

## CAPÍTULO VII

### RESISTENCIA ANTIVIRAL

Abad J., Alcívar M., Espinoza J., González V.  
DOI: 10.55204/pmea.35.c81

**Jhuleidy Nathaly Abad Ordoñez** <sup>1</sup> [0000-0002-3608-4811]   
jhulynathaly20@gmail.com

**Marcela Lissette Alcívar Zambrano** <sup>1</sup> [0000-0002-1679-5341]   
marcealcivarz@gmail.com

**Jennifer Angelina Espinoza Bustos** <sup>1</sup> [0009-0000-7129-4737]   
angibustos0417@gmail.com

**Viviana Elizabeth González Merchán** <sup>1</sup> [0000-0001-8086-1430]   
elivi357@gmail.com

<sup>1</sup>Universidad Católica de Cuenca (UCACUE), Unidad Académica de Salud y Bienestar, Av. de las Américas y Humboldt 010107, Cuenca, Ecuador.

**Resumen:** En los últimos diez años, la aparición de nuevos medicamentos antivirales ha coincidido con una mayor concienciación sobre la resistencia a los antivirales. Aunque la importancia clínica de tales aislamientos de virus resistentes es predominante en personas inmunodeprimidas, también se han notificado la aparición y transmisión de tales mutaciones. Hoy en día se pueden tratar las enfermedades provocadas por el virus del herpes simple (VHS), el virus de la varicela-zóster (VVZ), el citomegalovirus (CMV), el virus de la gripe A y el virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1). Pero no siempre estos tratamientos son efectivos ya que pueden producir resistencia siendo fatal en pacientes inmunodeprimidos y convirtiéndose en un problema de salud pública e incrementando costos en el mismo y en los pacientes.

**Palabras Claves:** antivirales, resistencia, fármacos, virus, inmunodeprimidos.

**Abstract:** In the last ten years, the emergence of new antiviral drugs has coincided with an increased awareness of antiviral resistance. Although the clinical significance of such resistant virus isolates is predominantly in immunocompromised individuals, the emergence and transmission of such mutations have also been reported. Diseases caused by herpes simplex virus (HSV), varicella-zoster virus (VZV), cytomegalovirus (CMV), influenza A virus and human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) can be treated today. But these treatments are not always effective as they can produce resistance, which can be fatal in immunocompromised patients, becoming a public health problem and increasing costs to the public health system and to patients.

**Key Words:** antivirals, resistance, drugs, virus, immunosuppressed.

## INTRODUCCIÓN

La organización mundial de la salud (OMS) en el 2021 menciona que la morbilidad y la mortalidad asociadas a los virus pueden aumentar como consecuencia de la resistencia a los tratamientos antivirales si no se previene, poniendo en peligro la eficacia de los medicamentos utilizados para tratar las infecciones víricas. Este problema se debe al uso excesivo e inadecuado de los antivirales, desarrollando el origen de patógenos farmacorresistentes originando respuestas ineficientes a tratamientos de infecciones víricas incrementando la severidad de propagación de enfermedades <sup>(1)</sup>.

En cuanto a la resistencia antiviral es la facultad que tienen los virus de mutar y reproducirse ante un fármaco antiviral. Un informe emitido por la OMS en el 2021 menciona que el umbral de resistencia del VIH ante fármacos antivirales en 10 países de África Subsahariana alcanza el 10% antes del tratamiento <sup>(2)</sup>.

En los pacientes inmunodeprimidos, en los que la replicación vírica continua y la exposición prolongada a los fármacos dan lugar a la selección de cepas resistentes, la resistencia antivírica se está convirtiendo en una preocupación creciente <sup>(1)</sup>.

Shamaila Kausar y colaboradores en el 2021 mencionan que los 200 medicamentos más vendidos en la década de 2010 lideraban inhibidores de la proteasa como ritonavir, atazanavir y darunavir, inhibidores de la ADN polimerasa viral como aciclovir, tenofovir, valganciclovir y valaciclovir, e inhibidores de la integrasa como raltegravir. No obstante, existen algunos medicamentos para tratar los herpesvirus, numerosos para tratar la gripe y algunos antivirales totalmente nuevos para tratar las infecciones por VIH y hepatitis C <sup>(3)</sup>.

Este problema de deficiencia de tratamiento tiene como consecuencia un incremento de costos para el paciente y para el sistema de salud, por la necesidad de regir tratamientos de segunda y tercera línea más complejos, costosos y tóxicos <sup>(4)</sup>.

