

## CARACTERIZACIÓN FARMACOLÓGICA Y EVIDENCIA CIENTÍFICA DE USO DEL FAVIPRAVIR PARA PACIENTES CON COVID-19 EN BOLIVIA

*Dra. Thania Castillo V., Dra. Scarley Martínez P., Dra. Nelly Morales, Dr. Gunnar Arancibia, Dra. Sandra Ramírez*  
CENTRO DE INFORMACION DEL MEDICAMENTO  
cim@usfx.bo

Sucre Bolivia, septiembre 2020

[DOI 10.5281/zenodo.4526280](https://doi.org/10.5281/zenodo.4526280)



## CARACTERIZACIÓN FARMACOLÓGICA DEL FAVIPIRAVIR

El FAVIPIRAVIR es un derivado de pirazinacarboxamida oral y un análogo de guanina aprobado en algunos países para tratar la influenza, el ébola y el norovirus (McKee, Sternberg, Stange, Laufer, & Naujokat, 2020) puede ser encontrado en el mercado bajo las denominaciones de Avifavir<sup>1</sup>, y Avigan<sup>2</sup>

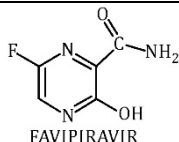


Gráfico N°1. Estructura química del 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida (Reina & Reina, 2017)

El Favipiravir se incorpora a las células y se convierte en Favipiravir ibofuranosil-5'-trifosfato (Favipiravir-RTP) por las células huésped. (Du & Chen, n.d.) El Favipiravir-RTP activo inhibe selectivamente la ARN polimerasa y previene la replicación del genoma viral. (Ministry of Health, 2014) Existen varias hipótesis sobre cómo el Favipiravir-RTP interactúa con la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp). Algunos estudios han demostrado que cuando se incorpora Favipiravir-RTP en una cadena de ARN naciente, previene la elongación de la cadena de ARN y la proliferación viral, estudios también han encontrado que la presencia de análogos de purina puede reducir la actividad antiviral de Favipiravir, lo que sugiere una competencia entre Favipiravir-RTP y nucleósidos de purina por la unión de RdRp. (Yousuke Furuta, Komeno, & Nakamura, 2017)

La biodisponibilidad de Favipiravir es casi completa al 97,6%. La Cmax media para la pauta posológica recomendada de Favipiravir es de 51,5 ug/ml, una administración de dosis única de 400 mg con alimentos, disminuye la Cmax; a dosis más altas o múltiples se produce una inhibición irreversible de la aldehído oxidasa (AO) y se reduce el efecto de los alimentos sobre la Cmax.

El volumen aparente de distribución de Favipiravir es de 15 a 20 litros; el 54% de Favipiravir se une a las proteínas plasmáticas, de esta fracción, el 65% se une a la albúmina sérica y el 6,5% a la glucoproteína ácida  $\alpha$ 1.

El antivírico sufre hidroxilación principalmente por la aldehído oxidasa y en menor grado por la xantina oxidasa al metabolito inactivo, se metaboliza ampliamente con metabolitos que se excretan principalmente en la orina, se estima que la vida media de eliminación varía de 2 a 5,5 horas (Y. Furuta et al., 2002b)

El régimen de dosificación oral recomendado para Favipiravir es el siguiente: Día 1: 1600 mg dos veces al día; Días 2-5: 600 mg dos veces al día. El CL / F (Aclaramiento total aparente del fármaco) informado para Favipiravir 1600 mg dosificado una vez al día es 2,98 L / h  $\pm$  0,30 y los valores CL / F para Favipiravir 600 mg dos veces al día los días 1-2 y una vez al día los días 3 a 7 son de 6,72 L / h  $\pm$  1,68 el día 1 y 2,89 L / h  $\pm$  0,91 el día 7. Actualmente no se han informado datos de aclaramiento para Favipiravir 1600 mg dos veces al día. (Silva Arouche et al., 2020)

