

Agentes antivirales

Heberto Reyes Romero¹, Pedro Navarro Rojas², María Antonia de la Parte-Pérez³, Yollany Villegas Blanco⁴, Heberto Reyes Barrios⁵, Gladys Vargas Ceballos⁶

Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina Luis Razetti (Cátedras de Pediatría Médica B y Medicina Tropical), Escuela de Enfermería (Cátedra de Microbiología). Hospital José M. Vargas de Caracas. Servicio de Imaginología

RESUMEN

Para evaluar y analizar los avances terapéuticos de los antivirales, se consideró necesario describir y actualizar aspectos relevantes de estos agentes infecciosos, destacándose fundamentalmente su estructura (núcleo y cápside), las fases de la replicación viral, los dos grandes grupos y como se integran de acuerdo al ácido nucleico que contienen, ADN y los que incluyen al ARN en su estructura. Entre los primeros, se incluye el virus de la hepatitis B y el del Herpes simple. Para los que contienen ARN se incluye entre otros, los virus de las hepatitis A, C, delta y G. Se describen y evalúan los diferentes fármacos antivirales, resaltando su composición química, mecanismo de acción, usos terapéuticos, absorción, distribución, eliminación corporal y sus efectos adversos. Se efectúan comentarios finales sobre los avances científicos que están ocurriendo en el desarrollo de estos antivirales tan necesarios para el tratamiento de enfermedades de etiología viral, agentes que continúan ejerciendo sus efectos letales sobre la humanidad.

Palabras clave: Antivirales, infecciones virales, enfermedades infecciosas

SUMMARY

To evaluate and analyze the therapeutic advances on antiviral agents, it was considered necessary to describe and actualize the most relevant aspects of these infectious agents, emphasizing the viral structure (core and capsid), the different phases of viral replication, the classification of the two different viral groups according the nucleic acid in their structure, DNA and those including RNA. Among the first group there are included the hepatitis B virus (HBV) and the Herpes simplex virus. For the RNA viruses we have considered, among others, hepatitis viruses A, C, delta and G. It is described and evaluated the different antiviral agents, emphasizing their chemical composition, mechanism of action, therapeutic uses, absorption, body distribution and elimination and their adverse effects. Finally, comments are made as to the scientific advances that are taking place related to the development of these antiviral agents so important for the treatment of viral infectious diseases that are being so deleterious to mankind.

Key words: Antiviral agents, viral infections, viral infectious diseases.

¹Heberto Reyes Romero. Profesor titular. Cátedra de Pediatría Médica B. Escuela de Medicina Luis Razetti. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela (UCV)

²Pedro Navarro Rojas. Profesor titular. Cátedra de Medicina Tropical. Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina. UCV

³María Antonia de la Parte-Pérez. Profesor titular. Cátedra de Microbiología. Escuela de Enfermería. Facultad de

Medicina. UCV

⁴Yollany Villegas Blanco. Estudiante de 4º año de la Carrera de Medicina. Escuela Luis Razetti. UCV

⁵Heberto Reyes Barrios. Jefe del Servicio de Imaginología. Hospital José M. Vargas. Caracas

⁶Gladys Vargas Ceballos. Estudiante de 4º año de la Carrera de Medicina. Escuela Luis Razetti. UCV

AGENTES ANTIVIRALES***Consideraciones Generales**

La mayoría de los antivirales que se emplean en la práctica diaria en el mundo, se han desarrollado en los últimos 30 años. Esta actividad presurosa es la consecuencia de los excelentes resultados en el diseño racional de los fármacos y su aprobación⁽¹⁾.

Los virus son agentes infecciosos sencillos que contienen en su interior un ácido desoxirribonucleico (ADN) o un ácido ribonucleico (ARN) de una o dos cadenas (que constituye el genoma) cubierto de una envoltura proteica denominada cápside, formada a su vez por unidades morfológicas llamadas capsómeras, integradas por subunidades estructurales. Al conjunto de ácido nucleico y de la cápside se le denomina nucleocápside; algunos virus tienen además una o varias envolturas adicionales de naturaleza lipoproteica, derivadas en parte de la membrana nuclear o de la membrana citoplasmática de la célula del huésped. Esta envoltura igual que la cápside contiene proteínas antigénicas.

Las capsómeras se agrupan de dos maneras: formando un poliedro regular o enrollándose alrededor de un eje longitudinal en espiral. De los virus con características de poliedro regular se dice que tienen una simetría cúbica y los que se agrupan en espiral tienen simetría helicoidal. Algunos virus presentan en la superficie prolongaciones o espículas⁽²⁾.

Los virus son microorganismos intracelulares obligados, carentes de enzimas metabólicas, inertes en estado extracelular. Ellos dependen de los mecanismos biosintéticos de las células del huésped para su reproducción, de allí que surgieran dudas con respecto a la posibilidad de contar con agentes antivirales que tuviesen acción selectiva sin causar daños a las células tisulares. Sin embargo, estas dudas se disiparon y en la actualidad se dispone de fármacos antivirales efectivos para un número considerable de virus, sin que se produzcan daños en los tejidos⁽¹⁾.

La replicación viral pasa por varias fases y las diversas clases de antivirales actúan en cada una de ellas; los antivirales efectivos inhiben los fenómenos de replicación de los virus o inhiben de manera preferente la síntesis del ácido nucleico o proteínas del virus y no de las células hospedadoras.

También, constituyen puntos de intervención de los antivirales, algunas moléculas de las células del huésped que son necesarias para la replicación viral.

Para multiplicarse los virus deben penetrar en la célula huésped. El ácido nucleico contiene todo el material genético indispensable para la reproducción específica del agente. A todo el procedimiento de multiplicación se le designa **replicación viral**. Esta comienza con la adherencia del virus a la superficie celular que depende de ciertos grupos químicos existentes en el virus, llamados receptores. La unión covalente entre las proteínas del virus y la membrana de la célula del huésped se efectúa por un procedimiento denominado pignosis en el cual aquél pierde su envoltura y el ácido nucleico es transcrito dentro del ARN-mensajero; este es trasladado, para formar las proteínas virales específicas y las enzimas necesarias en la biosíntesis del ADN genómico⁽²⁾. En el caso de los virus ARN de cadena simple, el ácido nucleico es trasladado para formar una ARN-polimerasa. Algunas de las proteínas virales sintetizadas van a constituir la cápside y otras las enzimas específicas⁽²⁾.

La enfuvirtida y el maraviroc inhiben la penetración viral a la célula por mecanismos diferentes, donde intervienen mediadores químicos.

Las diferentes fases de replicación viral se mencionan a continuación:

Unión de los virus a la superficie celular mediante receptores.

Introducción a la célula huésped.

El virus pierde la cubierta. Se produce la liberación del genoma viral.

Se efectúa la transcripción del genoma viral, con transcripción del ARN-mensajero viral y la replicación del genoma viral.

A continuación se efectúa la traducción de las proteínas virales que son de dos categorías: las reguladoras (fase inicial) y las estructurales (fase tardía).

Alteraciones después de la traducción.

Ensamblaje de componentes del virión.

Liberación por gemación o lisis tisular.

La replicación viral puede inducir a una lesión catalítica con necrosis de la célula infectada y liberación viral, pero en otras situaciones las infecciones son latentes y los virus pueden permanecer en las células, sin lesionarlas, pero con la capacidad de reactivarse en su momento oportuno. En otras ocasiones el ácido nucleico viral se incorpora al genoma de la célula induciendo la transformación de la misma. La infección viral puede también favorecer la fusión de las membranas celulares para dar origen a las células gigantes⁽²⁾.

Casi todos los virus ADN llegan al núcleo de la célula hospedadora, sitio en el cual, el ADN

* No se incluyen los antirretrovirales.

del virus es transcrito en el ARN-mensajero por la polimerasa de la célula del huésped, el ARN-mensajero es traducido por el mecanismo habitual de las células de cada persona en proteínas específicas del virus ⁽¹⁾.

En el caso de los virus ARN, la replicación depende de que las enzimas del virión sinteticen o no ARN-mensajero o que su ARN viral sirva como su propio ARN-mensajero. Este es traducido y trasladado a varias proteínas del virus, la ARN-polimerasa que dirige la síntesis de más ARN-mensajero del virus y del ARN-genómico. Todos los virus ARN concluyen su replicación dentro del citoplasma. Los retrovirus constituyen un grupo especial de los ARN virus donde se incluye el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se han identificado dos tipos: (tipo 1 VIH-1) y el 2 (VIH-2). Desde los puntos de vista serológico y geográficos, estos virus son relativamente diferentes, pero comparten algunas características epidemiológicas.

La patogenicidad del VIH-2 es menor que la del VIH-1 ⁽³⁾. Se han identificado tres grupos de VIH-1 a saber: M, N y O. El M es prevalente y se subdivide en siete subtipos ⁽³⁾.

