/16.
 * Different doses and formulations are sometimes used - always check the dose with your doctor and pharmacist.

** Generic versions of lamivudine, nevirapine and efavirenz may be a different colour and shape.
 *** Elvitegravir is only available as a separate drug on expanded access from the manufacturer.
 § PK boosters: ritonavir is the most widely used pharmacokinetic (PK) booster. Cobicistat can only be used to boost atazanavir, darunavir and elvitegravir.

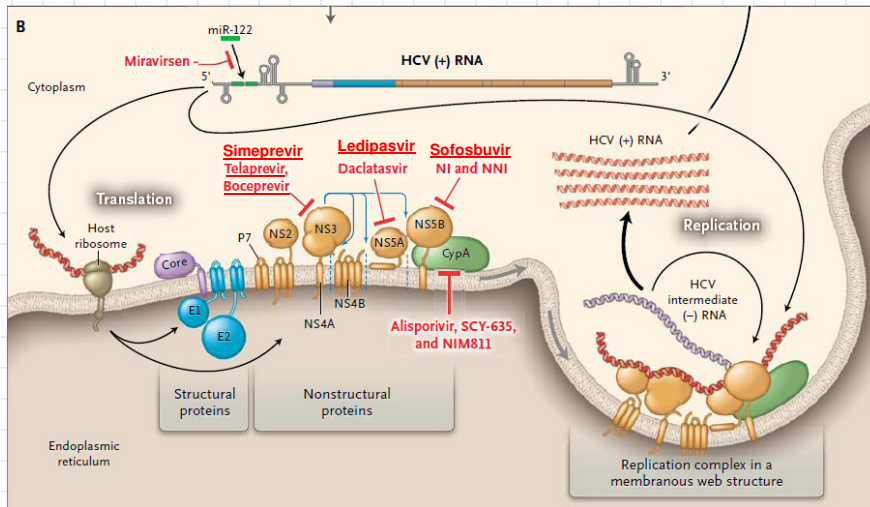
Some drugs are not recommended for first-line therapy. Smaller pills are for children or if larger pills are difficult to swallow. Some syrups are available. Pictures approximate to actual size.

Drug names	Recommended adult dose*	Total daily pills
NNRTIs: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (non-nukes)		
efavirenz ** (Sustiva) 600 mg or 200 mg	1 x 600 mg tablet (or 3 x 200 caps) once-daily, at night, not with high fat meal.	1 tablet (or 3 capsules)
nevirapine ** 200 mg and nevirapine 400 mg (Viramune PIR)	200 mg once-daily for first 14 days. Then 1 x 200 mg tablet, twice-daily or 2 x 200 mg once-daily, OR 1 x 400 mg prolonged release tablet once-daily (pic on right).	1 or 2 (based on 200 or 400 mg)
etravirine (Intellekt)	1 x 200 mg tablet, twice daily, take with food. Dispersible in water.	2
rilpivirine § (Edurant)	1 x 25 mg tablet, once-daily, take with main meal (500 kcal).	1
INIs: integrase inhibitors		
raltegravir (Isentress)	1 x 400 mg tablet, twice-daily. Take with or without food.	2
elvitegravir (Vitekta) ** (see also Stribild). Expanded access only.	1 x 85 mg or 1 x 150 mg tablet, once-daily in boosted PI. Take with food.	1
dolutegravir (Twicay) *	1 x 50 mg tablet, once-daily (or 1 x 50 mg twice-daily). With food if twice-daily but with or without otherwise.	1 or 2
CCR5 inhibitors (entry inhibitor)		
maraviroc * (Selcentri, Selzentry)	150 mg or 300 mg or 600 mg, as directed, depending on other ARVs in the combination.	1 or 2 or 4
bPI: boosted protease inhibitors		
atazanavir * § (Reyataz)	1 x 300 mg cap + booster, once-daily. Take with food. 150 mg and 200 mg capsules also available.	1 (+1 booster)
darunavir * § (Prezobid)	1 x 800 mg + booster once-daily for 1 x 600 mg + 100 mg booster twice-daily if resistance. Take with food.	1 or 2 (+1 or 2 boosters based on dose)
PK (pharmacokinetic) boosters		
cobicistat (C) § (Tybost)	150 mg tablet, once daily. Used to boost atazanavir, darunavir and elvitegravir.	depends on boosted drug
ritonavir (r) * (Norvir)	100 mg tablets used at different doses to boost other PIs.	depends on PI