La resistencia a los antivirales se produce sobre todo por el uso prolongado de este tipo de medicamentos y por la replicación vírica continua que afecta más a personas con inmunosupresión. Dado que no existen alternativas eficaces a los antivirales de segunda línea, las consecuencias de la resistencia a la medicación podrían incluir enfermedades graves e incluso la muerte por una infección vírica progresiva <sup>(5)</sup>.

La preocupación por la farmacorresistencia exigirá un conocimiento más profundo de los aspectos pertinentes relacionados con el virus, el huésped y los

medicamentos, a medida que la terapia antiviral se haga más prevalente en las poblaciones de pacientes inmunodeprimidos <sup>(6)</sup>.

El conocimiento de las vías genéticas y las alteraciones víricas relacionadas ha hecho posible el desarrollo de enfoques genotípicos para la rápida identificación de la resistencia. Para disminuir el peligro de resistencia cruzada, existe una necesidad constante de medicamentos antivirales novedosos, menos tóxicos, pero aún eficaces <sup>(7)</sup>. Por medio de este capítulo del libro de infectología, los autores revisan, el uso y clasificación de los antivirales, resistencia a los antivirales y la forma de detección de la resistencia.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

La presente investigación fue efectuada a través de una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos como SciELO, PubMed, Taylor & Francis, Google Académico, Frontiers y en la Royal Society of Chemistry, así también diferentes sitios web entre los cuales están las páginas oficiales de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS) y el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, dichas páginas y revistas científicas fueron escogidas debido a que proporcionan información de alto impacto y relevante al tema de interés que en este caso es la resistencia antiviral.

Se realizó mediante una pesquisa exhaustiva de artículos originales y de revisión, así como páginas web con información certera y relevante entre los años 2018 y 2023. Para una mejor búsqueda efectuó el uso de filtros con el fin de obtener dichas fuentes, se utilizaron palabras en español e inglés relacionados con la temática. Se logro obtener 33 fuentes de información, de las cuales se procedió a realizar una lectura y análisis profundo que permitieron finalmente delimitar 18 documentos que se incluirían en este trabajo de investigación.

## **RESULTADOS**

Antivirales: Según la asociación de la academia de la lengua española el significado de antivírico es un medicamento, sustancia o procedimiento que se utiliza para combatir los virus. A principios de la década de 1960 aparecieron los primeros antivirales autorizados, pero ninguno de ellos consiguió cumplir las expectativas ya que la mayoría de los científicos creían desde hacía tiempo: que, como el virus y la célula están tan estrechamente relacionados, las infecciones víricas no se pueden cura, debido a que los fármacos antivíricos eran mínimamente efectivos y tóxicos <sup>(8)</sup>.

El mecanismo de acción en el que se basa un agente microbiano es el disminuir o eliminar por completo la actividad del virus infectante, tratando de causar los menos efectos posibles en el huésped. Pues básicamente este mecanismo se basa en obstaculizar la unión de las células del huésped con el virus, además de inhibir tanto la transcripción como la traducción del virus y por ende su ensamblaje <sup>(9)</sup>.

Los antivirales son medicamentos que combaten las enfermedades víricas. Los inhibidores de la unión al virus, los inhibidores de la entrada del virus, los inhibidores de la cubierta, los inhibidores de la polimerasa, los inhibidores de la proteasa, los inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos y nucleótidos y los inhibidores de la integrasa son algunos medicamentos antivirales dirigidos específicamente contra los virus <sup>(3)</sup>. Entre estos antivirales tenemos:

Aciclovir que es un derivado de la guanosina acíclico inhibiendo el ADN polimerasa y replicación del ADN viral, en especial del herpes simple tipo 1 y 2, Epstein-Barr y varicela. La timidina quinasa del virus del herpes simple está directamente relacionada con su presencia. El monofosfato de aciclovir producido por el virus es transformado por enzimas celulares en un compuesto antiviral llamado trifosfato de aciclovir. Los efectos adversos son mínimos <sup>(10)</sup>.

Valaciclovir es un fármaco en su forma inactiva, el mismo que al ser consumido por vía oral se convierte en aciclovir teniendo una similar eficacia y mayor biodisponibilidad, por medio de la hidrólisis enzimática que cursa con el mismo mecanismo de acción <sup>(10)</sup>.

