

Medicamentos antivirales

Dr. JESÚS BARRETO PENIÉ,¹ Dr. JOSÉ GUNDIÁN GONZÁLEZ-PIÑERA,² Dr. MIGUEL A. RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ,³
Dr. PEDRO P. PINO ALFONSO,⁴

RESUMEN

Se revisan los mecanismos y sitios de acción de los diferentes agentes y drogas contra los virus más frecuentes que producen enfermedades de importancia clínica y epidemiológica. El desarrollo de la biología molecular y las tecnologías de avanzada han permitido conocer las distintas etapas de la multiplicación de los ácidos nucleicos y proteínas de los virus; estos pasos pueden constituir puntos críticos o blancos donde actúen sustancias químicas de origen natural o diseñadas especialmente mediante técnicas sofisticadas que entorpecen, e incluso detienen la duplicación viral. El objetivo principal es acercar al médico de asistencia a este tema de poca aplicación práctica en nuestro entorno clínico. La terapia antiviral ha entrado en una época de progreso que va desde la impotencia terapéutica a la posibilidad actual de tratar muchas enfermedades virales. No estarán lejos los días en que los médicos necesitarán conocer tanto sobre el tratamiento de las infecciones virales como sobre sus similares bacterianas.

Descriptor DeCS: AGENTES ANTIVIRALES/farmacocinética.

INTRODUCCIÓN

Los avances en la quimioterapia de las enfermedades virales son mucho menores que los alcanzados en el tratamiento de las infecciones bacterianas. En Estados Unidos están disponibles sólo unos pocos agentes antivirales de valor clínico demostrado. Un análisis de los problemas asociados al desarrollo de estos medicamentos muestra que:

- Los virus son parásitos intracelulares obligados que utilizan muchas vías bioquímicas y metabólicas de las células hospederas infectadas.
- Ha resultado difícil alcanzar una actividad antiviral útil sin afectar el metabolismo normal de la célula infectada, causando también efectos tóxicos en células no infectadas.
- El diagnóstico temprano de la infección viral es crucial para garantizar una terapia antiviral efectiva, debido a que una vez que los síntomas aparecen, numerosos ciclos de multiplicación viral ya han ocurrido y la duplicación comienza a disminuir. Por esto, un trata-

miento efectivo depende de medios diagnósticos rápidos, sensibles, específicos y prácticos.

- Como la mayoría de las enfermedades virales son bastante comunes, relativamente benignas y autolimitadas; el índice terapéutico (relación eficacia/toxicidad) debe ser elevado para que un tratamiento sea aceptable.

La explosión actual de investigaciones en biología molecular está ayudando a solucionar algunos de esos problemas. Ha sido posible identificar enzimas únicas en la duplicación viral y de esta manera distinguir claramente entre funciones del virus y la célula hospedera. Acontecimientos únicos en la multiplicación viral constituyen sitios que sirven como blancos ideales para las drogas antivirales. Como ejemplos se mencionan la timidina-quinasa del virus herpes simple y la transcriptasa reversa del virus de inmunodeficiencia humana (HIV).¹¹ Por otro lado, el desarrollo de métodos diagnósticos sensibles y específicos ha sido posible por la tecnología del DNA recombinante, el uso de anticuerpos monoclonales, técnicas de hibridación de DNA y recientemente el

¹ Especialista de I Grado en Medicina Interna. Máster en Nutrición.

² Especialista de I Grado en Medicina Interna. Médico intensivista.

³ Especialista de I Grado en Microbiología. Máster en Infectología y Enfermedades tropicales. Médico intensivista.

⁴ Especialista de II Grado en Neumología.

uso de «la reacción en cadena de la polimerasa» que permite la detección de un genoma viral en una muestra de tejido.²

La quimioterapia antiviral ha experimentado una revolución en las 2 últimas décadas. Los éxitos en la búsqueda de una terapia antiviral efectiva y práctica han tenido su origen en avances de las ciencias químicas, biología molecular y virología. Han sido descubiertos -o creados mediante técnicas ingenieras- compuestos que son capaces de distinguir entre las funciones de la célula hospedera, de las funciones virales específicas con discriminación suficiente para ser efectivas en el tratamiento, pues tienen elevada eficacia antiviral y toxicidad mínima para las células infectadas.³

La disponibilidad de una quimioterapia antiviral efectiva igualmente se nutre de mejoras en las técnicas de identificación de los virus. El empleo apropiado de esta terapia también depende en la actualidad de un diagnóstico rápido con medición precisa de la carga viral (antígeno o ácido nucleico viral) en el individuo infectado para monitorizar la respuesta al tratamiento.

MECANISMOS DE ACCIÓN

Los virus pueden ser divididos en 2 grandes grupos sobre la base de si contienen DNA o RNA en sus ácidos nucleicos. El análisis de estos ácidos nucleicos virales

y las proteínas por ellos codificadas han proporcionado a los científicos un sitio potencial para blanco de las drogas antivirales. Muchas de las proteínas-!diana son componentes no estructurales del virus. Ej. enzimas involucradas en la multiplicación. Para comprender el mecanismo de acción de las drogas, es necesario considerar el ciclo vital completo de un virus típico, que puede ser desglosado en 5 pasos o etapas (fig. 1):

1. Adhesión.
2. Penetración.
Pérdida del revestimiento.
3. Duplicación del genoma viral.
Duplicación de las proteínas virales.
4. Ensamblaje o armadura.
5. Liberación.

PASO 1. ADHESIÓN A LA CÉLULA POR INTERACCIÓN CON UN RECEPTOR ESPECÍFICO SITUADO EN LA MEMBRANA CELULAR

Los polisacáridos sulfatados como el sulfato de dextrán inhiben el transporte del HIV a su receptor celular, la proteína CD4.^{4,5,6} Otro enfoque estratégico consiste en saturar esta proteína con CD4 recombinante soluble, quien se une al virus y bloquea la adhesividad