Virus de la hepatitis C (HCV): ciclo vital y dianas terapéuticas

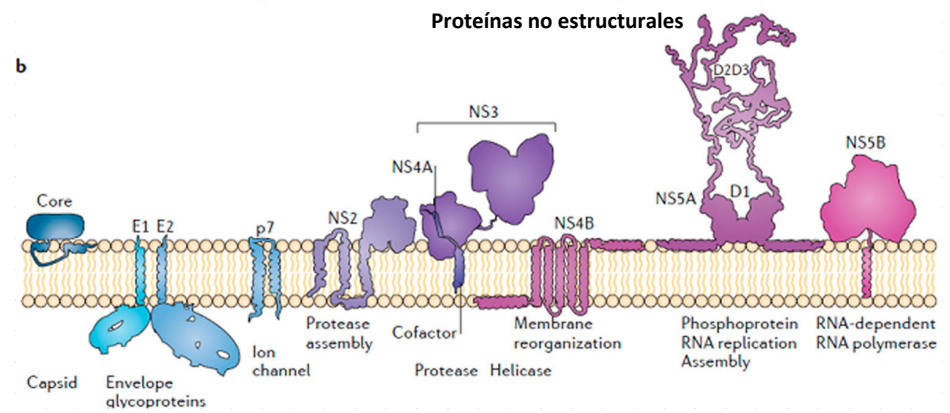
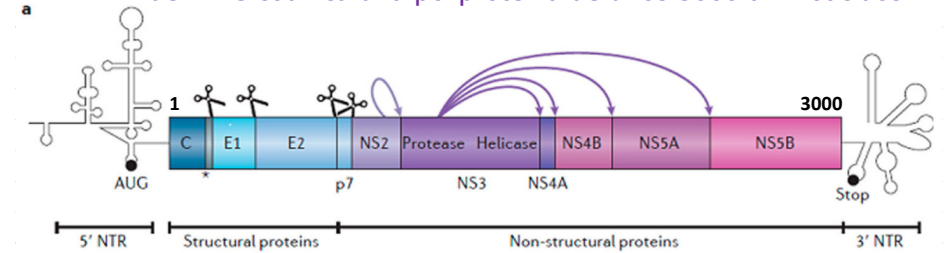


Virus de la hepatitis C (HCV): ciclo vital y dianas terapéuticas



CypA cyclophilin A
E envelope glycoprotein
GAG glycosaminoglycan
LDLR low-density lipoprotein receptor
NS nonstructural protein
NS3 protease
NI nucleoside analogue inhibitor: **sofosbuvir**
NNI non-nucleoside analogue inhibitor

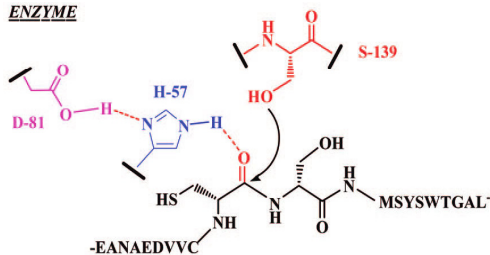
El ARN del VHC codifica una poliproteína de unos 3000 aminoácidos



PROTEASE HELICASE POLYMERASE

APTAYAQQTRGLLCIITSLTGRDKNQVEGEVQIVSTATQTFLATCIGVCWTVYHGA
 GTRTIASPKGPVIQMYTNDQDVLGVWPAPAPQGSRLTPCTCGSSDLYLVTRHADVI
 PVRRGDSRGLSLSPRISYLKGS⁸¹GGPLLC¹³⁹PAGHAVGLFRAAVCTRGVTKAVDFIPV
 ENLETTMRSPV

ENZYME

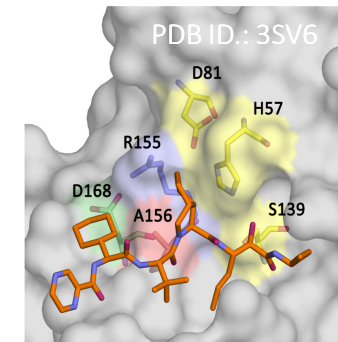
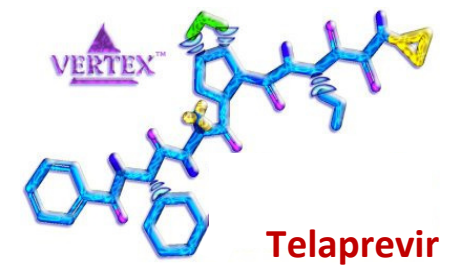
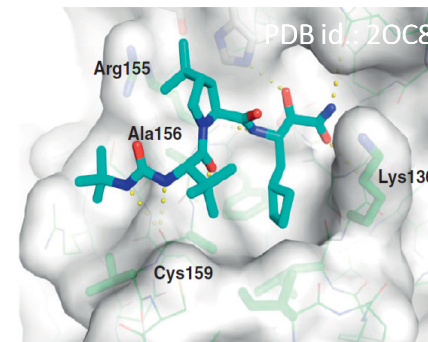
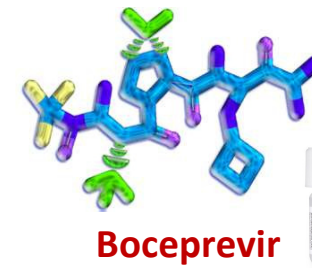
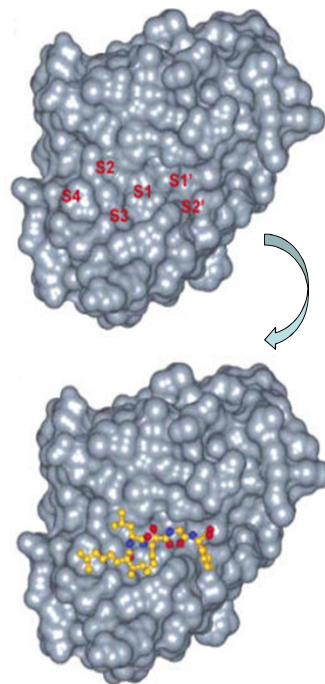