---

<sup>1</sup> Rusia

<sup>2</sup> Japón

Según los estudios de toxicidad en ratas, la dosis letal por administración oral es > 2000 mg / kg, mientras que la dosis letal en perros y monos es > 1000 mg / kg. Los síntomas de sobredosis parecen incluir, pero no se limitan a, reducción del peso corporal, vómitos y disminución de la actividad locomotora.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas en perros, ratas y monos, los hallazgos notables después de la administración de Favipiravir oral incluyeron: efectos adversos en los tejidos hematopoyéticos como disminución de la producción de glóbulos rojos (RBC) y aumentos en los parámetros de la función hepática como aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP), alanina aminotransferasa (ALT) y bilirrubina total, y aumento de la vacuolización en los hepatocitos. También se observó toxicidad testicular. Se sabe que el Favipiravir es teratogénico; por lo tanto, se debe evitar la administración de Favipiravir a mujeres si se confirma o sospecha un embarazo. (Delang, Abdelnabi, & Neyts, 2018)

No se dispone de información sobre la toxicidad del Favipiravir en humanos. (Ministry of Health, n.d.) (Delang et al., 2018)

En cuanto a las interacciones, el metabolismo de atorvastatina, Celecoxib, diclofenaco, Diltiazem, Domperidona, Ketorolac, amiodarona, amitriptilina, cloroquina, fenitoína, lansoprazol, omeprazol, piroxicam, terbinafina, verapamilo, warfarina, zopiclona, testosterona, ibuprofeno y naproxeno puede disminuir cuando se combina con Favipiravir

El Favipiravir puede disminuir la tasa de excreción de digoxina, lo que podría resultar en un nivel sérico más alto.

La concentración sérica de loperamida, rifamicina y sildenafil se puede aumentar cuando se combina con Favipiravir.

La excreción de Aciclovir, ácido valproico, alopurinol, cefalexina, cefazolina, dexametasona, estradiol, estrógenos conjugados, hidroclorotiazida, **hidrocortisona**, indometacina, levofloxacino, metotrexato, oseltamivir, ranitidina, rosuvastatina, tetraciclina y valaciclovir se puede reducir cuando se combina con Favipiravir. (Y. Furuta et al., 2002a)

## **EVIDENCIA CIENTÍFICA DE USO DEL FAVIPIRAVIR PARA PACIENTES CON COVID-19**

### **Autorización por Agencias Reguladoras de Medicamentos**

No tiene autorización por la FDA ni la EMA aprobada para tratamiento de COVID19 y no hay recomendación sobre su uso en protocolos de manejo internacionales.

El Ministerio de Salud de la Federación de Rusia, otorgó el 29 de mayo de 2020, al avifavir (Nombre Comercial del Favipiravir) certificado de registro y se convirtió en el primer medicamento ruso aprobado para el tratamiento de pacientes con COVID-19. El 3 de junio de 2020, el Ministerio de Salud incluyó avifavir en la séptima edición de las directrices para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la nueva infección por coronavirus COVID-19 (Orozco González & Duque Zapata, n.d.)

La Agenda Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud - AGEMED del Ministerio de Salud, el 30 de agosto de 2020 puso en conocimiento de la población en general que habiendo sido revisada la evidencia científica, estudios clínicos de eficacia y seguridad por parte de la Comisión Farmacológica Nacional establecida mediante Ley del Medicamento N°1737 y Decreto Supremo N°25235, otorgó registro sanitario para importación del Favipiravir comprimido recubierto 200mg bajo el nombre comercial de Avifavir, destacando la escasa evidencia científica concluyente para la indicación COVID-19 (“CIRCULAR MS/AGEMED/CR/86/2020,” n.d.)

### Ensayos clínicos registrados

Para inicio de julio de 2020, de acuerdo al registro de clinicaltrials.gov (base de datos de estudios clínicos financiados con fondos públicos y privados realizados en todo el mundo), se registraron 28 ensayos clínicos para Favipiravir, de estos 3 ya completaron la fase de reclutamiento pero aún no se dispone de resultados, 1 estudio fue retirado por decisión del patrocinador en Sao Paulo, Brasil, cuatro evalúan la eficacia de Favipiravir solo vs atención estándar o placebo, 6 compararan el Favipiravir con HCLQ o LPV/RNV, estos últimos también en proceso de reclutamiento (Orozco González & Duque Zapata, n.d.)