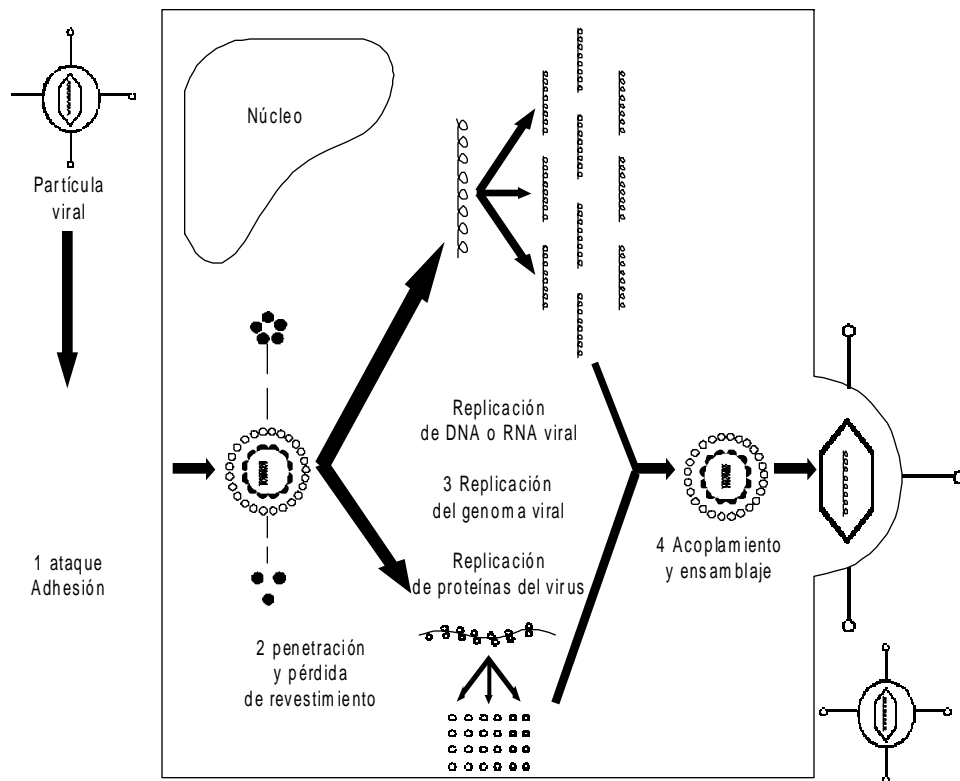


FIG. 1 Ciclo vital típico de un virus.

del HIV (este efecto sólo ha sido logrado con efectividad en el laboratorio).⁷

PASO 2. PENETRACIÓN Y PÉRDIDA DEL REVESTIMIENTO O ENVOLTURA DEL VIRUS QUE RESULTA EN LA LIBERACIÓN Y ACTIVACIÓN DEL GENOMA VIRAL

En general, este proceso no es bien conocido, aunque se requiere de funciones celulares. La amantadina y su derivado rimantadina inhiben al virus de la influenza A en este paso. Sus efectos antivirales se incrementan por interacción con la proteína de matriz viral codificada M2; ésta forma canales iónicos por donde los protones atraviesan las membranas de vesículas endocíticas intracelulares.⁸ La amantadina bloquea esta transferencia de protones mediadas por M2 que inhibe así la pérdida de revestimiento viral. Aunque estos medicamentos no tienen amplia aceptación para su empleo profiláctico, ofrecen una buena opción para la vacunación activa en la epidemia por influenza A.¹

Algunos compuestos actúan exclusivamente en la pérdida del revestimiento, Ej. arildone, que inhibe selectivamente la multiplicación de algunos enterovirus, rinovirus y herpesvirus *in vitro*. Una optimización cuidadosa de la estructura/actividad ha llevado a la aparición de derivados más activos y de amplio espectro (WIN 51711) que inhiben numerosos serotipos de rinovirus y enterovirus.⁹ Sin embargo, sus reacciones adversas son a menudo suficientes para eliminar estas drogas como terapias potenciales.

PASO 3. DUPLICACIÓN DEL GENOMA VIRAL Y PRODUCCIÓN DE PROTEÍNAS VIRUS-ESPECÍFICAS (ESTRUCTURALES Y NO ESTRUCTURALES)

La mayoría de las drogas antivirales efectivas que actúan en este nivel son análogos de los nucleósidos requeridos para la síntesis de nuevos DNA y RNA virales. La síntesis de ácidos nucleicos virales es guiada por una enzima codificada por el virus, tanto cuando el ácido nucleico creciente está siendo extendido por la adición de nucleótidos, como durante la fosforilación de estos últimos.¹⁰ Ejemplos de enzimas virus-específicas participantes en la duplicación del genoma son la timidina-quinasa del virus herpes simple, la DNA polimerasa DNA-dependiente del citomegalovirus y herpes simple y la transcriptasa reversa viral (DNA polimerasas RNA-

dependiente) del HIV y el virus de la hepatitis B. La activación de esos análogos de glucósidos es tanto selectiva (guiadas por el virus), Ej. aciclovir, como no selectiva (guiada por la célula hospedera), Ej. zidovudina.

Aciclovir. El arte y ciencia de la síntesis de análogos de nucleósidos ha florecido durante décadas en la búsqueda ocasionalmente exitosa de drogas contra el cáncer. El aciclovir es un análogo de guanósina acíclico (el componente glucídico ribosa no cierra el anillo y pierde el sitio 3' hidroxilo, donde la elongación de la cadena de DNA ocurre normalmente). En su forma trifosfatada, el medicamento inhibe la DNA polimerasa y la replicación del DNA viral, y causa una terminación prematura de la cadena de DNA viral.^{11,12} La fosforilación y activación de la droga ocurre en 3 etapas (fig. 2). Está ligada directamente a la presencia de la timidina-quinasa del virus del herpes simple. Enzimas celulares convierten el monofosfato de aciclovir generado por el virus, en trifosfato de aciclovir con actividad antiviral. Esta fosforilación selectiva del aciclovir por la timidina-quinasa asegura un índice elevado de actividad antiviral y efectos adversos mínimos.¹³

Zidovudina. Es un análogo nucleósido no selectivo empleado para la infección por HIV. Al igual que el aciclovir, debe ser fosforilado para su actividad; sin embargo, no involucra enzimas virales, sino sólo de la célula hospedera. El trifosfato de zidovudina inhibe la transcriptasa reversa del HIV, así como el crecimiento de la cadena del DNA viral (fig.3). Debido a que la zidovudina es activada por enzimas de las células hospederas, produce también efectos indeseados en las células no infectadas, por lo que su empleo se asocia con efectos adversos incluyendo la anemia.¹⁴

Otros análogos de nucleósidos no selectivos son dideoxicitidina (ddC/zalcitabina), dideoxiinosina (ddI/didanosina), y ganciclovir. Tanto el ddC como el ddI son inhibidores potentes de la transcriptasa reversa del HIV y, en la actualidad, constituyen los agentes antivirales de segunda línea en el tratamiento de la infección por HIV.¹⁵⁻¹⁷