Ganciclovir es un acíclico nucleósido análogo derivado de la guanosina. Su acción viroestática actúa inhibiendo la síntesis del ADN viral, bloqueando el trascurso de elongación del ácido nucleico, se activa contra todos los herpes virus humanos, actuando contra los citomegalovirus (CMV). Además, su toxicidad es superior al aciclovir y, como resultado, se usa principalmente para tratar infecciones graves por CMV en personas inmunocomprometidos y en infección severa por el virus de la hepatitis B <sup>(10)</sup>.

Valganciclovir es considerado un profármaco del aciclovir teniendo una similar eficacia y mayor biodisponibilidad, se usa para el tratamiento de infecciones por el virus de la varicela zoster y virus de herpes simple <sup>(10)</sup>.

Cidofovir es un fármaco nucleotídico-cistidínico, que actúa de gran manera ante los virus herpéticos. El cidofovir retrasa la elongación de la cadena, inhabilitando la síntesis del ADN del virus <sup>(10)</sup>.

Famciclovir – Penciclovir este es un profármaco esterdiacetílico del 6-desoxipenciclovir, además este fármaco por medio de la desacetilación de la cadena lateral y oxidación de un anillo purínico llega a convertirse en penciclovir, y este se encarga de inhibir la síntesis del ADN viral <sup>(10)</sup>.

Foscarnet o fosfonofarmato trisódico este fármaco disminuye la síntesis del ácido nucleico viral ya que ejerce su acción en contra del ADN polimerasa de los virus del herpes (CMV) o en la retrotranscripción del VIH <sup>(10)</sup>.

Idoxiuridina este fármaco es un semejante timidínico yodado, el mismo que con su acción da como resultado mutaciones en la síntesis de ADN, también existe una equivocación en el desarrollo de proteínas y una disminución de la replicación del virus, por medio de una síntesis de la replicación viral al incorporarse al ADN del genoma <sup>(10)</sup>.

Trifluridina este medicamento no permite la activación de la timidilato-sintasa. Sabiendo que la trifluridina está incorporada en el ADN viral <sup>(10)</sup>.

Interferones (IFN) activan la vía JAK-STAT e incitan a la transcripción de genes que son necesarios para el anabolismo de 20 o más proteínas, que interfieren en gran medida en las diferentes fases de la penetración del virus. En este grupo se encuentra el interferón alfa con actividad antiviral para el tratamiento de infecciones severas por virus de hepatitis B y C, de igual forma se usa para infecciones como el retrovirus, rinovirus y papilomavirus <sup>(10)</sup>.

Telbivudina es similar a la timidina. Produce la aparición de anticuerpos contra el virus del antígeno E de la Hepatitis y del antígeno de superficie <sup>(10)</sup>.

Oseltamivir es un inhibidor de la glicoproteína de la superficie viral, este medicamento tiene gran eficacia tanto en el tratamiento como en la prevención del virus de la influenza A y B <sup>(10)</sup>.

Zanamivir el ácido sálico es su análogo, pues este elimina de manera muy efectiva la neuraminidasa de los virus de influenza A y B. Este medicamento desarrolla una adherencia viral en el área celular y así, no se reproduce el virus en las vías respiratorias <sup>(10)</sup>.

Ribavirina tiene una semejanza a la guanosina en su estructura y funcionalidad. Es un derivado de nucleósido, inhibiendo la enzima deshidrogenasa la cual es importante en la síntesis de trifosfato de guanosina. La ribavirina In vitro, es eficaz contra una variedad de virus de ADN y ARN, pero in vivo es ineficaz. Sin embargo, la inhibición de la terminación o punto final del ARN mensajero viral es su efecto antiviral más importante <sup>(10)</sup>.

Por ende, los antivirales son distinguidos y empleados en la práctica médica por modificar la replicación del microorganismo viral a través su amplio modo de acción, puesto que su objetivo es alterar la actividad celular tanto en el organismo del huésped para mejorar la respuesta ante el cuadro infeccioso, como también para bloquear el mecanismo de conjugación del patógeno invasor <sup>(11)</sup>.

Éstas, comprenden propiedades de gran relevancia clínica y de estudio que comparten diversos grupos de virus o gérmenes virales específicos, especialmente aquellos donde se aplican dianas terapéuticas dirigidas a enzimas, como es el caso de la influenza, donde se actúa contra la neuraminidasa <sup>(11)</sup>.