De acuerdo al ácido nucleico, se ha efectuado una división de los virus: los que contienen ADN y los que incluyen ARN. Entre los primeros podemos mencionar: el virus de la hepatitis B que es un hepadnavirus ⁽⁴⁾ y el herpes simple de la familia *Herpesviridae*, subfamilia *Alphaherpesvirinae* ⁽⁵⁾.

Entre los virus que contienen ARN en su interior se incluyen el virus de la hepatitis C, con cubierta y clasificado en un género único: *Hepacivirus* de la familia *Flaviviridae* ⁽⁶⁾, de los cuales se han identificado por lo menos seis genotipos diferentes y aproximadamente 100 subtipos; el virus de la hepatitis A, es un picornavirus de la familia *Picornaviridae*. Tiene una sola hebra positiva de ARN y cápside de simetría cúbica ⁽⁷⁾; el virus de la hepatitis delta que contiene un genoma ARN central, cubierto por antígenos de superficie del virus de la hepatitis B ⁽⁸⁾; el virus de la hepatitis G, cuyo genoma está constituido por una cadena simple de ARN con polaridad positiva y pertenece a la familia *Flaviviridae* ⁽⁹⁾.

FÁRMACOS ANTIVIRALES

Los fármacos antivirales solo suprimen la replicación vírica. La contención y eliminación del virus requiere la respuesta inmunitaria intacta del hospedador ⁽¹⁰⁾.

A continuación se transcribe una reseña de los principales antivirales que se emplean en la actualidad.

Fármacos antiherpéticos - Fármacos anti-

citomegalovirus (CMV).

ACICLOVIR

Aciclovir. Es un análogo núcleo-sódico de guanina acíclico, al que le falta un 3'-hidroxilo en la cadena lateral. El efecto antiviral se limita a los virus herpéticos. Su mecanismo de acción lo ejerce inhibiendo la síntesis del ADN viral. Su selectividad de actuación depende de la interacción de dos proteínas virales diferentes; la VHS timidinacinas y la ADN polimerasa ⁽¹¹⁾. Se recomiendan las siguientes dosis: herpes simple (primer episodio genital): adultos 400 mg/v.o, c/8h por 5 a 10 días. Niños 40 mg/kg/d, v.o, fraccionados en 3 o 4 dosis por 5 o 10 días. Genital recurrente: adultos 800 mg/v.o, c/12 h por dos días.

Mucocutáneo en individuos inmunosuprimidos: adultos y niños 5 mg/kg/i.v. c/8 h por 7 a 14 días.

Encefalitis: adultos 10 mg/kg/i.v, c/8 h por 14 a 21 días. Niños 2 años de edad: 1 500 mg/m² de superficie corporal, i.v. sin fraccionarlos c/8 h por 14 a 21 días. Menores de 2 años 45 mg/kg, i.v. fraccionado c/8 h por 14 a 21 días. Neonatal 20 mg/kg, i.v, c/8 h por 14 a 21 días ⁽¹²⁾.

La biodisponibilidad del aciclovir después de ingerido varía de 10 % a 30 %; la concentración plasmática es 1,6 µg/mL después de la dosis de 800 mg ⁽¹³⁾.

Virus de la varicela-zoster (VZV)

Este virus puede producir infección diseminada o lesiones dermatómicas típicas. Puede ocasionar encefalitis con distribución en la rama oftálmica del nervio facial. En esta entidad (varicela-zoster) se recomienda el aciclovir ya que acorta la duración de la enfermedad y en los casos de herpes-zoster, disminuye la neuralgia pos-herpética ⁽¹⁴⁾.

La resistencia del VZV al aciclovir, se debe a mutaciones en la timidina-cinasa del virus. El aciclovir se distribuye de manera amplia en líquidos corporales (líquido céfalo-raquídeo (LCR), humor acuoso, etc.). La semivida de eliminación del aciclovir del plasma es de 2,5 h. La principal excreción del fármaco es renal, muy poco se elimina en forma de metabolito ⁽¹³⁾.

Efectos adversos. Puede producirse una neuropatía reversible, y en ocasiones se presentan temblores y convulsiones.

VALACICLOVIR

Valaciclovir. Es un profármaco de aciclovir, el cual es convertido de manera rápida en aciclovir después de su administración por vía oral. Dicha conversión es el resultado de hidrólisis enzimática. El valaciclovir se recomienda a la dosis de 1 000 mg, v.o. cada 8 horas para el herpes zoster y

1 000 mg, v.o. cada 12 h para un episodio inicial genital por virus del herpes simple y 500 mg, v.o. c/12 h o 1 000 mg v.o. c/24 h para episodios recurrentes por el virus del herpes simple ⁽¹⁰⁾. La biodisponibilidad oral relativa al aciclovir aumenta hasta el 70 % después de administrar el valaciclovir. La concentración de aciclovir es de aproximadamente 6 µg/mL después de una dosis única de 1 000 mg de valaciclovir oral.

Efectos adversos. El más frecuente es la náusea. Se ha asociado a dosis elevadas, al síndrome hemolítico-urémico. Púrpura trombótica en pacientes inmunosuprimidos ⁽¹⁰⁾.

GANCICLOVIR – VALGANCICLOVIR

El ganciclovir. Es un análogo glucosídico-guanínico-acíclico semejante en su estructura al aciclovir. El ganciclovir tiene acción inhibitoria contra los herpesvirus pero en especial contra el citomegalovirus humano (beta) 5, miembro de la subfamilia *Betaherpesvirus*, de la familia *Herpesviridae*, que comprende cuatro genotipos principales.

El mecanismo de acción del ganciclovir es inhibiendo la síntesis del ADN viral. El fármaco se distribuye ampliamente por el organismo incluido el LCR, y está indicado en la retinitis por citomegalovirus y otras infecciones graves (colitis, esofagitis, neumonitis, etc.) especialmente en pacientes inmunosuprimidos y trasplantados de órganos sólidos y médula ósea. En el trasplante de órganos, esto es particularmente cierto cuando el receptor es seronegativo y el donante seropositivo (portador).

Dosis recomendada en: colitis, esofagitis, retinitis y neumonitis.

Adultos y niños: 5 mg/kg/d, c/24 h, i.v. o 1 gr, v.o., c/8 h por 5 semanas ⁽¹²⁾.

Efectos adversos: exantemas, confusión, cefalea, nefrotoxicidad, neutropenia y trombocitopenia ⁽¹⁵⁾.

El valganciclovir es el profármaco éster-L-valílico del ganciclovir. Este fármaco administrado en forma oral se reabsorbe por completo y es hidrolizado con rapidez hasta la forma de ganciclovir; la biodisponibilidad de este último se aproxima al 61 % después del empleo de valganciclovir. Los alimentos incrementan la biodisponibilidad de valganciclovir y las concentraciones. Las dosis altas de valganciclovir oral con la persona en fase posprandial, generan exposiciones al ganciclovir similares a la administración intravenosa.

Entre los efectos adversos del ganciclovir se incluye la nefrotoxicidad. El uso combinado con pentamidina puede producir hipocalcemia grave.

Otros efectos adversos pueden ser convulsiones, flebitis, úlceras genitales, mielosupresión, leucopenia y trombocitopenia. El valganciclovir oral se acompaña de trastornos gastrointestinales.

CIDOFOVIR

El cidofovir es análogo nucleotídico-cistidínico efectivo contra los virus herpéticos. El virus del papiloma humano (VPH), se considera del grupo *Papillomavirus* familia *Papovaviridae* y tiene genoma ADN. Existen por lo menos 70 serotipos que se han relacionado con manifestaciones específicas y más de 40 tipos infectan el aparato genital ^(16,17).

La dosis recomendada es de 5 mg/kg i.v. una vez a la semana durante 2 semanas como tratamiento de inducción, seguido de 5 mg/kg i.v. cada 14 días como tratamiento de mantenimiento. Se emplea principalmente para tratar la retinitis por CMV en pacientes con SIDA.

Las concentración inhibitoria para infecciones por CMV, es de 0,7 mg/mL y en el caso del herpes simple (VHS) es de 33 mg/mL. El cidofovir inhibe las cepas de HSV y VVZ resistentes al aciclovir.

El cidofovir inhibe la síntesis del ADN del virus al retrasar la elongación de la cadena. El medicamento es metabolizado hasta la forma de difosfato activo por interacciones de enzimas celulares. El fármaco tiene un volumen de distribución semejante al del agua corporal total (son pequeños los niveles en el LCR). El cidofovir es eliminado por el riñón.