SUBSTRATE ⇌ 5A/5B

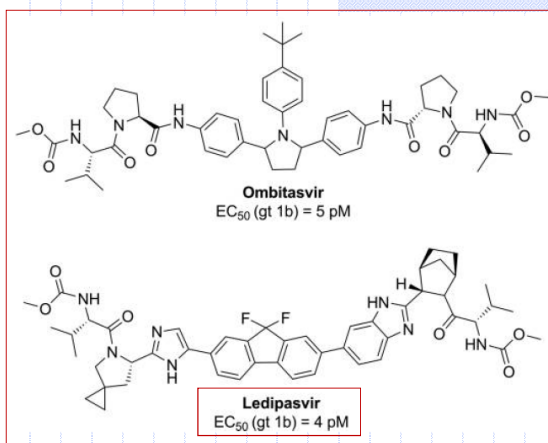
-WISSECTTPC -SGSWLRDIWD- ⇌ 4B/5A

-YREFDEMEEC -SQHLPIYEQG- ⇌ 4A/4B

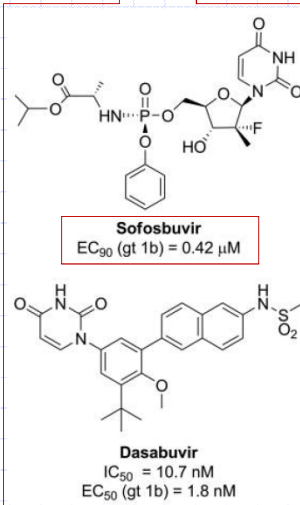
-CMSADLEVVT -STWVLVGGVL- ⇌ 3/4A



Aparición y selección de resistencias → **Simeprevir**, etc



NS5B



NS5A

Fármacos extraordinariamente potentes.
Ventajas de las asociaciones.

PAUTAS DE TRATAMIENTO RECOMENDADAS EN PACIENTES CON GENOTIPO 1 QUE NO HAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO



Sofosbuvir/Ledipasvir

- Recomendación general, incluyendo pacientes con cirrosis compensada: Sofosbuvir/Ledipasvir durante 12 semanas (AI). Pacientes sin cirrosis con ARN VHC < 6,8 log: considerar Sofosbuvir/Ledipasvir durante 8 semanas (BI)
- En pacientes con cirrosis descompensada: Sofosbuvir/Ledipasvir + RBV durante 12 semanas o Sofosbuvir/Ledipasvir durante 24 semanas (AI)

Paritaprevir/r- Ombitasvir + Dasabuvir (3D)

- Genotipo 1b: 3D durante 12 semanas (AI). Pacientes con cirrosis: 3D + RBV durante 12 semanas (AI)
- Genotipo 1a: 3D + RBV durante 12 semanas (AI). Pacientes con cirrosis: 3D + RBV durante 12 semanas 2 (AI)

Sofosbuvir + Simeprevir

Pacientes sin cirrosis 3,4: Sofosbuvir + Simeprevir durante 12 semanas, (AI).

Sofosbuvir + Daclatasvir

- Sofosbuvir + Daclatasvir durante 12 semanas (AI).
- Pacientes con cirrosis compensada y descompensada: Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV durante 12 semanas (AI)

<https://www.seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dccientificos/documentos/gehep-dc-2014-TratamientodelaHepatitisC.pdf>

ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO EN LA HEPATITIS C CRÓNICA con comprimidos antivirales de acción directa (AAD)

- ✓ son los medicamentos más seguros y eficaces para tratar la hepatitis C.
- ✓ son muy eficaces para eliminar la infección en más del 90% de las personas.
- ✓ se toman durante 8 a 12 semanas, si bien la duración del tratamiento depende del tipo de hepatitis C.