Ganciclovir. Es un análogo nucleósido acíclico de la guanósina y es similar en estructura al aciclovir.¹⁸ Es activa contra todos los herpes virus humanos y es una de las pocas drogas antivirales que tienen actividad *in vivo* contra los citomegalovirus.¹⁹ También es más tóxica que el aciclovir y por esta razón es usada principalmente en el tratamiento de las infecciones se-

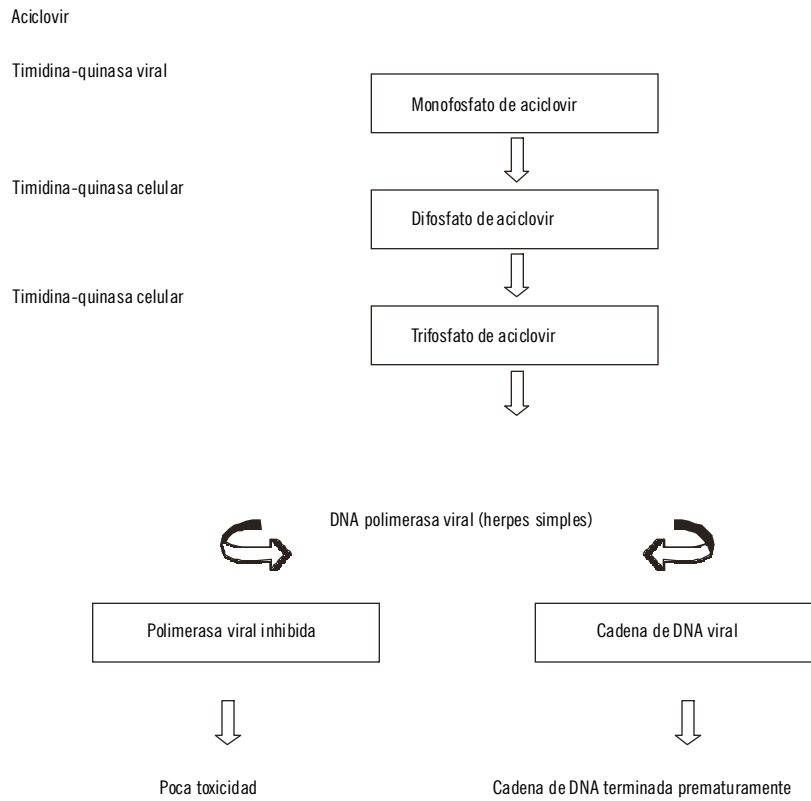


FIG. 2 Metabolismo del aciclovir en células infectadas por virus.

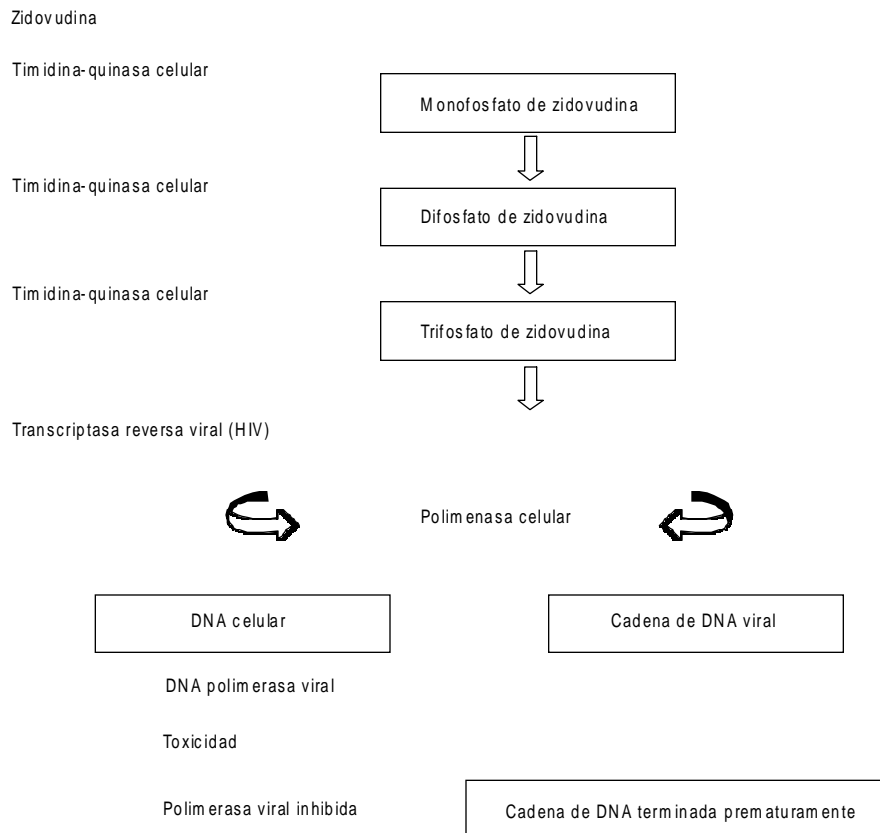


FIG. 3 Metabolismo de la zidovudina en células infectadas por virus.

veras por CMV en pacientes inmunocomprometidos, y en la infección grave por el virus de la hepatitis B.²⁰

En resumen, los análogos de nucleósidos selectivos y no selectivos poseen un doble modo de acción:

1. Inhiben la duplicación del DNA viral mediante la terminación prematura de la cadena de DNA en formación.
2. En su forma trifosfatada, compiten con las bases nucleótidas naturales por las polimerasas virales.

Existen otros sitios en las polimerasas que pueden ser blancos de las drogas antivirales. Uno de tales regiones es el sitio de transporte de pirofosfatos donde ocurre un intercambio de esta sustancia durante la duplicación del DNA. El foscarnet (fosfonoformato) es un inhibidor potente de este proceso.²¹ Aunque la polimerasa viral es más sensible al foscarnet, la polimerasa celular también puede afectarse, y ocasionar mayor toxicidad (disfunción renal).¹⁹ La droga es usada en ocasiones para tratar infecciones muy graves por virus del herpes simple y hepatitis B y D. También tiene un papel relevante en el tratamiento de las infecciones por virus herpes simple resistentes al aciclovir, así como infecciones por CMV refractarias a la terapia con ganciclovir.²¹