Entre los efectos adversos del cidofovir el más importante es la nefrotoxicidad. Debe evitarse su administración en pacientes con creatinina sérica > 1,5 mg/dL, proteinuria significativa y antecedentes de haber recibido otros medicamentos nefrotóxicos. Cada dosis de cidofovir debe suministrarse con probenecid (2 g v.o. 3 h antes de la infusión y posteriormente 1 g a las 2 y 8 h después de la infusión), debe inyectarse solución hidrosalina i.v., de 1 a 2 h antes de la infusión de cidofovir, con el objetivo de reducir la nefrotoxicidad. Se necesita una vigilancia sistemática de las pruebas del laboratorio bioanalítico ⁽¹⁵⁾.

FAMCICLOVIR - PENCICLOVIR

El famciclovir es un profármaco esterdiacetílico del 6-desoxipenciclovir, un análogo nucleosídico-acídico de guanina. El fármaco no posee actividad antiviral intrínseca. El medicamento se transforma rápidamente en penciclovir por desacetilación de la cadena lateral y oxidación de un anillo purínico.

El penciclovir inhibe la síntesis del ADN viral. En células infectadas por el VHS o VVZ es fosforilado en un principio por la timidina-cinasa

del virus. También se produce inhibición de la ADN-polimerasa viral.

La dosis del fármaco es de 500 mg v.o., cada 8 h para el VVZ; 250 mg v.o., para el episodio genital inicial por VHS y 125 mg v.o. cada 12 h para los episodios recurrentes de infección genital por el VHS.

Las variantes resistentes por mutaciones de la timidina-cinasa o de la ADN-polimerasa se pueden seleccionar por el pase *in vitro*, pero también surge la resistencia durante el uso clínico ⁽¹⁸⁾.

El penciclovir tiene una biodisponibilidad aproximada al 75 % después de la administración oral de famcicloivr. Posterior a la ingestión de una dosis única de 500 mg de famcicloivr, la concentración plasmática de penciclovir es de 3,3 mg/mL. Tiene una amplia distribución corporal y la eliminación del penciclovir del plasma es de unas dos horas. La expulsión del fármaco del organismo se hace exclusivamente por el riñón. Los efectos adversos se manifiestan con cefalea, náuseas y vómitos.

FOSCARNET

El foscarnet es el fosfonofarmaco trisódico. Tiene acción sobre los virus herpéticos (CMV), así como en el VIH. El foscarnet inhibe la síntesis del ácido nucleico viral al actuar contra la ADN-polimerasa de los virus herpéticos (CMV) o en la retrotranscripción del VIH. La dosis recomendada para infecciones por el CMV es de 60 mg/kg, i.v. c/8 h o 90 mg/kg i.v. c/12 h durante 14 a 21 días en el tratamiento de inducción, seguido de 90 a 120 mg/kg i.v. cada 24 h en el tratamiento de mantenimiento. Para las infecciones por VHS y el VVZ la dosis aconsejada es de 40 mg/kg i.v. c/8 h.

Se recomienda en retinitis por el CMV en pacientes con SIDA y en ocasiones se emplea para la enfermedad por CMV en pacientes con trasplantes de médula ósea. También se utiliza en infecciones por VHS y VVZ resistentes al aciclovir o en las infecciones por CMV resistentes al ganciclovir; después de una dosis de 60 mg/kg i.v. la concentración plasmática es de 80 a 120 µg. Tiene una buena distribución en el vítreo y en LCR. La excreción del medicamento se efectúa por el riñón y entre los efectos adversos se debe señalar la nefrotoxicidad. Deben practicarse con regularidad exámenes de laboratorio bioanalítico que incluyen creatinina y electrolitos séricos. Es necesario administrar soluciones salinas antes y durante las infusiones de foscarnet con el objetivo de prevenir la nefrotoxicidad; también puede ocasionar tetania. El uso de foscarnet conjuntamente con pentamidina puede provocar hipocalcemia. Otros efectos adversos son

convulsiones, exantema y úlceras genitales ⁽¹⁵⁾.

IDOXIURIDINA

La idoxiuridina (5-yodo-2'-desoxiadina) es un análogo timidínico yodado que inhibe la replicación *in vitro* de algunos virus del grupo ADN que incluyen los herpéticos (VHS, VVZ, CMV) y los poxvirus como el del molusco contagioso ⁽¹⁹⁾.

La idoxiuridina es efectiva en el tratamiento tópico de la infección ocular por el herpes simple. El fármaco inhibe la replicación viral al incorporarse al ADN del genoma. Esto trae como consecuencia mutaciones en la síntesis del ADN, errores en la formación de proteínas e inhibición de la replicación del virus. Se ha determinado una correlación directa entre la cantidad de idoxiuridina incorporado al ADN del herpes virus y la inhibición de la replicación viral ⁽²⁰⁾.

La concentración de idoxiuridina que inhibe al VHS es de 10 µg/mL y tiene una potencia 10 veces mayor que el aciclovir.

El medicamento se presenta como solución oftálmica al 0,1 % y como ungüento oftálmico al 0,5 %. De la solución oftálmica se recomienda una gota en los ojos cada hora durante el día y cada 2 horas durante la noche. El ungüento debe ser aplicado 5 veces al día, cada 4 h. Una combinación de ambas presentaciones puede ser utilizada en el tratamiento, empleando las gotas durante el día y el ungüento en la noche ⁽²⁰⁾. La idoxiuridina combinada con el dimetilsulfóxido se emplea en el tratamiento tópico de herpes labial, genital y zoster.

La idoxiuridina puede producir reacciones tóxicas y crear resistencia. Otro problema que presenta el fármaco, es que interfiere en el ADN de la célula del huésped y los tratamientos prolongados pueden ocasionar lesiones oculares. El uso del fármaco sistémico no se recomienda porque puede producir supresión en la médula ósea.

FOMIVIRSEN

El fomivirsen es un oligonucleótido fosforotionato. Bloquea la traducción del material genético. Inhibe la replicación del CMV por medio de mecanismos específicos e impide la unión del virus a la célula. Es efectivo para infecciones por CMV, sobre todo en aquellas que son resistentes al aciclovir, foscarnet y cidofovir. Se emplea en las infecciones por CMV en trasplantados de órganos sólidos y de médula ósea.

El fomivirsen se aplica por inyección intravítrea en el tratamiento de retinitis por CMV; la eliminación del fármaco del vítreo es lenta ⁽²¹⁾. Se recomienda administrar en el vítreo 300 µg por semana durante

3 semanas, luego cada 2 semanas y continuar con inyecciones mensuales. Entre los efectos adversos se incluye vitritis, cataratas y aumento de la tensión intraocular.

TRIFLURIDINA

La trifluridina es un nucleósido pirimidinofluorado con actividad inhibitoria contra los virus VHS y CMV que inhibe la replicación de los virus herpéticos. El fármaco también inactiva la timidilato-sintasa. Igualmente es un inhibidor competitivo de la incorporación del trifosfato de timidina en el ADN. La trifluridina es incorporada en el ADN viral. En la actualidad se emplea el medicamento en forma tópica para tratar la querato-conjuntivitis y la queratitis epitelial ocasionada por el VHS. Entre los efectos adversos se incluyen reacciones de hipersensibilidad, irritación y edema palpebral ⁽¹⁾.

DOCOSANOL

Alcohol saturado de cadena larga, se emplea en forma de ungüento al 10 % para tratar el herpes labial recurrente (VHS). No inactiva en forma directa al virus pero al parecer bloquea la fusión entre la membrana celular y la cubierta viral e inhibe la penetración del virus a la célula.

Fármacos contra los virus de las hepatitis

Hepatitis A. No existe tratamiento específico para pacientes con hepatitis viral tipo A. Se recomienda reposo y dieta adecuada. En la hepatitis severa se aconseja hospitalización ⁽⁷⁾.

Hepatitis delta. Las investigaciones para determinar la terapia adecuada para la hepatitis crónica aun no han concluido ⁽⁸⁾.

Hepatitis E. No existe tratamiento específico para la hepatitis viral aguda por el virus E. Se recomienda reposo y dieta adecuada.

Hepatitis G. En el tratamiento de la hepatitis G crónica se recomienda el alfa-interferón. La dosis recomendada es de 3 000 000 UI tres veces a la semana por seis meses por vía subcutánea ⁽⁹⁾. El interferón normaliza en el suero la actividad de las aminotransferasa y produce la desaparición del ARN GBV-(VHG) en aproximadamente 40 % de los pacientes tratados ⁽²²⁾. Seis meses después de haber terminado esta terapéutica fueron persistentes las respuestas bioquímicas y virológicas en 57 % de los pacientes. Los pacientes con bajos títulos de ARN viral, responden mejor a la terapia que aquellos con títulos altos.