- ledipasvir-sofosbuvir
- ombitasvir-paritaprevir-ritonavir con/sin dasabuvir
- elbasvir-grazoprevir
- sofosbuvir-velpatasvir
- sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir
- glecaprevir-pibrentasvir

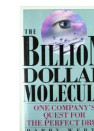


<https://www.nhs.uk/conditions/hepatitis-c/treatment/>

Medicamentos de prescripción más vendidos (2016)

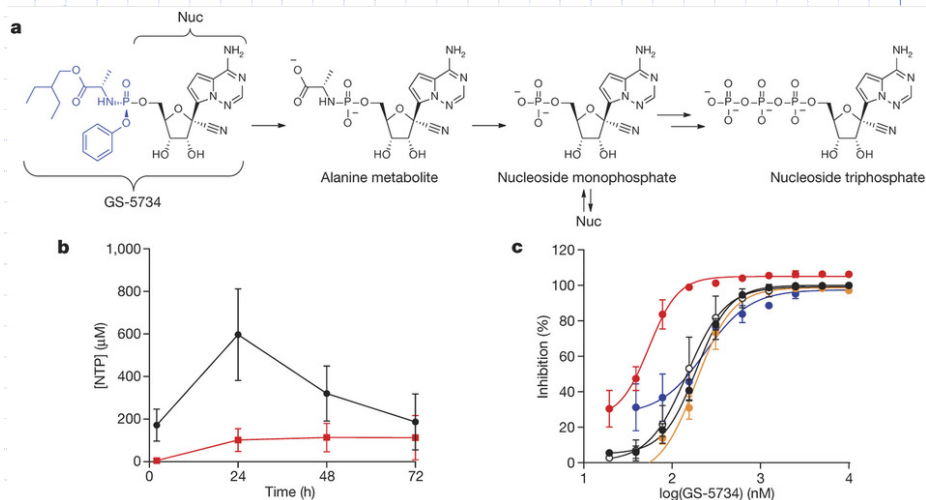
Medicamento	Principio activo	Compañía	Ventas (millardos \$)	Indicación principal
Humira®	adalimumab	AbbVie	16.078	Artritis reumatoide (AR)
Harvoni®	ledipasvir + sofosbuvir	Gilead	9.081	Infección por VHC
Enbrel®	etanercept	Amgen / Pfizer	8.874	AR
Rituxan®	rituximab	Roche (Genentech) / Biogen	8.583	AR, linfoma no-Hodgkin, LLC
Remicade®	infliximab	Johnson & Johnson / Merck	7.829	Enfermedad de Crohn
Revlimid®	lenalidomide	Celgene	6.974	Mieloma múltiple
Avastin®	bevacizumab	Genentech (Roche)	6.752	Antineoplásico
Herceptin®	trastuzumab	Roche (Genentech)	6.751	Cáncer de mama HER2+
Lantus®	insulina glargina	Sanofi	6.054	Diabetes
Prevnar 13® / Prevenar 13®	vacuna conjugada neumococo-difteria	Pfizer	5.718	Prevención infecciones por Streptococcus pneumoniae
Xarelto®	rivaroxabán	Bayer / Johnson & Johnson	5.390	Infarto y embolismo
Eylea®	aflibercept	Bayer / Regeneron Pharmac.	5.045	Degeneración macular
Lyrica®	pregabalina	Pfizer	4.966	Dolor neuropático
Neulasta® / Peglasta®	pegfilgrastim	Amgen / Kyowa Hakko Kirin	4.701	Acortar tiempo de neutropenia tras quimio
Advair® /Seretide®	fluticasona + salmeterol	GlaxoSmithKline	4.325	Asma y EPOC

Eliquis® (apixabán), comercializado por BMS & Pfizer, no está incluido en esta lista.



“blockbuster drug” = genera al propietario > 1.000.000.000 \$/año (“tremendo éxito en el mercado”)

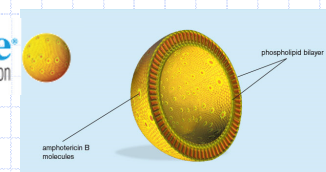
Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys



T.K. Warren et al *Nature* (2016) doi:10.1038/nature17180



AmBisome
(amphotericin B) liposome for injection



WHO and Gilead Sciences extend collaboration against visceral leishmaniasis

Besides donated medicines, financial assistance will expand leishmaniasis surveillance and control

23 September 2016 | Geneva — The World Health Organization (WHO) and Gilead Sciences have today signed a new agreement for the donation through WHO of 380 400 vials of AmBisome (liposomal amphotericin B for injection), extending their previous agreement to 2021.

The new five-year collaboration, estimated at US\$ 20 million, includes funding that will allow populations affected by visceral leishmaniasis to benefit from enhanced access to diagnosis and treatment.