SÍNTESIS DE PROTEÍNAS VIRALES

La síntesis de proteínas virales ocurre en el citoplasma de las células infectadas. Los ribosomas de las células hospedadoras son usados para producir proteínas estructurales (núcleo y cubierta o envoltura), y no estructurales (polimerasas DNA/RNA, timidinaquinasa). Este paso es el blanco de acción de los interferones. Los interferones (IFN) son una familia de glucoproteínas producidas por el huésped, como parte de su defensa natural contra las infecciones.²² Son citoquinas con propiedades complejas de tipo inmunomoduladores, antineoplásicas y antivirales. Se clasifican en α , β ó γ (sus fuentes naturales son los leucocitos, fibroblastos y linfocitos respectivamente).²³ Cada tipo de IFN hoy día puede obtenerse por la técnica del DNA recombinante. Ellos inhiben los virus de forma indirecta, primero por unión a receptores celulares y luego, al inducir la producción de enzimas intercelulares. Esto interrumpe la multiplicación viral por el bloqueo total de la síntesis de proteínas y el recambio de RNA. Los interferones también exhiben funciones inmunorreguladoras, incluyendo la activación de la inmunidad mediada por células, especialmente las células asesinas naturales, linfocitos T citotóxicos y macrófagos.²⁴

La ribavirina es un análogo de nucleósido que estructural y funcionalmente se asemeja a la guanosina. Es activa contra una amplia gama de virus DNA y RNA *in vitro*, pero tiene pobre actividad *in vivo*. Numerosos mecanismos de acción han sido propuestos; en su forma monofosfatada, la ribavirina es un inhibidor competitivo potente de la enzima dehidrogenasa quien es esencial para la síntesis de trifosfato de guanosina.²⁵ Esta inhibición resulta en una disminución en los depósitos celulares de guanidina, necesaria tanto para la multiplicación viral como celular. Sin embargo, su mayor efecto antiviral de significación es la inhibición en la terminación o punto final del RNA mensajero viral y produce una caída en la producción de proteínas virales.²⁶ También ha sido autorizado su empleo en niños con bronquiolitis severa debidas al virus sincitial respiratorio.¹⁵⁻²⁷

PASOS 4 Y 5. MONTAJE Y ACOPLAMIENTO DE LOS COMPONENTES VIRALES DENTRO DE UN VIRUS DESCENDIENTE Y LIBERACIÓN DE PARTÍCULAS VIRALES COMPLETAS DENTRO DEL ENTORNO EXTRACELULAR

Las últimas 2 etapas del ciclo vital de multiplicación viral son comprendidas de manera incompleta. Los depósitos de los genomas recientemente copiados (RNA y DNA) interactúan con los depósitos de los elementos estructurales nucleares de síntesis reciente y producen nucleocápsides del virus hijo, quien madura después por germinación, usualmente a través de la membrana celular obtiene la envoltura viral. Los interferones también bloquean en este paso la duplicación viral.^{1,14,24}

Las proteasas codificadas virales actualmente representan un nuevo objetivo de la quimioterapia antiviral. Ej. la proteasa del HIV, que es reponsable del procesamiento de una poliproteína precursora viral dentro de los componentes estructural y no estructural. Esto permite un acoplamiento y maduración de viriones infectivos de HIV. Un número de inhibidores selectivos de la proteasa del HIV han sido identificados y son evaluados en ensayos clínicos de fase I. La tabla 1 resume las drogas y los mecanismos del ciclo vital del virus.

QUIMIOTERAPIA COMBINADA

Existen muchos procesos claves en el ciclo vital viral que son susceptibles para la intervención de las drogas antivirales. El empleo de combinaciones de esas drogas al actuar en diferentes pasos del ciclo de multiplicación,

TABLA 1. Avances en el desarrollo de agentes quimioterapéuticos activos contra los virus

Ciclo vital del virus	
Pasos o etapas	Drogas
1. Ataque o adhesión	. Polisacáridos sulfatados (sulfato de dextrán) . CD4 recombinante soluble
1. Penetración	. Amantadina/rimantadina (solamente para virus de influenza A)
Pérdida del revestimiento	. Arildone y WIN 51711 (rinovirus y enterovirus)
2. Duplicación del genoma viral	Inhibidor selectivo . aciclovir (herpes simple y zóster) Inhibidor no selectivo . AZT, ddC, ddI (HIV) . Foscarnet (CMV y hepatitis B y C) . Ganciclovir (CMV)
Duplicación de proteínas del virus	. Interferones (hepatitis B, C y D) . Ribavirina (virus sincitial respiratorio)
4. Ensamblaje y acoplamiento	. Interferones (HIV) . Interferones (HBV) . Inhibidores de proteasas (HIV)
5. Liberación	. Interferones (HIV)

pueden resultar en una inhibición sinérgica significativa del virus con reducción de su toxicidad celular y resistencia a las drogas. Combinaciones de análogos de nucleósidos (como aciclovir y zidovudina) o un análogo de nucleósido con un interferón están resultando alternativas muy útiles a la monoterapia.

DIRECCIONES FUTURAS

Estos avances pueden traer como resultado una mayor aplicación de las drogas existentes, tanto en enfermedades diferentes como en estados patológicos, en la elección de combinaciones sinérgicas más potentes o en la combinación con drogas que reducen toxicidad. Un buen ejemplo de esta última posibilidad está en el uso de varios factores de crecimiento hematológico (como el GM-CSF o G-CSF) para disminuir la toxicidad en la médula ósea de análogos de nucleósidos como el ganciclovir.⁵

La próxima década será testigo del dramático progreso en el desarrollo de las drogas antivirales. El advenimiento de nuevas técnicas de modelado matemático, la cristalografía por Rx y la imagen por resonancia magnética jugarán papeles significativos en la creación de nuevos agentes antivirales. El diseño de drogas mediante técnicas computadorizadas aún esta en sus albores y drogas no antivirales han sido obtenidas de nuevo mediante esta técnica. No obstante, se avanza rápidamente y existen promesas para la identificación selectiva y eficiente de nuevas drogas.

EMPLEO CLÍNICO

La utilización de drogas antivirales se está convirtiendo en algo cotidiano, tanto en el ámbito hospitalario como en el comunitario, de modo que un número cada vez mayor de agentes antivirales serán empleados en los próximos años. La terapia antiviral efectiva es importante especialmente para los enfermos inmunocomprometidos, pero el tratamiento de los menos afectados (infecciones virales comunes adquiridas en la comunidad), es también un objetivo deseable.

El arsenal y dispendio de las drogas antivirales varía según su uso. Unos pueden ser prescritos por médicos generales, otros son restringidos a unidades especializadas de grandes hospitales, mientras que otros están en fase de investigaciones y ensayos, por lo que se requiere de licencias especiales para su empleo en algunos países. Nos limitaremos al tratamiento de las infecciones víricas no retrovirus (HIV), pues éstas siempre se tratan como tema independiente, dada su complejidad.