En el tratamiento de la hepatitis crónica en general (Virus de la Hepatitis B y C) se está empleando el interferón pegilado alfa 2a (de liberación prolongada), que ha resultado superior al convencional. Se administra por vía subcutánea

a la dosis de 180 µg, una vez a la semana por 48 semanas. El interferón pegilado alfa 2b se emplea en dosis de 1,5 microgramos por kilo, vía subcutánea una vez por semana durante 48 semanas ⁽²³⁾.

INTERFERONES

Los interferones (IFN) son potentes citocinas que poseen actividad antiviral, inmunomoduladora y antiproliferativa. Son sintetizados por las células del huésped en respuesta a diversos inductores. Existen tres principales clases de interferones humanos, con actividad antiviral: α, β y γ.

El IFNα (alfa) y el IFNβ (beta) son producidos por casi todas las células en respuesta a una infección viral y a una gran variedad de otros estímulos, incluyendo ARN bicatenario y ciertas citocinas (interleukinas IL-1 e IL-2) y el factor de necrosis tumoral alfa (FNTα) que es una citokina proinflamatoria. El factor de necrosis tumoral es una superfamilia que incluye 19 miembros y lo producen los monocitos, macrófagos, células dendríticas y células Th1 y otros tipos celulares ⁽²⁴⁾.

La producción IFNγ está restringida a los linfocitos T y células citolíticas que reaccionan a estímulos antigénicos, mitógenos y citocinas específicas. El IFNα y el IFNβ, tienen una acción antiviral y antiproliferativa, estimulan la acción citotóxica de linfocitos y macrófagos y regulan los antígenos de histocompatibilidad.

El IFNγ tiene menos actividad antiviral pero de efectos inmuno-reguladores más potentes. Muchos virus animales son inhibidos por los interferones, si bien muchos de los virus ADN son relativamente insensibles ⁽²⁵⁾.

Mecanismo de acción. Siguiendo a la unión de receptores específicos, los interferones activan la vía JAK-STAT y estimulan la transcripción de genes determinados importantes para la síntesis de más de 20 proteínas, que contribuyen a la resistencia mediada en fases diferentes de la penetración del virus ⁽²⁵⁾. Para muchos virus el principal efecto inhibitorio es la supresión de la síntesis proteica. Los interferones inducen proteínas que incluyen la 2'-5' oligoadenilato [2-5 (A)] sintetasa y una proteína-kinasa; las dos inhiben la síntesis de proteínas en la presencia de ARN de doble cadena. La proteína kinasa fosforilada de modo selectivo, inactiva una proteína que interviene en la síntesis proteica, el factor de iniciación eucariótico 2V ⁽²⁵⁾.

Se ha esquematizado la actividad antiviral en los siguientes puntos:

Inhibición de la transcripción. Se activa la proteína Mx (proteína celular específica) que bloquea la síntesis del ARNm.

Inhibición de la traducción, actividad de la

metilasa, de ese modo reduce la metilación de la cubierta del ARNm. Se activan otras enzimas que actúan de una u otra forma sobre el ARNm.

Inhibición del proceso proteínico mediante la inhibición de la glicosiltransferasa, reduciendo la glicosilación de proteínas.

Inhibición de la maduración que inhibe la glicosiltransferasa, reduciendo de este modo la maduración de glucoproteínas.

Inhibición de la liberación del virus.

Absorción, distribución y eliminación.

Después de la administración subcutánea del IFN la absorción es de un 80 %. El pico máximo de concentración plasmática se obtiene de 4 a 8 horas después de la administración, para retornar a niveles básicos entre 18 y 36 horas. La vida media en el plasma después de una dosis adecuada de interferón es de 3 a 8 horas. El fármaco tiene una amplia distribución en varios órganos: tracto respiratorio, cerebro (LCR), ojos, etc. La eliminación de la sangre guarda relación con la distribución en los tejidos, la captación celular y la catabolia sobre todo renal. Cerca del 30 % de la forma peg IFN α 2b es eliminado por los riñones, la forma IFN α 2a es eliminada por el hígado.

Uso terapéutico y dosis. Los interferones se emplean en las infecciones por el virus de la hepatitis B, infecciones crónicas por el virus de la hepatitis C, *condiloma acuminatum*, esclerosis múltiple, sarcoma de Kaposi en personas infectadas por el virus VIH. También se ha empleado en enfermedades poco comunes que incluyen la fibrosis pulmonar idiopática, artritis reumatoidea, papilomatosis y granulomatosis crónica (25-28).

La dosis recomendada de IFN α 2a en adultos es de 5 millones de UI subcutáneas (s.c.) o intramuscular, en aplicación diaria por 4 meses o 10 millones s.c. o i.m 3 veces por semana durante 4 meses; en niños 3 millones de UI/m² se superficie corporal s.c. tres veces la primera semana, luego 6 millones UI/m² s.c. (máximo 10 millones UI/m²) por semana durante 16 a 24 semanas (23).

Los compuestos regulados del IFN: Peg- IFN α 2a y el Peg-IFN alfa 2b (Peg = polyethylene glycol) son superiores al IFN α 2a convencional en el sentido que su administración es más cómoda una vez a la semana, facilitada por su mayor vida media y biodisponibilidad gracias a una molécula de macrogol. Se recomienda especialmente en pacientes con Ag HBe positivos (29).

La dosis recomendada es de 180 mg s.c una vez a la semana por 48 semanas (12). Con este régimen se logra normalizar las aminotransferasa

en un 60 % de los pacientes y en el 20 % de los casos con Ag Hbe negativo se consigue una supresión de la carga viral.

Altas dosis de IFN pueden ocasionar mielosupresión y deterioro clínico en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Los efectos antivirales y mejoría clínica se observan en aproximadamente el 50 % de los pacientes con hepatitis crónica por el virus delta. Sin embargo, las recidivas son frecuentes (25).

Comentarios. Ratman D y col se refieren a la eficacia y tolerancia del interferón α 2a pegilado en hepatitis B crónica. El fármaco provee ventaja potencial sobre los nucleósidos en el tratamiento de esa entidad ya que puede darse por largo tiempo y no se produce resistencia a la droga. Todas estas evidencias son derivadas de estudios controlados (30).

Bisceglia y col. (31) hacen mención que la terapia prolongada con interferon pegilado no reduce la progresión de la enfermedad en pacientes con hepatitis C crónica y fibrosis avanzada con o sin cirrosis y que no han tenido una respuesta positiva al tratamiento inicial con interferon pegilado y ribavirina.

Son comunes los pacientes con co-infección por los virus de la hepatitis B (VHB) y hepatitis C (VHC). Se han propuesto para el tratamiento la combinación de peginterferon alpha 2a y ribavirina. La dosis del primero es la anteriormente señalada y de la ribavirina vía oral en adultos con más de 75 kg de peso 1 200 mg por día, adultos 48 semanas en ambos casos (12,28).

La combinación de peg IFN α 2a o 2b es eficaz para obtener respuestas virales sostenidas en co-infecciones simultáneas por VHC y VIH. Se recomienda monitorear las concentraciones adecuadas de ribavirina para hacer los ajustes necesarios de las concentraciones de ribavirina. Las recaídas ocurren cuando las concentraciones en el plasma de ribavirina son < 2,5 mg/mL (32).

Efectos adversos. La inyección de una dosis de 2 millones de unidades de IFN condicionan un síndrome parecido a la influenza que comienza pocas horas después de la administración. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, mialgia, artralgia, náuseas, vómitos y diarrea. La tolerancia se desarrolla gradualmente en la mayoría de los pacientes. Otras reacciones son: neurotóxicas, mielosupresión, efectos cardiovasculares, desórdenes autoinmunes, alteraciones renales, alopecia, cambios en la personalidad, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia (25). Los peg IFN son mejor tolerados que el IFN corriente.

LAMIVUDINA

Es un análogo nucleósido (didesoxi 3 tiacitidina) oral que se tolera bien; el fármaco inhibe la transcriptasa inversa del VIH y la ADN polimerasa del virus de la hepatitis B.

La lamivudina inhibe la replicación del VHB en concentraciones de 4 a 7 ng/mL con poca citotoxicidad.

La lamivudina (trifosfato) es un potente inhibidor de la polimerasa del ADN, la mediavida intracelular del trifosfato es de 19 horas aproximadamente en el interior de las células infectadas por VHB de allí que es factible la administración del medicamento una vez al día ⁽²⁵⁾.

La lamivudina aumenta su actividad contra hepadnavirus cuando se combina con adefovir o penciclovir. Las zonas de mutación en la ADN-polimerasa del virus de la hepatitis B reduce marcadamente la sensibilidad del microorganismo. La resistencia del virus a la lamivudina le confiere resistencia cruzada a otros fármacos tales como emtricitabina frecuentemente se asocian a una mutación adicional que confiere resistencia cruzada con el famciclovir ⁽³³⁾.