A nivel proteico, se distinguen múltiples herramientas de tratamiento orientadas a estos elementos clave en la estructura viral; para lo cual se han investigado y empleado los inhibidores de la proteasa, dirigidas para el manejo del virus de la hepatitis C (VHC) y del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); otros complejos de partículas distinguidos en este grupo terapéutico que impiden acciones moleculares son los bloqueantes de la polimerasa y los inhibidores de pan-coronavirus <sup>(11)</sup>.

Los antivirales permiten conseguir una adecuada respuesta terapéutica en el curso de infecciones y, desempeñan un papel tanto profiláctico como coadyuvante ante contagios que, subsecuentemente, se tornan en brotes epidémicos que han sido desencadenados por agentes patógenos para los cuales no se cuenta con tratamientos eficientes ni seguros <sup>(11)</sup>.

Por lo cual, mediante las vacunas administradas a la población, se obtiene una gran medida de prevención y varios otros aprovechamientos en beneficio para la comunidad de pacientes, así también para la sociedad científica <sup>(11)</sup>.

Con ello en mención, se han permitido diversas investigaciones respecto al avance de fármacos a través de ensayos clínicos donde se valora la repercusión clínica de las vacunas empleadas a la comunidad, y, se han desarrollado estudios donde se analiza de la resistencia viral generada por las barreras genéticas, conferidas precisamente por aquellos microbios virales que codifican el ARN polimerasa dependiente de ARN (RNA-dependent RNA polymerase: RdRp), lo cual se debe a la incrementada replicación viral que poseen y su mecanismo de recombinación <sup>(11)</sup>

Al identificar los factores que conllevan hacia la resistencia viral, se han realizado determinaciones objetivas respecto a los componentes celulares del organismo hospedador, enfocadas en las vías celulares fisiológicas comunes que se encuentran

implicadas y alteradas por virus que compartan mecanismos y conductas patógenas similares para desarrollar dicha resistencia <sup>(11)</sup>.

Para este tipo de casos, se han empleado y se continúan desarrollando terapias combinadas en pro de mejorar la respuesta inmune del huésped a nivel molecular ante la presente infección, como es el caso de la hidroxiquinolina, las cinasas, las proteínas de choque térmico, el factor de iniciación eucariota 2 $\alpha$  y las ciclofilinas <sup>(11)</sup>.

Estas últimas cuentan con gran valor significativo puesto que se encargan de múltiples funciones, tanto inmunomoduladoras como transcripcionales, ya sean propias de estas proteínas o en combinación con la calcineurina; entre las principales destacan: la estimulación y quimiotaxis de las células blancas, modulan el mecanismo infeccioso de los viriones como corresponde en el VIH, gradúan la señalización celular, participan en el procesamiento del ARNm y median la transcripción, son fundamentales en el correcto plegamiento proteico, regulan la capacidad de impregnación en la mitocondria, poseen actividad antioxidante, y al combinarse con la calcineurina logran bloquear la reactivación de las células T ante estímulos externos, y, subsecuente liberación de citoquinas, especialmente IL-2 ejercen, especialmente, sobre el paciente con diabetes, patología hipertensiva, y demás repercusiones tóxicas en órganos nobles como es el riñón y el sistema nervioso central <sup>(12)</sup>.

Indirectamente, se cuenta también con otros medicamentos considerados antivirales, como los inhibidores de entrada/fusión y los anticuerpos que regulan el sistema inmunitario. Los primeros se han dirigido terapéuticamente para el manejo del VIH, puesto que actúan a nivel molecular con el objetivo de bloquear los procesos de invasión patógena en el organismo del huésped; los segundos impiden la entrada del virus, potencian al sistema y la respuesta inmunológica ante el germen viral, como lo ofrece los IFN, los cuales se hayan aceptados para el manejo de VHC y VHB <sup>(12)</sup>.

Los pseudovirus comprenden también alternativas de interés para conocer el mecanismo de invasión y comportamiento viral. Estos elementos genómicos, se comportan como agentes que informan respecto a las funciones propias de replicación y cinética, otorgadas por componentes específicos del virus, sus proteínas de envoltura, las cuales han sido inmersas en la célula huésped. Mediante la detección de la actividad de la Luciferasa, un gen indicador, se distinguen las características fenotípicas del patógeno en mención; por ende, delimita estudios en cuanto a su mecánica de acción dirigida a los componentes fenotípicos y sus propiedades, tanto de acoplamiento molecular, como fisicoquímicas <sup>(12)</sup>.