ACICLOVIR

PROPIEDADES

Activo *in vitro e in vivo* contra los tipos 1 y 2 de herpes virus, y el virus de la varicela-zóster, su toxicidad es baja para las células infectadas del hombre y los mamíferos.

INDICACIONES

- Herpes virus genital (infección primaria): el tratamiento oral es suficiente en la mayoría, aunque la forma parenteral puede usarse en infecciones graves o complicadas.
- Herpes virus genital recurrente: definido por más de 6 ataques por año; puede ser suprimido por aciclovir en tratamiento prolongado. La droga no es efectiva para tratar recurrencias individuales.
- Herpes virus oro-labial: debe ser reservado para pacientes inmunocomprometidos o individuos inmunocompetentes con infecciones primarias graves.
- Encefalitis por herpes virus: es el tratamiento de elección debido a la considerable reducción de la morbilidad y la mortalidad de esta enfermedad.
- Herpes zóster: es efectivo en el tratamiento de esta entidad en pacientes inmunocompetentes.
- Otros usos: Profilaxis en pacientes con trasplante de médula ósea con anticuerpos positivos para herpes virus en el período inmediato; también puede reducir

la intensidad de la enfermedad por citomegalovirus en trasplantados (receptores de órganos sólidos).

Infecciones por virus de varicela-zóster. Las indicaciones están cambiando, debido a las diferentes opiniones entre los expertos.^{27,28}

- Herpes zóster (zona). En el paciente inmunodeprimido debe ser tratado para evitar su diseminación.
- Herpes zóster oftálmico debido al riesgo de complicaciones intraoculares.
- Los ancianos tienen episodios más graves y el empleo temprano de aciclovir (dentro de las 72 horas de su aparición), acelera la resolución del *rash* y reduce el dolor agudo. Su uso fuera de este contexto resulta inefectivo.

Varicela. Estudios recientes han demostrado que el tratamiento precoz (dentro de las 24 horas del comienzo del *rash*) puede acortar la duración de la enfermedad en niños, adolescentes y adultos.^{29,30} El desarrollo de resistencia por el uso amplio del medicamento es una discusión teórica, no obstante, no se recomienda su uso en niños con varicelas, pero sí en adultos donde la enfermedad es más grave con complicaciones frecuentes.

POSOLÓGIA

Adultos con función renal normal

Infecciones por herpes virus simple tipo 1: un comprimido (200 mg) 5 veces al día, cada 4 horas omitiendo la dosis nocturna durante 5 días. En pacientes inmunodeprimidos 400 mg 5 veces al día.

Para la supresión de las recurrencias en pacientes inmunocompetentes: 200 mg 4 veces al día cada 6 horas o 400 mg cada 12 horas. Interrumpir el tratamiento cada 6-12 meses para observar evolución.

Profilaxis en pacientes inmunocomprometidos: 200 mg 4 veces al día. En pacientes con depresión inmunológica grave la dosis se puede duplicar.

Infecciones por herpes zóster: En general requieren de dosis mayores que en el herpes virus: 800 mg 5 veces al día es suficiente para la mayoría de las infecciones en huéspedes inmunocomprometidos incluyendo la fase oftálmica. La vía EV se calcula a 10 mg/kg 3 veces al día para inmunodeprimidos.

El tratamiento oral es adecuado para pacientes con zonas y bajo riesgo de diseminación, así como en aquellos con HIV o que reciben dosis bajas de esteroides.

Otro esquema

800 mg cada 12 horas en pacientes con filtrado glomerular menor de 10 mL/min y 800 mg cada 6 u 8 horas en pacientes con filtrado mayor de 10-25 mL/min.

En los ancianos se recomienda un aporte líquido adecuado mientras se encuentren en tratamiento.

Niños

Los mayores de 2 años emplearán las dosis de los adultos.

Los menores de 2 años emplearán la mitad de la dosis de los adultos.

El aciclovir parenteral se debe administrar por vía EV exclusiva. Se emplea para las infecciones por herpes virus en pacientes inmunodeprimidos. La dosis es de 5 mg/kg en infusión en 1 hora, que se repite cada 8 horas hasta una dosis total de 15 mg/kg/día durante 7 días. Con este esquema se ha obtenido una mejora de las lesiones clínicas en las primeras 48 horas, y una remisión total en 7 días. Para las formas diseminadas o encefalitis se duplicará esta dosis en el tiempo (14 días).

En Cuba se ha utilizado el aciclovir en el tratamiento de la encefalitis herpética con esquemas de 10 mg/kg/día durante 7 días con buenos resultados.³¹

Las lesiones mucocutáneas en pacientes inmunocomprometidos se tratan a 250 mg/m² de superficie corporal EV en infusión (1 hora) cada 8 horas durante 7 días.

ACICLOVIR TÓPICO

Infecciones oculares. Indicado en pacientes con conjuntivitis y/o queratitis por herpes simple. En pacientes con varicela-zóster oftálmico tratados con aciclovir sistémico, el nivel de la droga en lágrimas es probablemente suficiente para tratar cualquier queratitis o conjuntivitis asociada. No obstante, la forma tópica (ungüento oftálmico) también se recomienda.

La crema se aplica localmente en las lesiones cutáneo-mucosas 5 veces al día. Si no mejora, continuar 5 días más. No aplicar en los ojos.

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al aciclovir.
- Embarazo.
- Lactancia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La administración simultánea con provecid aumenta la vida media del aciclovir. Los medicamentos que alteran la función renal podrían modificar la farmacocinética del aciclovir.

EFFECTOS SECUNDARIOS

- Pueden aparecer náuseas y cefalea con dosis orales elevadas (800 mg 4-5 veces/día). La vía EV puede causar deterioro de la función renal, debido a su precipitación en los túbulos renales en pacientes con enfermedad renal preexistente, especialmente en el anciano.
- Son raros los efectos adversos neurológicos (vértigos, confusión, letargo, delirio), y ocurre por lo general cuando las dosis EV no se reducen en pacientes con daño renal.
- Los fabricantes no recomiendan su empleo durante el embarazo, aunque no existen evidencias de daño fetal en la descendencia de un número significativo de mujeres a quienes se les administró aciclovir durante el embarazo.
- Pueden elevarse las cifras de bilirrubina, enzimas hepáticas, azoados plasmáticos. Su administración EV puede producir flebitis en el sitio de inyección.