Los virus de la Hepatitis B resistentes a lamivudina mantienen su susceptibilidad a otros antivirales como son el adenofovir y tenofovir ⁽³⁴⁾. La resistencia a lamivudina está asociada a niveles muy altos de ADN-VHB ⁽³³⁾.

Dosis. Adultos 100-150 mg v.o 1 dosis diaria por 1 a 3 años. Niños 3 mg/kg, o hasta 100 mg diarios ⁽¹²⁾.

En pacientes con insuficiencia renal debe ajustarse la dosis. La lamivudina es el primer fármaco oral autorizado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B ⁽¹²⁾.

Absorción, distribución y eliminación. La lamivudina se absorbe rápidamente siguiendo a la administración oral. La biodisponibilidad es de un 80 %. El fármaco se distribuye ampliamente en un volumen comparable a la cantidad total del agua corporal. La vida media en el plasma es de unas 9 horas. Aproximadamente el 70 % de la dosis es excretada sin cambio por la orina. Cerca del 5 % es metabolizado con la formación de un metabolito inactivo.

Uso terapéutico. En el tratamiento de la hepatitis crónica ocasionada por el virus de la hepatitis B, en adultos y en niños. Después de un año de tratamiento se obtienen los siguientes resultados: supresión en el plasma del ADN-VHB, normalización de las aminotransferasas en más del 40 % de los pacientes y seroconversión del anti HBe en el 20 % de los casos, aminora la inflamación del hígado ⁽³⁵⁾.

La terapia prolongada está asociada con: supresión sostenida del ADN-VHB, mejoría del

aspecto histológico del hígado e incremento de la proporción de pacientes que experimentan la desaparición del HBe Ag. Sin embargo, el tratamiento extendido se traduce en ocasiones por la progresión clínica de la enfermedad, aumento de la fibrosis y cirrosis hepática y desarrollo del carcinoma hepatocelular. La frecuencia de la resistencia a lamivudina varía de acuerdo al tiempo de administración, incrementándose con el empleo prolongado. El riesgo de resistencia es alto en pacientes trasplantados y en la co-infección VHB/VIH ⁽³³⁾.

Efectos adversos

La lamivudina es bien tolerada. Entre los efectos indeseables se incluyen: trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea).

Los niveles plasmáticos de lamivudina (área bajo la curva) ascienden en pacientes con compromiso renal de cierta significación, debido a una depuración disminuida. La lamivudina puede ser administrada durante el embarazo solo si el potencial riesgo/beneficio es favorable al segundo.

ADEFOVIR

El adefovir dipivoxil es un análogo nucleotídico (adenosina) oral que se tolera bien. Es una prodroga del adefovir.

El uso clínico está limitado a infecciones por VHB incluyendo las cepas de VHB resistentes a la lamivudina ⁽³⁶⁾. El fármaco inhibe la replicación de los hepadnavirus. *In vitro* la combinación de adefovir y lamivudina incrementa la actividad contra los hepadnavirus.

Mecanismo de acción y resistencia. El adefovir dipivoxil penetra en la célula y es desesterificado a adefovir. Enzimas celulares transforman al adefovir en un difosfato que actúa como un inhibidor competitivo del ADN viral y de la transcriptasa reversa. El medicamento actúa como terminador de la cadena de la síntesis del ADN viral. El adefovir tiene una mayor afinidad por la ADN-polimerasa del VHB en comparación con la ADN-polimerasa celular. La vida media intracelular del difosfato de adefovir es prolongada, de allí que una dosis diaria por vía oral del producto, es suficiente ⁽³⁷⁾. La resistencia del adefovir se ha detectado en aproximadamente un 4% de los pacientes con hepatitis crónica infectados por el VHB, durante 3 años de tratamiento prolongado. Esto puede ser consecuencia de mutaciones en la VHB polimerasa.

Dosis. 10 mg v.o. una vez al día por 1 a 3 años. Debe adecuarse la dosis si la eliminación de creatinina es menor de 50 mL/min ⁽¹²⁾. A pesar

de su mejor perfil de resistencia respecto a la lamivudina, este fármaco no confiere un mayor grado de supresión del virus.

Absorción, distribución y excreción. El compuesto original tiene poca biodisponibilidad después de su administración oral. El adefovir dipivoxil es absorbido e hidrolizado por una esterasa en el intestino y sangre hasta la forma de adefovir. Este fármaco presenta una biodisponibilidad entre 30 % y 60 %. Después de administrar la dosis de 10 mg v.o. del medicamento, las concentraciones plasmáticas son aproximadamente de 0,02 mg/mL. Su volumen de distribución es similar a la cantidad del agua corporal (0,4 L/kg). El adefovir es excretado sin cambios por el riñón, en parte debido a la filtración glomerular y en parte por la secreción tubular, después de la administración oral de adefovir dipivoxil entre 30 %- 45 % de la dosis es recuperada dentro de 24 horas ⁽³⁷⁾.

Uso terapéutico. El adefovir dipivoxil se emplea en el tratamiento de las infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B.

Efectos adversos. El empleo de adefovir se ha asociado con leves efectos adversos que incluyen: astenia, cefalea, náuseas, dolor abdominal y erupción cutánea. Puede ser nefrotóxico y producir acidosis láctica, glucosuria y proteinuria ⁽³⁸⁾. Estas manifestaciones se hacen reversibles una vez discontinuado el tratamiento. Después de años de tratamiento con la dosis adecuada, el riesgo de un aumento significativo de la creatinina en el suero es de aproximadamente en el 4 % de los pacientes.

ENTECAVIR

El entecavir es un potente análogo nucleósido (guanina) oral anti-VHB y se tolera bien. Sufre una fosforilación que ocurre dentro de la célula. El trifosfato del fármaco compite con el trifosfato de desoxiguanosina endógena e inhibe las actividades de la polimerasa del VHB (preparación de bases, transcripción inversa de la cadena negativa del ARN-mensajero, síntesis de la cadena positiva del ADN del VHB).

Dosis. 0,5 mg y 1 mg en pacientes no tratados previamente y en pacientes tratados con lamivudina respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal es preciso adecuar las dosis. Observaciones a largo plazo con positividad del Ag HBe han mostrado una incidencia acumulada de eliminación del ADN del VHB mayor del 90 % después de 4 años, con tasa muy baja de resistencia en pacientes no tratados previamente ⁽³⁹⁾.

El entecavir se distribuye de manera intensa por los tejidos del organismo y se fija a las proteínas

en el 13 % aproximadamente. Se elimina sin cambios por el riñón (filtración glomerular y secreción tubular). El trifosfato tiene una semivida de eliminación de 15 horas. Se necesita disminuir la dosis en personas con depuración de creatinina menor de 50 mL/min ⁽⁴⁰⁾. Está indicado en el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHB y replicación viral activa. El fármaco produce una disminución sostenida del ADN-VHB.

Entre los efectos adversos se señalan: cefalea, náuseas y vómitos. Se han descrito en personas que interrumpen el tratamiento con entecavir, exacerbaciones agudas y graves de la infección por VHB.

TENOFOVIR – (DISIPROXILO)

Es un potente análogo nucleotídico (acíclico) oral, se emplea en infecciones crónicas por el VHB con buena tolerancia. La dosis es de 300 mg/día v.o. rara vez se ha descrito que produzca insuficiencia renal. En pacientes con positividad o negatividad del Ag VHB_e, después de 96 semanas de tratamiento, han mostrado una eliminación del ADN-VHB en el 79 % al 91 % respectivamente. No se ha demostrado resistencia clínica a los 2 años de tratamiento ⁽⁴⁰⁾.

El tenofovir disiproxilo, tiene una biodisponibilidad del 25 % después de ingerido. La semivida de eliminación del plasma varía de 14 a 17 horas. Es eliminado por filtración glomerular y secreción tubular. Los efectos secundarios del tenofovir son poco significativos.

TELBIVUDINA

Es un análogo nucleosídico (timidina), se administra por vía oral y se tolera bien. Se emplea para las infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B y elimina el ADN-VHB. Ocasiona seroconversión del Ag VHB_e y del Ag VHB_s. Produce normalización de las enzimas hepáticas.

La telbivudina es fosforilada por cinasas celulares hasta la forma de trifosfato activo con semivida de 14 horas. El fosfato de telbivudina inhibe la ADN-polimerasa del VHB. La incorporación del trifosfato de telbivudina al ADN viral hace que termine su cadena ⁽¹⁾.

La dosis recomendada de telbivudina es de 300 mg/día v.o. La concentración plasmática es de 3,7 kg/mL. La unión a proteínas es baja, menos del 4 %. Su distribución es uniforme en todos los tejidos del organismo.

