El brincidofovir (3-hexadecyloxy-propyl-cidofovir) es un profármaco precursor del cidofovir, con una elevada biodisponibilidad por vía oral, vida media muy prolongada y menor toxicidad renal que el cidofovir.
Este fármaco se define como un antivírico lipídico conjugado, formado por un lípido unido covalentemente a un análogo nucleótido acíclico del cidofovir. Es un potente inhibidor de la ADN-polimerasa de gran variedad de virus ADN bicatenario: todos los virus de la familia herpes, incluyendo aquellos resistentes a aciclovir, adenovirus, poliomavirus (virus JC y BK), y poxvirus, que incluye el virus de la viruela. El brincidofovir también se ha utilizado para tratar infecciones por CMV resistente a ganciclovir, excepto en mutaciones a través de UL54, con disminución de su susceptibilidad. Además, posee actividad in vitro contra virus ARN, como el virus del Ébola.

USO CLÍNICO

En la actualidad, el brincidofovir se encuentra en fase de investigación, con ensayos clínicos (ECA) de fase II y fase III en curso, en pacientes adultos y pediátricos (https://clinicaltrials.gov).

Ha sido utilizado con éxito en pacientes pediátricos y adultos sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) en el tratamiento de casos graves de infecciones por adenovirus refractarios al tratamiento con cidofovir. También podría ser eficaz en el tratamiento anticipado de la infección subclínica por adenovirus en pacientes sometidos a TPH. Aunque un estudio en fase II sugiere que brincidofovir en profilaxis o en tratamiento anticipado podría reducir la incidencia posterior de infección y enfermedad por citomegalovirus (CMV) en pacientes sometidos a TPH; dichos resultados no han sido confirmados en otro ECA en fase III que evaluó dicha incidencia hasta 24 semanas después del TPH.

En relación con su eficacia en el tratamiento curativo de la enfermedad por CMV (particularmente en aquellos casos de fracaso terapéutico de los fármacos de primera línea o presencia de resistencias), aunque no existen en la actualidad estudios en curso, existen casos publicados con resultados prometedores.

Más de mil pacientes han recibido brincidofovir dentro de ECA o de uso compasivo, demostrando eficacia y seguridad en el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos (**E:** *off-label*).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Las dosis orales en los ECA en fase II y fase III fueron de:

Vía oral:

- **Menores de 18 años y menos de 50 kg de peso:**
  - 4 mg/kg en dosis única, administrada semanalmente, o 2 mg/kg en dosis única dos veces por semana durante 12 semanas.
  - Se debe utilizar preferentemente la suspensión oral.
- **Menores de 18 años y más de 50 kg de peso:**
  - 100 mg dos veces por semana, o 200 mg en dosis única semanal durante 12 semanas.
  - Se puede utilizar los comprimidos o la suspensión oral.

- En los ensayos clínicos se han reclutado pacientes desde el nacimiento.

La dosis máxima establecida en los ECA es de 4 mg/kg/dosis o 200 mg/dosis semanal. Dichas dosis exceden las concentraciones inhibitorias de la mayoría de los virus de ADN patógenos en humanos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

PRECAUCIONES

En base a la información actual, no requiere ajuste de dosificación en insuficiencia renal. En pacientes sometidos a técnicas de sustitución renal, debe dosificarse a 1 mg/kg una o dos veces por semana después de la diálisis.

No existen recomendaciones para el ajuste de dosis en insuficiencia hepática.

En este momento, no hay información sobre el uso de brincidofovir en el embarazo o su presencia en leche materna.

EFECTOS SECUNDARIOS

Los principales efectos adversos descritos en el paciente pediátrico (al igual que en el adulto) son gastrointestinales.

- Muy frecuentes: diarrea con potencial gravedad (70%)
- En comparación con el cidofovir, el brincidofovir tiene escasa o nula nefrotoxicidad, aunque se han detectado casos aislados de nefrotoxicidad reversible.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No existe información disponible en la actualidad sobre las interacciones farmacológicas de brincidofovir.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: consultar ficha técnica del medicamento.

Presentaciones comerciales: en la actualidad, el laboratorio ha suspendido el desarrollo del medicamento, tanto en adenovirus como en CMV. En casos graves y excepcionales podría suministrarse como uso compasivo. Deberá recibir la autorización por la AEMPS. Posteriormente, una vez autorizado, se solicitará su importación directamente al laboratorio en la siguiente dirección de correo electrónico: expandedaccess@chimerix.com

BIBLIOGRAFÍA

- Frange P, Leruez-Ville M. Maribavir, brincidofovir and letermovir: Efficacy and safety of new antiviral drugs for treating cytomegalovirus infections. Med Mal Infect. 2018;48(8):495-502.

- Grimley MS, Chemaly RF, Englund JA, *et al.* Brincidofovir for Asymptomatic Adenovirus Viremia in Pediatric and Adult Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Randomized Placebo-Controlled Phase II Trial. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(3):512-521.
- Harrison GJ. Antiviral Agents. En: Cherry JD, Harrison GJ, Sheldon L, Kaplan MD, William J, Steinbach MD, *et al*. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8.ª edición. Filadelfia: Elsevier; 2019. p. 2417-2436.
- Hiwarkar P, Amrolia P, Sivaprakasam P, Lum SH, Doss H, O'Rafferty C. Brincidofovir is highly efficacious in controlling adenoviremia in pediatric recipients of hematopoietic cell transplant. Blood. 2017;129(14):2033-2037.
- López SM, Michaels MG, Green M. Adenovirus infection in pediatric transplant recipients: are effective antiviral agents coming our way? Curr Opin Organ Transplant. 2018 Aug;23(4):395-399.

Fecha de actualización: agosto de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).