PRESENTACIÓN

Comprimidos de 400 mg
 Comprimidos de 800 mg
 Suspensión de 400 mg en 5 mL
 Frascos de 100 mL
 Frascos de 200 mL
 Bulbos de 500 mg
 Crema oftálmica al 5 %

GANCICLOVIR**INDICACIONES**

- Infecciones por citomegalovirus (CMV) que pongan en peligro la vida o afecten gravemente la visión de pacientes inmunodeficientes (SIDA, trasplante de órganos, quimioterapia anticancerosa).
- Las infecciones antes mencionadas incluyen: retinitis, colitis, esofagitis, gastroenteritis y neumonías.
- En los pacientes con trasplantes de médula ósea se emplea habitualmente en combinación con gamma globulina CMV específica.

- No se ha comprobado la eficacia y seguridad del medicamento en el tratamiento de infecciones de menor gravedad.
- Preventivo en pacientes receptores de órganos con riesgo elevado de desarrollar la infección.
- No está indicado en las infecciones congénitas o neonatales por CMV, ni en sujetos inmuno-competentes.
- Tiene un rol potencial en otras infecciones graves por CMV como la mononucleosis en adultos inmunocomprometidos.

POSOLÓGIA**Tratamiento inicial**

5 mg/kg EV en infusión en una hora cada 12 horas (10 mg/kg/día) durante 2 ó 3 semanas.

Tratamiento de mantenimiento

El 50 por ciento de los pacientes tratados pueden hacer una recaída en cuanto el medicamento es suspendido.³² Se emplea entonces a 6 mg/kg/día durante 5 días a la semana; o 5 mg/kg/día los 7 días de la semana si no se ha restaurado la función inmune.

Tratamiento precoz-preventivo

Dosis de carga: 5 mg/kg cada 12 horas 1 ó 2 semanas.

Dosis de mantenimiento: 6 mg/kg/día 5 días a la semana; 5 mg/kg/día diariamente.

A los pacientes en régimen dialítico se recomienda 1,25 mg/kg/día justo después de la sesión.

El tratamiento con ganciclovir debe ser supervisado por una unidad especializada y con experiencia en su empleo.

CONTRAINDICACIONES

- Embarazo.
- Lactancia.
- Hipersensibilidad al fármaco o al aciclovir.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Durante los ensayos clínicos, el tratamiento con ganciclovir se interrumpió en el 32 por ciento de los pacientes debido a la aparición de efectos indeseables.³³ Las manifestaciones más frecuentes fueron: neutropenia

(38 %), trombocitopenia (19 %), anemia, fiebre, *rash* cutáneo (2 %). Otros efectos menos frecuentes:

- Generales: escalofríos, edemas, malestar.
- Cardiovasculares: arritmias, hipertensión, hipotensión.
- Sistema nervioso: sueños delirantes, ataxia, confusión, mareos, parestesias, nerviosismo, temblores.
- Digestivos: náuseas, vómitos, anorexia, diarreas, cólicos.
- Respiratorios: disnea.
- Renales: hematuria, aumento de azoados.
- Locales: flebitis, inflamación.
- Laboratorio: alteraciones en la función hepática, disminución de la glucemia.
- Es potencialmente teratogénico y carcinogénico.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

- Su administración junto a la zidovudina puede producir neutropenia.
- Tiene efectos tóxicos aditivos con: dapsona, pentamidina, fluorcitocina, vincristina, trimetopríl, sulfamidas.
- Su administración junto a imipenem-cilastatina puede desencadenar convulsiones generalizadas.

EMPLEO EN GRUPOS DE RIESGO

Embarazadas. Aunque no existen datos obtenidos en humanos, los estudios en modelos animales recomiendan no administrar en este grupo de pacientes debido a que existe un riesgo elevado de embriotoxicidad y fetotoxicidad.³³

Lactancia. Se desconoce si la droga se excreta con la leche materna; no obstante, por motivos de seguridad, no se debe administrar a la madre que lacta. También por este motivo, la misma se restaurará 72 horas después de la última dosis de ganciclovir.

Niños. La experiencia clínica en niños menores de 12 años es limitada, por lo tanto, se deberán extremar las precauciones en casos pediátricos ante la posibilidad de aparición de un efecto carcinógeno o alteraciones del aparato reproductor a largo plazo.

En todos los casos se debe realizar un análisis exhaustivo y considerar en primer término, la relación riesgos/beneficios.

PRESENTACIÓN

Ampolleta de 500 mg de ganciclovir como principio activo.

Cápsula de 250 mg.

FOSCARNET

Es un agente antivírico dotado de un amplio espectro de actividad, de modo que inhibe a todos los virus humanos conocidos del grupo de herpes: virus del herpes simple tipos 1 y 2, virus 6 del herpes humano, virus varicela-zóster, virus de Ebstein-Barr y citomegalovirus.

INDICACIONES

- Infecciones por citomegalovirus. Es tan efectivo como el ganciclovir para el tratamiento de la retinitis por CMV en enfermos de SIDA. Se reserva para pacientes con intolerancia a esta última droga. No se ha demostrado la eficacia y la seguridad del foscarnet en el tratamiento de otras infecciones por citomegalovirus (neumonitis, gastroenteritis), ni en las formas congénitas o neonatales del CMV en pacientes inmunocompetentes.
- Infecciones por herpes virus y varicela-zóster. Enfermos inmunodeprimidos, especialmente con SIDA o tratamiento supresivo con aciclovir por tiempo prolongado, pueden desarrollar infecciones por herpes virus resistentes al aciclovir. El foscarnet sería una opción efectiva para estos casos, aunque puede desarrollarse también resistencia con el tiempo. Asimismo ha sido empleado con éxito en infecciones por el virus varicela-zóster rebeldes al aciclovir.^{34,35}

POSOLOGÍA

Adultos

Tratamiento de inducción: en el paciente con función renal normal, se puede administrar en forma de infusiones intermitentes cada 8 horas a la dosis de 60 mg/kg (tabla 2). La dosis de foscarnet debe ajustarse constantemente a la función renal (aclaramiento de creatinina). La duración de cada infusión no debe ser inferior a una hora.

Tratamiento de mantenimiento: una infusión única diaria de 2 horas de duración los 7 días de la semana en una dosis comprendida entre 90-120 mg/kg si la función renal es normal (tabla 2).

Niños

El foscarnet se acumula en huesos y cartílagos. Los datos en animales señalan que el acúmulo es mayor en animales jóvenes. Dado que la seguridad del foscarnet

en niños no ha sido investigada, ni su efecto sobre el desarrollo del esqueleto, solo debe administrarse en esta población cuando el beneficio potencial supere los posibles riesgos.

Debe de administrarse únicamente por vía EV.

Vena periférica: una solución de la droga en una concentración de 24 mg/mL, deberá de diluirse en dextrosa al 5 % o solución salina fisiológica al 0,9 % en una concentración de 12 mg/mL.