Uso terapéutico. Se emplea en hepatitis crónica por el VHB, con manifestaciones de replicación viral y aumento persistentes de los niveles de transaminasas séricas. La telbivudina es excretada sin modificaciones por la orina

y es bien tolerada; entre los efectos adversos se incluyen náuseas, vómitos, fatiga, diarrea y mialgias.

Comentarios. Cai W y col. refieren que el manejo de la hepatitis crónica debido a la infección por VHB permanece como un desafío a pesar de las décadas de investigaciones clínicas. La telbivudina es uno de los antivirales efectivos empleados en la actualidad y el cual debe ser usado por largo tiempo. Los niveles de Ag VHBs en el suero después del tratamiento de 104 semanas son altamente predecibles de la respuesta virológica por telbivudina.

La tasa de declinación del Ag VHBs fue más vaticinadora de la respuesta virológica que la tasa de descenso del ADN-VHB (41).

Yuen M y Lai C. hacen referencia a la telbivudina señalando que es un nucleótido empleado en el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHB, más potente que la lamivudina, pero que desarrolla resistencia en el 25 % de pacientes con Ag VHB positivos y en el 10 % con Ag VHB negativos, después de 2 años de tratamiento (42).

CLEVUDINA

Es un análogo nucleosídico activo contra las infecciones por el VHB. De acuerdo a la Organización Panamericana de la Salud se está haciendo una evaluación del fármaco ya que en estudios clínicos se han detectado efectos secundarios de cierta consideración (4).

Antivirales contra la influenza

ADAMANTANOS

AMANTADINA Y RIMANTADINA

La amantadina es un agente antiviral (clorhidrato de 1-adamantanamina) y su derivado rimantadina (α -methyl-1-adamantane methylamine hydrochloride), son activos contra el virus de la influenza A e inefectivo contra los otros dos virus de la influenza B y C.

Las propiedades antigénicas de dos proteínas estructurales internas relativamente estables (una nucleoproteína y la proteína de la matriz) determinan el tipo de virus. A su vez los virus de la influenza A se dividen en subtipos según dos glicoproteínas de la superficie vírica: la hemaglutinina y la neuraminidasa. Existen 16 subtipos diferentes de hemaglutinina (H) y nueve subtipos distintos de neuraminidasa (N). Los subtipos actuales de la influenza A que circulan ampliamente entre los seres humanos son el A (H1N1) y el A (H3N2) (43).

Tanto la amantadina como la rimantadina evitan la entrada del virus de la influenza A en la célula, al bloquear la acidificación endosómica que es

necesaria para la fusión de la cubierta del virus con la membrana de la célula hospedadora (44). Estos medicamentos son eficaces cuando el tratamiento se inicia en las primeras 48 horas del comienzo de los síntomas y se mantiene de 7 a 10 días. Ambos fármacos pueden emplearse como profilácticos de la influenza A en individuos no inmunizados y que se han expuesto al virus.

La dosis para tratamiento tanto profiláctico como curativo en niños mayores de 10 años y adultos es de 100 mg cada 12 horas, v.o. para ambos y de 100 mg cada 24 horas para ancianos, pacientes con diálisis, hepatopatías descompensadas, etc. (46).

La amantadina y la rimantadina tienen buena absorción después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas para la amantadina es de 0,8 mg/mL y con la rimantadina las concentraciones en el plasma son de 0,4 mg/mL. La vida media de los dos fármacos en el suero es de 12 horas. Ambos medicamentos tienen un gran volumen de distribución. Los niveles de amantadina en secreciones nasal y saliva son similares a los niveles encontrados en el suero. Las concentraciones de rimantadina en el moco nasal son 50 % más altas que las encontradas en el plasma.

Otros aspectos farmacológicos. Tanto la amantadina como la rimantadina son efectivos en el tratamiento de la influenza A; su administración es por vía oral (tabletas); el efecto de las comidas es insignificante; la biodisponibilidad > 90% en ambas; vida media en el plasma para la amantadina es de 12 a 18 horas, para rimantadina 24-36 horas; unión a las proteínas para la amantadina 67 %, rimantadina 40 %; metabolismo menor del 10 % para la amantadina y 75 % para la rimantadina; excreción renal, amantadina > 90 % sin metabolizarse, la rimantadina menos del 25 %. Este fármaco es metabolizado de manera amplia por hidroxilación, conjugación y glucuronidación antes de ser excretado por el riñón.

Uso terapéutico. Ambas drogas se emplean en la profilaxia y tratamiento de las infecciones por el virus de la influenza A. Los efectos adversos más comunes de los adamantanos dependen del tubo digestivo (anorexia, náuseas, vómitos, etc.) y del sistema nervioso central (SNC) como son: confusión mental, vértigos, agitación e insomnio (45). En ocasiones, altas dosis de amantadina pueden ocasionar convulsiones y coma.

OSELTAMIVIR

El oseltamivir es un inhibidor de la neuroaminidasa (glicoproteína de la superficie

viral), es inocua y eficaz tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la influenza A y B. El oseltamivir es un medicamento que se administra por vía oral (cápsulas y jarabe).

La dosis del fármaco es de 75 mg v.o. c/12 horas durante 5 días ⁽¹⁰⁾. En niños 2 mg v.o. hasta 15 mg, c/12 horas por 5 días ⁽¹²⁾. Tiene una biodisponibilidad oral de un 80 % y el efecto de las comidas es insignificante. La vida media en el plasma es de 6 a 10 h. Se liga muy poco a las proteínas (3 %). La excreción renal es de 95 %; en los casos de profilaxis se emplea la dosis de 75 mg una vez al día. Se consideran grupos de riesgo en caso de una pandemia por el virus influenza A (H1N1): niños menores de 2 años, embarazadas, personas con afecciones pulmonares crónicas, con enfermedades metabólicas, con afecciones renales, individuos con hepatitis crónica, obesidad, enfermedades neurológicas, enfermedades cardíacas crónicas, inmunosuprimidos (SIDA). El oseltamivir puede usarse en niños de 1 año y la dosis debe ajustarse al peso corporal.

La resistencia de los virus de influenza se debe a mutaciones en las glicoproteínas: hemaglutinina y neuraminidasa. Los efectos adversos se refieren a náuseas, vómitos y dolor abdominal. El oseltamivir no es teratogénico.

ZANAMIVIR

El zanamivir se presenta como polvo seco con lactosa como portadora, que se inhala por la boca. Es un análogo del ácido siálico que inhibe en forma muy efectiva la neuraminidasa de los virus de influenza A y B. El fármaco inactiva la replicación de los virus de la gripe A y B que incluye cepas resistentes a la amantadina, rimantadina y oseltamivir. El zanamivir origina agregación viral en la superficie celular y así, evita la propagación del virus en las vías respiratorias. El medicamento se administra en forma de inhalaciones: 10 mg (dos inhalaciones) 2 veces al día por 5 días; conviene iniciarlo a las 48 horas del comienzo de los síntomas. El zanamivir ha sido aprobado para el tratamiento de niños de 7 años y para la profilaxis de niños de 5 años se administró dos veces al día durante 5 días en el tratamiento y una vez al día en caso de profilaxis ⁽⁴⁶⁾. La profilaxis después de la exposición se debe mantener durante 7 a 10 días.

La resistencia de los virus al zanamivir se debe probablemente a mutaciones en las glicoproteínas de superficie (hemaglutinina y neuraminidasa).

La biodisponibilidad oral del zanamivir es muy baja, la semivida de eliminación es de unas 5 horas. Su unión a las proteínas está por debajo del 10 %. Se elimina por el riñón sin modificaciones. Entre los

efectos adversos se incluye: cefalea, alteraciones digestivas, mareos y síntomas respiratorios altos. Puede haber broncoespasmo ⁽⁴⁴⁾.

Otros fármacos antivirales

RIBAVIRINA

La ribavirina es un análogo nucleosídico de purina. Se ha demostrado que la ribavirina posee un amplio espectro de actividad para virus que contienen ADN y ARN. Las concentraciones inhibitorias van de 3 a 10 mg/mL. Se considera que su mecanismo de acción se debe a alteraciones de nucleótidos celulares e inhibición del ARN-mensajero viral.

Uso terapéutico. La ribavirina oral asociada con peg IFN α 2a o 2b inyectado, se considera el tratamiento habitual de la hepatitis crónica por el VHC ⁽⁴⁷⁾. Con la administración de ribavirina como fármaco único durante 6 a 12 meses disminuyen las aminotransferasas en 30 % de los pacientes pero no reduce los niveles de ARN-VHC.

Se ha empleado la ribavirina por vía intravenosa en el tratamiento de la fiebre hemorrágica. Ha sido útil la administración del fármaco por vía intravenosa en las infecciones por hantavirus ⁽⁴⁸⁾. Otra aplicación del medicamento es en la fiebre de Lassa (arenavirus) con administración por vía intravenosa de 30 mg/kg de peso como dosis inicial, seguido por 15 mg/kg c/6 horas, durante 4 días y luego 8 mg/kg cada 8 horas por seis días más. Se recomienda la ribavirina en general, en todas las fiebres hemorrágicas ocasionadas por los virus del complejo Tacaribe (arenavirus) ⁽⁴⁹⁾.