Por otra parte, clinicaltrials.gov tiene un ensayo clínico registrado, que tiene como objetivo realizar una evaluación preliminar de la eficacia y la seguridad de avifavir, y seleccionar el régimen de dosificación óptimo para estudiar, adicionalmente compararlo con el estándar de atención en pacientes hospitalizados con neumonía moderada a grave por COVID-19, éste aún no ha iniciado reclutamiento. (Orozco González & Duque Zapata, n.d.)

**Tabla N°1 Evidencia disponible para uso de Avifavir (Nombre Comercial del Favipiravir)**

Autor /Fecha	Diseño del estudio	Pacientes	Intervención	Desenlace	Resultados	Comentarios/ Recomendaciones
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Chang Chen</li> <li>● Yi Zhang</li> <li>● Jianying Huang</li> <li>● Ping Yin</li> <li>● Zhenshun Cheng</li> <li>● Jianyuan Wu</li> <li>● Song Chen</li> <li>● Yongxi Zhang</li> <li>● Bo Chen</li> <li>● Mengxin Lu</li> <li>● Yongwen Luo</li> <li>● Lingao Ju</li> <li>● Jingyi Zhang</li> <li>● Xinghuan Wang</li> </ul> 15/04/20 (Chen et al., n.d.)	Ensayo prospectivo, aleatorizado, controlado, abierto, multicéntrico	n=240 (1:1). Síntomas leves moderados  Grupo umifenovir: n=120 (116 incluidos)  Grupo FVR: n=120	Terapia convencional + Umifenovir (600 mg /día) o Favipiravir (1600 mg/ cada 12 horas primer día seguido de 600 mg cada 12 horas) durante 10 días	Tasa de recuperación clínica del día 7. La latencia para el alivio de la pirexia y la tos, la tasa de oxigenoterapia auxiliar o la ventilación mecánica no invasiva (VMNI). Los datos de seguridad fueron recolectados durante 17 días.	La tasa de recuperación clínica del día 7 no difiere significativamente entre el grupo de Favipiravir (71/116) y el grupo de umifenovir (62/120) (P = 0.1396, diferencia de la tasa de recuperación: 0.0954; IC del 95%: -0.0305 a 0.2213). Favipiravir condujo a latencias más	Entre los pacientes con COVID19, Favipiravir, en comparación con umifenovir, no mejoró significativamente la tasa de recuperación clínica en el día 7. Favipiravir mejoró significativamente la latencia para aliviar la pirexia y la tos. Los efectos adversos causados por Favipiravir son leves y manejables.

					cortas para el alivio de la pirexia (diferencia: 1.70 días, P 0.05). El evento adverso asociado con Favipiravir más frecuentemente observado fue el aumento de ácido úrico en suero (16/116, OR: 5.52, P = 0.0014)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Qingxian Cai</li> <li>● Minghui Yang</li> <li>● Dongjing Liu</li> <li>● Jun Chen</li> <li>● Dan Shu</li> <li>● Junxia Xia</li> <li>● Xuejiao Liao</li> <li>● Yuanbo Gu</li> <li>● Qie Cai</li> <li>● Yang Yang</li> <li>● Chenguang Shen</li> <li>● Xiaohe Li</li> <li>● Ling Peng</li> <li>● Deliang Huang</li> <li>● Jing Zhang</li> <li>● Shurong Zhan</li> <li>● Fuxiang Wang</li> <li>● Jiaye Liu</li> </ul> <p>18/03/20 (Cai et al., 2020)</p>	estudio abierto de control no aleatorizado	n= 80 Neumonía leve moderada  Grupo FPV: n=35  Grupo control LPV/RTV n=45	Grupo FPV: Día 1: 1600 mg dos veces al día; Días 2-14: 600 mg dos veces al día + interferón B1A (IFN) por inhalación (5 millones de U dos veces al día) Grupo control LPV/RTV días 1-14: 400 mg / 100 mg dos veces al día) + IFN-B1A inhalado (5 millones de U dos veces al día).	Se evaluaron cambios en la tomografía computarizada (TC) de tórax, el aclaramiento viral y la seguridad de los medicamentos entre los dos grupos.	Se encontró un tiempo de eliminación viral más corto para el grupo FPV versus grupo control (mediana (RIC), 4 (2.5-9) versus 11 (8-13) días, P	En este estudio abierto de control no aleatorizado, FPV mostró efectos de tratamiento significativamente mejores en COVID-19 en términos de progresión de la enfermedad y eliminación viral; estos hallazgos sugieren que FPV tiene efectos de tratamiento significativamente mejores en COVID-19 en términos de progresión de la enfermedad y eliminación viral, en comparación con LPV / RTV.