Estos datos e investigaciones han tomado gran relevancia debido a los estudios de cribado, permiten conocer el comportamiento viral a partir de componentes biológicos, especialmente las proteínas, y demás estructuras que conforman el virus; así mismo, se puede analizar la capacidad y actividad de estos elementos virales para atravesar e invadir los tejidos en el hospedador; de tal manera que se logre enfocar las investigaciones respecto a la introducción de fracciones estructurales, similares a las que componen los fármacos, y permitiendo conocer el comportamiento posterior a la invasión, su mecanismo de acción molecular, abarcando desde el nivel enzimático hasta proteico, junto con su repercusión sistémica <sup>(12)</sup>.

Al hablar de resistencia a los fármacos antivirales se hace referencia a un conjunto de virus que en sus proteínas presentaran variaciones, es decir mutaran. Este cambio perjudica la acción del fármaco debido a que estas estructuras son sus dianas. En gran parte dicho proceso puede llegar a ser inevitable, y se encuentra relacionado directamente con la replicación viral, su aparición y posterior propagación se rigen a través de las reglas que se describen por Darwin en su obra de la selección natural. <sup>(5,13)</sup>

Los principios del surgimiento de la resistencia a un antiviral son esencialmente dos. El primero menciona que esta surge cuando un microorganismo en presencia de un fármaco o droga continua su replicación, y el segundo parámetro trata de que la replicación ocurre de manera esporádica, sin embargo, prevalece a la variante común, lo que tendrá como resultado que el virus tenga una mayor descendencia que no será sensible al medicamento. <sup>(14)</sup>

En ciertas ocasiones además se puede llegar a desarrollar una resistencia cruzada a un conjunto de fármacos que provienen de la misma clase o familia, en varias ocasiones esto representara un fracaso en la terapia de varias enfermedades que tienen como etiología los virus, provocando graves consecuencias en el ámbito de la salud del paciente, como de su economía debido a que según datos de la OMS esta situación genera un costo a la sociedad de aproximadamente 55 mil millones de dólares anuales. Por tales motivos es indispensable buscar estrategias que permitan evitarla. <sup>(15)</sup>

En la actualidad este tema es de suma importancia ya que es considerado como una amenaza en la salud pública, en los últimos años se ha observado un aumento en sus cifras. La OMS estima que en conjunto la resistencia a los antimicrobianos ocasiona anualmente en el mundo 700 000 muertes, cifra que va a en aumento y que se espera que para el año 2050 alcance los 10 millones. En Ecuador se ha establecido el Plan Nacional para la Prevención y Control de la resistencia antimicrobiana RAM 2019-

2023, con el cual se plantea como objetivo disminuir el riesgo de la resistencia a los antimicrobianos, 60 hospitales se encuentran dentro de la vigilancia que se estableció en este acuerdo. <sup>(15,16)</sup>

Esta resistencia a los fármacos antivirales se detecta de diferentes formas:

- **Fenotípica:** La resistencia fenotípica, se verifica por medio de métodos *in vitro*, pues este método tradicional se da por cultivos de tejido, donde el virus crece en un campo que tiene concentraciones crecientes de un fármaco antiviral. Se da la concentración inhibitoria de 50% (IC50), que se descifra como la concentración del medicamento que disminuye el 50% de la replicación viral catalogándolo como el criterio de valoración (17). La concentración inhibitoria de 50% (IC50) susceptibles es menor a la del virus resistente, pues en este método se cuenta las placas virales o se mide la agrupación del antígeno o ácido nucleico viral, para obtener el grado de la replicación viral, la IC50 aumenta en base al porcentaje de la población viral que tiene la mutación. Sin embargo, es una pena conocer que la técnica fenotípica consta de mucho tiempo para su valoración (17).
- **Genotípica:** Este método requiere información de la mutación esperada, por ende, es rápido, sin embargo, no da a conocer un porcentaje de la cantidad de la población que tiene el virus con mutación. Si la población muestra como resultado que del 1 al 5% poseen una mutación este puede no detectarse, especialmente si hay una comparación con un 90% de la población que esta mutada (17).