Otras recomendaciones para el empleo de ribavirina son las infecciones por henepavirus (virus Hendra y Nipah); enfermedades febriles agudas de las vías respiratorias que incluye los virus parainfluenza 1, 2 y 3, el virus sincitial respiratorio, adenovirus, rinovirus, coronavirus y coxsackie. La ribavirina en aerosol se ha empleado en los cuadros de bronquiolitis y neumonía por el virus sincitial respiratorio (dosis 20 mg/mL). Se ha utilizado el medicamento por la vía i.v. en el tratamiento de las infecciones por influenza. Puesto que la ribavirina es insoluble en lípidos y no atraviesa la barrera hematoencefálica no tiene aplicaciones en las infecciones del SNC.

Dosis. Adultos de <75 kg de peso 1 000 mg; adultos >75 kg de peso 1 200 mg, ambos por vía oral 1 dosis diaria por 48 semanas; niños según peso: 25 a 36 kg; 400 mg, 36 a 49 kg 600 mg, 49 a 61 kg, 800 mg ⁽¹²⁾.

Absorción, distribución y eliminación. La ribavirina es captada en forma activa por transportadores nucleosídicos que se encuentran en la zona próxima al intestino delgado; su

biodisponibilidad oral es aproximadamente de un 50 %. En el plasma se acumula en forma considerable. Las concentraciones plasmáticas después de inyecciones i.v. de 1 000 y 500 mg son 24 y 17 mg/mL respectivamente. El volumen de distribución es muy amplio: 10 L/kg y su unión a las proteínas es bajo. La ribavirina se elimina a través del metabolismo hepático y excreción renal.

Efectos adversos. La ribavirina ocasiona efectos diversos cuando es utilizada en altas dosis o por tiempo prolongado. La anemia y el aumento de la bilirrubina son entre otras, las manifestaciones tóxicas más importantes, las cuales son reversibles con la interrupción del tratamiento. El medicamento tiene efecto teratogénico en animales de experimentación. La ribavirina oral ocasiona exantemas, prurito, náuseas, vómitos, diarrea, insomnio y depresión. La ribavirina en aerosol puede ocasionar; irritación conjuntival, sibilancias y en ocasiones alteraciones de la función pulmonar. La administración por vía intravenosa puede producir temblores y escalofríos.

EMTRICITABINA

La emtricitabina es una citosina que químicamente está relacionada con la lamivudina y que posee una potente actividad contra el VHB, según el estudio efectuado por Mommeja y col., quienes refieren que en una investigación practicada por ellos en una muestra de 98 pacientes con hepatitis crónica por el VHB que fueron tratados con el emtricitabina (200 mg/día) por dos años, al final de los cuales obtuvieron el siguiente resultado: en 46 % se notificó viremia indetectable, en 76 %, los niveles de aminotransferasas se normalizaron, en el 50 % se eliminó el HBe Ag y 29 % presentó una seroconversión al Anti-HBe. Hubo baja resistencia al antiviral y la que se presentó pudiera estar relacionada con mutaciones. Ellos concluyen que la emtricitabina produce una respuesta virológica y serológica muy adecuada. Las manifestaciones adversas fueron escasas y la incidencia de mutaciones muy baja ⁽⁵⁰⁾.

TELAPREVIR

El telaprevir es un reciente antiviral aprobado para el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC (inhibidor de proteasas) asociado con interferón pegilado y ribavirina ha mejorado la tasa de la respuesta viral sostenida y potencialmente ha reducido la duración del tratamiento en pacientes adultos con hepatitis crónica por el VHC. Sin embargo, el telaprevir ha sido asociado con el riesgo de crear mutantes virales que pueden

causar fallas en el tratamiento y hacer fracasar la estrategia del régimen terapéutico ⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾.

BOCEPREVIR

El boceprevir ha sido aprobado para el tratamiento estándar de la hepatitis crónica por el VHC. Es un inhibidor de una proteasa del virus. Se asocia al interferón pegilado alfa y ribavirina. Con esta asociación se ha logrado acotar la duración del tratamiento a 24-48 semanas. Sin embargo, la triple terapia puede originar variantes virales resistentes ⁽⁵⁴⁾.

IMIQUIMOD

Es un inmunomodulador eficaz para el tratamiento tópico del condiloma acuminado, molusco contagioso y otras afecciones dermatológicas virales. El fármaco induce a las quimosinas que tienen efectos antivirales. El medicamento se presenta en forma de crema al 5 % y debe aplicarse tres veces por semana hasta 16 semanas. Al aplicarse imiquimod en la verruga, induce la formación de interferones locales lo que provoca una disminución del tamaño de las verrugas.

Comentario. Las verrugas humanas son ocasionadas por el virus del papiloma humano (VPH) miembro del género *Papillomavirus*, familia *Papoviridae* (papo significa verruga), no son encapsulados, miden de 50 a 55 nm de diámetro y tienen una cápside icosaédrica compuesta de 72 capsómeros. El genoma del VPH está formado por ADN de doble cordón circular de cierre covalente y compuesto por 7 900 pares de bases y peso molecular aproximado de 16 kD. La organización genómica de los papilomavirus es similar y consiste en una región temprana (E), una región tardía (L) y una región de largo control (LCR).

En los tipos oncogénicos del VPH ha sido determinada su actividad que está en relación con región temprana, E6 y E7. Los genes E1 y E2 sin proteínas que modulan la replicación viral y regulan la expresión genética. Los tipos de papilomavirus se diferencian entre sí por el grado en la secuencia del ácido nucleico ⁽⁵⁵⁾.

Se han identificado más de 70 tipos del VPH con manifestaciones específicas y cerca de 40 tipos que pueden infectar las vías genitales. Del Mitro y col., refieren que el VPH es una causa importante de cáncer cervical invasivo ⁽⁵⁶⁾.

Comentario Final. La evidencia de que determinados agentes antivirales se pueden utilizar en infecciones virales agudas, graves y crónicas han despertado un interés creciente en

el descubrimiento y ensayo de nuevos agentes.

Las infecciones virales que podrían responder a estos fármacos son numerosas y en los últimos años potencialmente útiles, la cantidad de los mismos se ha creado en un ritmo satisfactorio. Los expertos en virología molecular son capaces de identificar enzimas y proteínas específicas de los virus y los químicos pueden elaborar agentes bloqueadores adecuados. Es necesario explorar todas las posibilidades de terapia combinada, empleando fármacos que afectan las diferentes etapas de la replicación viral. Es impresionante el potencial que depara un futuro no muy lejano, el cual ofrece una gran cantidad de agentes antivirales clínicamente eficaces.

Correspondencia:

Dirección: Cátedra de Medicina Tropical, Instituto de Medicina Tropical Félix Pifano, Universidad Central de Venezuela. Los Chaguaramos. Caracas. Teléfono (0212) 605.362.36. Correo electrónico: mariantonia.delaparte@gmail.com