## **Conclusiones**

Dado que la evidencia publicada para Favipiravir es limitada, se necesita más investigación para concluir su eficacia y seguridad para el tratamiento de pacientes con COVID-19. A la fecha se vienen ejecutando numerosos ensayos clínicos y es probable que se conozcan resultados en los próximos meses, estos hallazgos determinarán en última instancia si se debe usar Favipiravir más ampliamente en este entorno.

Se recomienda considerar que, aunque el Favipiravir se desarrolló originalmente para tratar la influenza, el dominio catalítico RdRp (el objetivo principal de Favipiravir) es previsiblemente similar para otros virus de ARN, este dominio catalítico RdRp conservado contribuye a la cobertura de amplio espectro de Favipiravir.

## **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

## Referencias bibliográficas

- Cai, Q., Yang, M., Liu, D., Chen, J., Shu, D., Xia, J., ... Liu, L. (2020). Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
- Chen, C., Zhang, Y., Huang, J., Yin, P., Cheng, Z., Wu, J., ... Wang, X. (n.d.). *Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
- Delang, L., Abdelnabi, R., & Neyts, J. (2018, May 1). Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Research*, Vol. 153, pp. 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.03.003>
- Du, Y.-X., & Chen, X.-P. (n.d.). Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. *CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS* /. <https://doi.org/10.1002/cpt.1844>
- Furuta, Y., Takahashi, K., Fukuda, Y., Kuno, M., Kamiyama, T., Kozaki, K., ... Shiraki, K. (2002a). In vitro and in vivo activities of anti-influenza virus compound T-705. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46(4), 977–981. <https://doi.org/10.1128/AAC.46.4.977-981.2002>
- Furuta, Y., Takahashi, K., Fukuda, Y., Kuno, M., Kamiyama, T., Kozaki, K., ... Shiraki, K. (2002b). In Vitro and In Vivo Activities of Anti-Influenza Virus Compound T-705. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46(4).
- Furuta, Yousuke, Komeno, T., & Nakamura, T. (2017). Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proceedings of the Japan Academy Series B: Physical and Biological Sciences*, Vol. 93, pp. 449–463. <https://doi.org/10.2183/pjab.93.027>
- McKee, D. L., Sternberg, A., Stange, U., Laufer, S., & Naujokat, C. (2020, July 1). Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacological Research*, Vol. 157, p. 104859. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104859>
- Ministry of Health, L. and W. (n.d.). Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau. Retrieved September 15, 2020, from <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>
- Ministry of Health, L. and W. (2014). Report on the Deliberation Results. Retrieved September 14, 2020, from <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>
- Orozco González, C., & Duque Zapata, N. (n.d.). *TRATAMIENTO COVID-19: Revisión de la Evidencia Elaborado por: Informe Técnico-Científico*.
- Reina, J., & Reina, N. (2017). Favipiravir, a new concept of antiviral drug against influenza viruses Revisión. In *Rev Esp Quimioter* (Vol. 30).
- Silva Arouche, T. da, Reis, A. F., Martins, A. Y., S. Costa, J. F., Carvalho Junior, R. N., & J. C. Neto, A. M. (2020). Interactions Between Remdesivir, Ribavirin, Favipiravir, Galidesivir, Hydroxychloroquine and Chloroquine with Fragment Molecular of the COVID-19 Main Protease with Inhibitor N3 Complex (PDB ID:6LU7) Using Molecular Docking. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 20(12), 7311–7323. <https://doi.org/10.1166/jnn.2020.18955>