**Cuantificación Viral En Respuesta Al Tratamiento:** Métodos cuantificables como cultivo, reacción en cadena de polimerasa, o valoración de antígeno, son de rápida detección y no requieren información de una mutación esperada como el método detallado anteriormente. Pues la resistencia al medicamento se da si no ocurre un descenso de la afectación del huésped en base a que se sigan las indicaciones establecidas y con una dosis adecuada, y también si la afectación o la carga viral del paciente al inicio disminuye, pero luego se exacerba <sup>(17)</sup>.

## DISCUSIÓN

Según Holmes, la resistencia antiviral está conferida por sus proteínas estructurales y que el mecanismo replicativo es la clave para entender el comportamiento patógeno del germen viral; esto, difiere respecto a lo mencionado por Adamson, quien puntualiza que la resistencia en mención está dada por las barreras

genéticas que presentan únicamente aquellos virus que codifican el ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRps).<sup>(16)</sup>

Acorde a Hiscox, la farmacorresistencia ha tomado gran relevancia en los pacientes con compromiso en el sistema inmune, hallazgo que concuerda con el trabajo de Genude, aunque en este último se agregan los efectos tóxicos que se manifiestan en los pacientes con patología diabética y/o hipertensiva.<sup>(13)</sup>

En lo que respecta al impacto socioeconómico, la OMS ha indicado que la inadecuada respuesta a la infección viral y un mayor requerimiento de medicamentos coadyuvantes, implican manejos terapéuticos más complicados y, en ciertos casos según la disponibilidad de recursos del establecimiento de salud y variables demográficas, inasequibles para el paciente.<sup>(17)</sup>

Estos resultados guardan relación con lo que sostiene Matthew et al, quien señala que las personas polimedicadas con varios agentes antivirales, desarrollan resistencia cruzada a los fármacos y culminan en fracaso terapéutico.<sup>(12)</sup>

Shamaila Kausar y colaboradores han mencionado a los inhibidores enzimáticos que logran bloquear a la proteasa, éstas comprenden herramientas terapéuticas las cuales guardan relación con lo que Adamson ha indicado respecto a los inhibidores de la polimerasa; además, señala un manejo integral y significativamente mejor, puesto que ha demostrado la potenciación de la respuesta inmune del hospedador al emplear inmunomoduladores como el INF y ha adicionado medicamentos esteroideos, como es la dexametasona, para el control del cuadro inflamatorio sistémico.<sup>(16,17)</sup>

Los descubrimientos de Holmes y Agut concuerdan que la resistencia viral y la sensibilidad a los fármacos es detectada a través de estudios in vivo e in vitro, específicamente a través de la IC50; sin embargo, estas pruebas en mención, han sido desplazadas por estudios más específicos y veloces como lo ha indicado la Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Matthew et al, quienes por su parte postulan que al analizar la reacción de la cadena la de polimerasa, la cuantificación de antígenos y emplear medios de cultivo para el desarrollo del patógeno, no se requiere que el virus mute para conocer el comportamiento, las resistencias y sensibilidades que estos agentes virales presenten ante los cultivos en mención.<sup>(12,16,17)</sup>

## **CONCLUSIONES**

La resistencia viral puede ser detectada por varios métodos ya sea el fenotípico que es un método que se desarrolla por medio de un cultivo de un tejido donde el virus crece en un campo que tiene concentraciones crecientes de un fármaco antiviral, donde

da la concentración inhibitoria de 50% ( $IC_{50}$ ), pues en esta técnica la resistencia fenotípica, se verifica por medio de métodos in vitro, y por lo cual una desventaja seria que tarda mucho tiempo en detectarse. También existe la técnica genotípica, el mismo que requiere una mutación esperada del virus para poder detectarla, sin embargo, este procedimiento es rápido. Y por último la Cuantificación viral en respuesta al tratamiento, los cuales son de rápida detección y no requieren información de una mutación esperada como el método detallado anteriormente. Pues la resistencia al fármaco se da cuando a pesar de que el tratamiento y las indicaciones son las adecuadas y son cumplidas rigurosamente el paciente al inicio disminuye la infección, pero luego esta se exacerba.

Además, con el pasar de los años, investigadores mencionan que la clave para comprender el comportamiento patógeno del virus es el mecanismo replicativo, por otro lado, también difieren con la idea de que dicha resistencia está dada por las barreras genéticas que presentan únicamente aquellos virus que codifican el ARN polimerasa dependiente de ARN. Sin embargo, varios concuerdan que esta farmacorresistencia, se presenta con mayor frecuencia en pacientes inmunocomprometidos.