Vena central: la solución de 24 mg/mL puede administrarse sin dilución.

La toxicidad se reduce con la hidratación adecuada; por ello, se recomienda añadir 0,5-1,0 litro de solución salina al 0,9 % a cada infusión intermitente.

Duración del tratamiento: inducción del tratamiento 2 a 3 semanas. El seguimiento dependerá de la respuesta clínica.

Al igual que el ganciclovir, debe restringirse el uso del foscarnet a unidades especializadas con experiencia en su empleo.

TABLA 2. Dosis de foscarnet

Tratamiento de inducción	
Aclaramiento de creatinina Mg/kg/min	Infusión intermitente Dosis: mg/kg Cada 8 horas durante 1 hora
> 1,6	60
1,6 - 1,4	55
1,4 - 1,2	49
1,2 - 1,0	42
1,0 - 0,8	35
0,8 - 0,6	28
0,6 - 0,4	21
< 0,4	Tratamiento no recomendado
Tratamiento de mantenimiento	
> 1,4	90 - 120
1,4 - 1,0	78 - 104
1,2 - 1,0	75 - 100
1,0 - 0,8	71 - 94
0,8 - 0,6	63 - 84
0,6 - 0,4	57 - 76
< 0,4	Tratamiento no recomendado

CONTRAINDICACIONES

- No administrar en enfermos tratados con pentamida.
- Hipersensibilidad al foscarnet.
- No se recomienda su empleo en embarazadas o madres que lacten.

- No se recomienda su empleo en pacientes con régimen de hemodiálisis.

EFECTOS SECUNDARIOS

- Afectación de la función renal: aumento de azoados, disminución del filtrado glomerular, insuficiencia renal aguda, acidosis metabólica.
- Trastornos electrolíticos: hipocalcemia, hipomagnesemia, hipocaliemia, hipofosfatemia, formación de quelatos con iones metálicos (Ca, Mg, Fe, Zn).
- Sistema nervioso central: ansiedad, nerviosismo, reacción agresiva, psicosis, convulsiones.
- Cardiovasculares: hipertensión, hipotensión, alteraciones del ECG.
- Otros: fiebre, astenia, fatiga, náuseas, vómitos, diarreas, dispepsia, edemas en miembros inferiores, leucopenia, hemoglobina baja, plaquetopenia, hemorragia, úlceras genitales, función hepática anormal.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Es incompatible con la dextrosa al 30 %, anfotericín B, aciclovir sódico, ganciclovir, cotrimoxazol, vancomicina y soluciones que contengan calcio.
- Puede producir un efecto tóxico aditivo con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos (anfotericín B, pentamidina, aminoglicósidos).

PRESENTACIÓN

Frasco de 250 mL; 1 mL = 24 mg (80 Fmol) = 6 g de foscarnet trisódico hexahidrato.

IODOXURIDINA

Nucleósido tópico; fue uno de los primeros agentes antivirales conocidos.³⁶ A pesar de su uso amplio, brinda un beneficio pequeño a pacientes con infecciones por herpes virus orolabial o genital. Su lugar en las queratoconjuntivitis herpética ha sido suplantado hoy por el aciclovir tópico. Se emplea en ungüento oftálmico al 0,5 % 5 veces al día.

AMANTADINA/RIMANTADINA

AMANTADINA

INDICACIONES

Tiene actividad solamente contra el virus de la influenza A. Acorta la duración de la fiebre y los síntomas

respiratorios en pacientes con influenza A si ésta es administrada dentro de las primeras 48 horas del comienzo de la enfermedad.³⁷ También puede ser usada profilácticamente en grupos de riesgo que no han sido vacunados o en contactos no vacunados durante brotes epidémicos en hospitales y otras instituciones.³⁸

POSOLOGÍA

Profilaxis de la influenza A

Adultos y niños de 9 a 14 años: 100 mg cada 12 horas durante 10 días.

Niños de 1 a 9 años: 4,4 - 8,8 mg/kg/día dividido en 2 ó 3 subdosis (máximo de 150 mg al día).

EFFECTOS SECUNDARIOS

En general se considera poco tóxica

- Trastornos neurológicos como ansiedad, insomnio, confusión e incluso alucinaciones, principalmente en ancianos.
- Deben evitarse actividades que requieran de la atención del individuo.
- La amantadina se acumula en el organismo en pacientes con insuficiencia renal.
- Otras: náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, leucopenia (neutropenia), insuficiencia cardíaca.

RIMANTADINA

Es un análogo estructural de la amantadina, con el mismo espectro de actividad e indicaciones clínicas. Es empleada en los países que integraron la antigua Unión Soviética. Se plantea que es más efectiva que la amantadina contra los virus tipo A de la influenza a iguales concentraciones. Ésta se absorbe más lentamente, por lo que alcanza niveles plasmáticos más bajos y esto explica la presencia de menos manifestaciones de toxicidad.³⁹ La eficacia de la rimantadina contra los virus de la influenza A ha sido informada por estudios en la década de los años 80 por Dolin y Quarles . Se presenta en tabletas de 50 mg.

VIDARABINA

Ha sido reconocida históricamente como la primera droga autorizada a ser usada por vía sistémica en el tra-

tamiento de las infecciones virales. Se pensó en su eficacia para un grupo de infecciones por herpes virus, incluyendo la encefalitis por HV, la infección neonatal y el herpes zóster en huéspedes inmunodeprimidos. En la práctica clínica actual la vidarabina ha sido desplazada ampliamente por el aciclovir y sus derivados.

INDICACIONES

- Actividad contra el virus herpes simple.
- Actividad contra otros virus DNA particularmente varicela-zóster y citomegalovirus.

POSOLOGÍA

Herpes neonatal: 30 mg/kg/día EV en infusión continua en 12 horas durante 10 días.

Queratitis por herpes virus: ungüento oftálmico 5 veces al día.

Herpes zóster diseminado en pacientes inmunocomprometidos: 10 mg/kg/día EV en infusión continua en 12 horas durante 5 a 7 días.

RIBAVIRINA

Este análogo de nucleósido tiene actividad *in vitro* contra un número determinado de virus RNA que incluyen el virus sincitial respiratorio, virus de la influenza A, parainfluenza, parotiditis, sarampión, el herpes simple y virus exóticos como el de la fiebre Lassa.⁴⁰ El fármaco administrado en aerosol presenta absorción sistémica.