REFERENCIAS

- Acosta E, Flexner Ch. Antivirales. En: Goodman and Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica 12ª Edición. Lawrence Brunton. Mc Graw Hill. Philadelphia. 2012.p.1594-1664.
- Reyes H, Navarro P. Infecciones Virales. En: Enfermedades infecciosas virales. Caracas: Disinlimed. 1999.p.11-22.
- Organización Panamericana de la Salud. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. En: Heymann DL, editor. El control de las enfermedades transmisibles. Decimonovena edición. Washington. 2012.p.666-677.
- Organización Panamericana de la Salud. Hepatitis B. En: Heymann, editor DL. El control de las enfermedades transmisibles. Decimonovena edición. Washington. 2012.p.386-405.
- Organización Panamericana de la Salud. Herpes Simple. En: Heymann, editor, DL. El control de las enfermedades transmisibles. Decimonovena edición. Washington. 2012.p.405-412.
- Drexler J, Kupfer B, Petersen N, et al. A Novel Diagnostic Target in the Hepatitis C. Virus Genome Medicine. 2009;210-220
- Reyes H, Navarro P, de la Parte-Pérez M, et al. Actualización acerca de la Hepatitis causada por virus A. INFORMED. 2011;13:347-353.
- Reyes H, de la Parte M, Quilique S, et al. Hepatitis Delta. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento. INFORMED. 2011;13:175-180.
- Reyes H, Navarro P, Palmero K, et al. Hepatitis G: Aspectos clínicos, Epidemiológicos y Terapéuticos. IINFORMED. 2012;14:165-172.
- Ritchie D, Camins B. Fármacos Antivirales. En: Manual Washington de Terapéutica Médica Hippincott. 33ª Edición. Washington. 2010:532-533.
- Elion G. History mechanism action spectrum and selectivity nucleoside analogs in Antiviral Chemotherapy. En: Mills M, Corey L, editores. 1996.p.118-137.
- Organización Panamericana de la Salud. Tratamiento de Infecciones Virales. En: Tratamiento de las Enfermedades Infecciosas. 5ª edición. Washington. 2012.p.247-252.
- Wagstaff A, Faulds D, Goa K. Aciclovir. A reappraisal of its antiviral activity pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs. 1994;47:153-205.
- Organización Panamericana de la Salud. Varicela-Herpes zoster. En: Heymann DL, editor. El control de las enfermedades transmisibles. Decimonovena edición. Washington. 2012.p.784-792.
- Ritchie D, Camins B. Fármacos anti CMV. En: Manual Washington de Terapéutica Médica. Washington: Lippincott; 2010.p.533-534.
- Hitchcot M, Jaffe H, Martin J, Stagg R. Cidofovir: A new agent with potent – anti – herpes virus activity. Antiviral Chem Chemother. 1996;7:115-127.
- Reyes H, Navarro P, Reyes H (h), Soto R. Verrugas víricas. En: Araujo Y, Coordinadora Editorial. Medicina Tropical y enfermedades del viajero. Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico. Universidad Central de Venezuela. Caracas. 2011.p.135-155.
- Bacon T, Levin M, Leary H. Herpes simplex to acyclovir after two decades of antiviral therapy. Clin Microbial Res. 2003;16:114-128.
- Prusoff W. Ioxuridine or how it all began in Clinical use of Antiviral Drugs. En: De Clerag E, editor. EE.UU. 1998.p.15-23.
- Reyes H, Navarro P. Agentes Antivirales. En: Enfermedades Infecciosas Virales. Caracas: Disinlimed; 1999.p.453-467.
- Geary R, Henry S, Gutlone L. Farmimiversen Clinical pharmacology and potential drug interactions. Clin Pharmacokinetic. 2002;41:255-260.
- Fujisawa T, Horike N, Michitaka K, Onje M. Influence of ARN titre and amina send changer in the NS5a region of Gb virus/ hepatitis G on the effectiveness of interferon therapy. J Gastroenterol Hepatitis. 2000;15:632-639.
- Organización Panamericana de la Salud. Tratamiento de las enfermedades virales, SAS. Tratamiento de las enfermedades infecciosas. Monografía. Washington. 2008:213-218.
- Chatasvedi U. Tumour necrosis factor. Indian J Med Res. 2006;123:11-14.
- Goodman and Gilman. Antiviral Agents (Non retroviral). En: Brunton L, Parker K, editores. Manual of Pharmacology and Therapeutics. Philadelphia. 2008.p.812-836.
- Siraton Y, Imazeki F, Moryama M, et al. Histology improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained virological response to interferon therapy. Ann Intern Med. 2000;132:517-524.
- D'Ambrosio R, Aghemo A, Rum M, et al. The course of esophageal varices in patients with hepatitis C cirrhosis responding to interferon/ribavirin therapy. Antivir Ther. 2011;16:677-684.
- Yu J, Sun L, Zhoo Y, et al. Analogy of the efficacy of treatment with peg interferon alpha 2a and ribavirina in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus. Liver Int. 2011 (Epub ahead of print).
- Cooksley W, Piratvisuth T, Lee S, et al. Peginterferon alpha 2a. An advance in the treatment of hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis B. J Viral Hepat.

- 2003;10:298-305.
30. Ratnam D, Dev A, Nguyen T, et al. The efficacy and Tolerability of Pegylated Interferon -alpha-2a in chronic hepatitis B: A Multicenter Clinical Experience. *J Gastroenterol Hepatol.* Foundation and Blakwekk Publishing Asia. 2011.
 31. Bisceglie A, Shiffman M, Everson G. et al. Prolonged Therapy of Advanced Chronic Hepatitis C with Low-Dose Peginterferon. *N Eng J Med.* 2010;359:2429-2441.
 32. Morello J, Soriano V, Barreiso P, et al. Plasma Ribavirin Trough concentrations at week 4 Predict Hepatitis C Virus (HCV). Relapse in HIV- HCV- Co- infected patients treated for Chronic Hepatitis C. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2010;54:1647-1649.
 33. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buzton I. Lamivudine. En: Goodman and Gilman's, editores. *Manual of Pharmacology and Therapeutics.* Philadelphia: Mc Graw Hill Medical; 2008.p.834-835.
 34. Ono S, Kato N, Shiratori Y, et al. The polymerase L'528μ mutation cooperates with nucleotide binding-site mutation, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. *J Clin Invest.* 2011;107:449-455.
 35. Lai C, Yuen M, Hui C, et al. Comparison of the efficacy of lamivudine and ganciclovir in Asian patients with chronic hepatitis B results of 214 weeks therapy. *J Med Viral.* 2002;67:334-338.
 36. De Clercq E. Clinical potential of the acyclic nucleoside phosphonate cidofovir, adefovir and tenofovir in treatment of Dna virus and retrovirus infections. *Clin Microbial Rev.* 2003;16:569-596.
 37. Goodman and Gilman. Adefovir. En: Brunton L, Parker K, editors. *Manual of Pharmacology and Therapeutics.* Philadelphia: Mc Graw Hill Medical; 2008.p.829-830.
 38. O.P.S. Reacciones Adversas de medicamentos antivirales. En: *Tratamientos de Enfermedades Infecciosas.* Organización Mundial de la Salud. 5ª edición. Washington. 2012.p.262-266.
 39. Seetharam A, Lisker-Melman M. Hepatopatías (Entecavir). En: *Manual Washington de Terapéutica Médica.* 33ª edición. Washington: Lippincott Williams and Wilkins; 2010.p.619-675.
 40. Sott L, Keating G. Entecavir: A review of it use in chronic hepatitis B. *Drugs.* 2009;69:1003-1033.
 41. Cai W, Xie Q, An B, et al. On treatment serum HBs Ag level is predictive of sustained of treatment virologic response to felbivudine in HBe Ag-positive chronic hepatitis B patients. *J Clin Virol.* 2010;48:22-26.
 42. Yuen M, Lai C. Treatment of chronic hepatitis B: Evolution over two decades. *J Gastroenterol Hepat.* 2011;26(Suppl 1):138-143.
 43. Organización Panamericana de la Salud. Gripe. En: Heymann DL, editor. *El control de las enfermedades transmisibles.* Decimonovena edición. Washington.2010.p.355-374.
 44. Ritchie D, Camins B. Fármacos antigripales. En: *Manual Washington de Terapéutica Médica.* Washington. Lippincott: Williams and Wilkins; 2010.p.532-533.
 45. Schmidt A. Antiviral therapy for influenza. *Drugs.* 2004;64:2031-2046.
 46. Eiland L, Eiland E. Lanamivir for the prevention of influenza in adults and children age 5 years and older. *The Clin Risk Manag.* 2007;3:461-465.
 47. Reddy K, Nelson D, Zeugen S. Ribarin: Current role in the optimal clinical management of chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2009;50:402-411.
 48. Mackenzie J, Plant A. Enfermedades por Hantavirus. En: Heymann D, editor. *El Control de las enfermedades transmisibles.* Decimonovena edición. Washington. 2012.p.253-259.
 49. Rollin P, Leitmeyer K. Fiebres hemorrágicas por arnavirus. En: Heymann D, editor. *El control de las enfermedades transmisibles.* Decimonovena edición. Washington. 2012.p.327-331.
 50. Mommeja H, Leung N, Gish R, et al. Antiviral Activity and Incidence of Resistance after treatment for two years with Emtricitibine in patients with Chronic Hepatitis B. *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* American Society for Microbiol. Abstracts. Lisboa. 2002.p. 426.
 51. Mc Hutchinson J, Everson G, Gordon S, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirina for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2009;360:1827-1838.
 52. Hézode C, Forestier N, Drisheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirine for chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2009;360:1839-1850.
 53. Jacobson I, Mc Hutchinson J, Duseiko, et al. Telaprevir for previously contracted chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2405-2416.
 54. Sarrazin C, Bert T, Conberg M, et al. Expert opinion on boceprevir and telaprevir-based triple therapies of chronic hepatitis C. *Gastroenterol.* 2012;50:57-72.
 55. Phyrnohen S. Verrugas. En: Braude I, editor. *Enfermedades infecciosas.* Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1986.p.1008-1011.
 56. Del Mitro A, Salamanca H, Trevisan R, et al. Human papillomavirus typing of invasive cervical cancer in Italy. *Infect Agent Cancer.* 2006;1:9-15.