## REFERENCIAS

1. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. [cited 2023 Mar 12]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
2. La OMS publica el informe de 2021 sobre la farmacoresistencia del VIH [Internet]. [cited 2023 Mar 12]. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/24-11-2021-who-releases-hiv-drug-resistance-report-2021>
3. Kausar S, Said Khan F, Ishaq Mujeeb Ur Rehman M, Akram M, Riaz M, Rasool G, et al. A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *Int J Immunopathol Pharmacol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 14];35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33726557/>
4. Farmacoresistencia del VIH - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [cited 2023 Mar 12]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/farmacoresistencia-vih>
5. Agut H. Antivirales (a excepción del virus de la inmunodeficiencia humana y la hepatitis). *EMC - Tratado Med* [Internet]. 2022 May [cited 2023 Mar 14];26(2):1. Available from: [/pmc/articles/PMC9167942/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33726557/)
6. Strasfeld L, Chou S. Antiviral Drug Resistance: Mechanisms and Clinical Implications. *Infect Dis Clin North Am*. 2010 Jun 1;24(2):413–37.
7. Uriarte Villares E. Quimioterapia antiviral a comienzos del siglo XXI. *Offarm* [Internet]. 2001 Apr 1 [cited 2023 Mar 15];20(4):80–104. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-quimioterapia-antiviral-comienzos-del-siglo-12004005>
8. Adams P. Gertrude Elion: conoce a la científica que le dio al mundo medicamentos antivirales | National Geographic [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 15]. p.1. Available from: <https://www.nationalgeographicla.com/ciencia/2020/09/gertrude-elion-cientifica-antivirales>
9. Pérez Herra VH, Barquero M. Agentes antivirales retrovirus para infecciones causadas no por retrovirus. *Acta Pediátrica Costarric* [Internet]. 2001 [cited 2023 Mar 12]; 15(3):95–105. Available from: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-00902001000300002&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00902001000300002&lng=en&nrm=iso&tlng=es)
10. Romero HR, Rojas PN, De La Parte-Pérez MA, Villegas Blanco Y, Barrios HR, Ceballos GV. Agentes antivirales. *Bol Venez Infectol* [Internet]. 2016 [cited 2023 Mar 14]; 27:14. Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/10/2180/01-reyes-h-65-78.pdf>
11. Adamson CS, Chibale K, Goss RJM, Jaspars M, Newman DJ, Dorrington RA. Antiviral drug discovery: Preparing for the next pandemic. *Chem Soc Rev* [Internet]. 2021 Mar 21 [cited 2023 Mar 13];50(6):3647–55. Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/2021/cs/d0cs01118e>
12. Gegunde S, Alfonso A, Alvarino R, Alonso E, Botana LM. Cyclophilins A, B, and C Role in Human T Lymphocytes Upon Inflammatory Conditions. *Front*

- Immunol [Internet]. 2021 Mar 30 [cited 2023 Mar 13];12:1–11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.609196/full>
13. Holmes EC, Hurt AC, Dobbie Z, Clinch B, Oxford JS, Piedra PA. Understanding the Impact of Resistance to Influenza Antivirals. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Mar 14];34(2):1–13. Available from: </pmc/articles/PMC7950363/>
  14. Hiscox JA, Khoo SH, Stewart JP, Owen A. Shutting the gate before the horse has bolted: is it time for a conversation about SARS-CoV-2 and antiviral drug resistance? J Antimicrob Chemother [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Mar 14];76(9):2230. Available from: </pmc/articles/PMC8361339/>
  15. Matthew AN, Leidner F, Lockbaum GJ, Henes M, Zephyr J, Hou S, et al. Drug design strategies to avoid resistance in direct-acting antivirals and beyond. Chem Rev [Internet]. 2021 Mar 3 [cited 2023 Mar 14];121(6):3238. Available from: </pmc/articles/PMC8126998/>
  16. Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Reporte de datos de resistencia a los antimicrobianos en Ecuador. Minist Salud Publica [Internet]. 2018;2(1):1–10. Available from: [https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/08/gaceta\\_ram2018.pdf](https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/08/gaceta_ram2018.pdf)
  17. Ryan Kenneth, Ray George. Fármacos antivirales y resistencia | Sherris. Microbiología médica, 6e | AccessMedicina | McGraw Hill Medical [Internet]. 2011 [cited 2023 Mar 14]. p. 750. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookId=2169&sectionId=162980099>