INDICACIONES

- Infecciones graves del tracto respiratorio inferior por el virus sincitial respiratorio en pacientes de alto riesgo (niños y lactantes con enfermedad pulmonar crónica o con cardiopatías congénitas o en prematuros). El tratamiento es efectivo cuando se inicia en los 3 primeros días. No se recomienda el uso de la ribavirina en aerosol si no se ha identificado el agente causal.
- Infecciones por influenza y parainfluenza en niños y adultos, aunque su papel exacto en el tratamiento de estas enfermedades espera el resultado de estudios futuros.
- La ribavirina tiene un efecto beneficioso en los niveles de aminotransferasas séricas y en los hallazgos histológicos hepáticos en pacientes con hepatitis cró-

nica por virus C, pero estos cambios no se acompañan de mejora en los marcadores de RNA viral; por tanto, su empleo como droga única por períodos prolongados (12 meses), no tienen valor en el tratamiento de la hepatitis C.⁴¹

- Ha sido aprobada para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C en adultos combinados con el interferón.

POSOLOGÍA

- Se administra exclusivamente en forma de aerosol con una concentración final de 20 mg/mL, previa dilución con agua estéril.
- El tratamiento se realiza durante 12 a 18 horas al día con un mínimo de 3 días y un máximo de 7 en dependencia de la respuesta clínica.

CONTRAINDICACIONES

- No usarse en niños que requieran ventilación mecánica asistida por la posible precipitación del fármaco en los tubos y válvulas del respirador.
- Las mujeres embarazadas o que puedan estarlo, y el personal de salud deben adoptar precauciones especiales para disminuir la exposición a este medicamento por su posible mutagenicidad y teratogenicidad.

EFFECTOS SECUNDARIOS

- Respiratorios: neumonía bacteriana, pneumotórax, apnea.
- Cardiovasculares: paro cardíaco, hipotensión, intoxicación por digital.
- Hematológicas: la ribavirina se acumula en los hematíes y puede producir una anemia hemolítica reversible con la retirada del medicamento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

A la solución final de ribavirina no se le debe agregar ningún otro aditivo (broncodilatadores, esteroides, antimicrobianos, mucolíticos).

PRESENTACIÓN

Viale de 100 mL: ribavirina 6 g

INTERFERONES

Son una familia de sustancias naturales con efectos biológicos amplios. El interferón alfa (IFN-a) tiene la mayor actividad antiviral.⁴² Ha sido estudiado principalmente como el tratamiento de las infecciones crónicas por los virus de la hepatitis B y C, aunque puede ser usado también para tratar infecciones debidas a otros virus, tales como rinovirus, papilomavirus y retrovirus.

INDICACIONES

- Hepatitis B. En más del 40 por ciento de los pacientes seleccionados con hepatitis crónica por virus B, el tratamiento con IFN-a puede conducir a la desaparición de la circulación del DNA de la hepatitis (HBV), la DNA polimerasa y el antígeno e (Hbe), con mejoría de las pruebas bioquímicas de función hepática y el patrón hístico de la glándula. Los que responden, por lo general se convierten en HbsAg negativos en controles seriados.⁴³⁻⁴⁵ Algunos factores como un anticuerpo HIV negativo, niveles séricos bajos de DNA-HBV, niveles elevados de aminotransferasas y la inflamación activa en la biopsia hepática, son predictores de una respuesta favorable al interferón.
- Hepatitis C. Adultos con hepatitis crónica C con anticuerpos anti-VHC y elevación de la ALAT en suero sin insuficiencia hepática. El 50 por ciento de los enfermos responden al IFN-a con normalización de las enzimas hepáticas y mejoría morfológica en las muestras biópsicas. Sin embargo, la mitad aproximadamente de estos pacientes sufrirán recaídas una vez interrumpido el tratamiento con el interferón-a. No se han identificado factores de riesgo que aumenten la probabilidad de una respuesta favorable.
- Papilomatosis laringo-traqueal. Es una enfermedad frecuente en niños y adultos jóvenes en quienes papilomas escamosos recurren implacablemente en la luz de la laringe y tráquea.
- Condiloma acuminado.

POSOLOGÍA

Hepatitis crónica activa por virus B

No existe una pauta terapéutica óptima. Normalmente se usan 2,5 a 5 millones de UI/m² de SC subcutánea, 3 veces por semana (aunque algunas veces pue-

de ser diaria) durante 6 a 12 meses. Si al cabo de 1 ó 2 meses de tratamiento no han disminuido los marcadores de multiplicación viral o el Hbe, entonces puede aumentarse la dosis escalonadamente. Si después de 4 meses de tratamiento no se observa mejoría, considerar suspensión del mismo.

Una fase del tratamiento para la hepatitis B con IFN-a incluye su combinación con otros agentes. La vidarabina y su derivado monofosfatado, así como también el aciclovir han sido empleados con éxitos de valor clínico relativo.⁴⁶

También se ha sugerido que un ciclo corto de administración de corticosteroides previo al tratamiento con IFN-a (*prednisone priming*), produce un rebote inmunológico a partir de la retirada súbita de la prednisona.^{47,48}

Niños con hepatitis crónica B han recibido hasta 10 millones de UI/m² sin efectos secundarios importantes. Sin embargo, no se ha demostrado la eficacia del tratamiento.³⁴

Hepatitis crónica por virus C

La hepatitis por virus C es un problema de salud común en la población adulta. Está indicado en pacientes con anticuerpos anti-VHC, que presenten elevación de ALAT sin descompensación de la función hepática. No hay evidencia fehaciente de beneficio a largo plazo, tanto en términos clínicos como histopatológicos.⁴⁹

Dosis inicial: 6 a 9 millones de UI subcutáneas o IM 3 veces por semana durante 3 meses como tratamiento de inducción.

Dosis de mantenimiento: Los pacientes que normalicen ALAT continuarán con 3 millones de UI 3 veces por semana 3 meses más, aunque el lapso puede extenderse hasta 11 a 12 meses.⁵⁰ Los pacientes con ALAT elevadas deben suspender el tratamiento.

La mayoría de los pacientes que recidivan tras recibir un tratamiento adecuado, lo hacen en los 4 primeros meses después de suspender el tratamiento.

Condiloma acuminado

Inyección intralesional (en la base de la verruga) de 1 millón de UI de IFN-a recombinante 3 veces por semana durante 3 semanas produce una respuesta aceptable.⁵¹

Papilomatosis del tracto respiratorio

El tratamiento estándar consiste en una escisión cuidadosa microendoscópica, con un láser de dióxido de

carbono. En los últimos tiempos se ha informado del efecto benéfico del IFN como coadyuvante del tratamiento quirúrgico.^{52,53}

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al interferón o a cualquier componente.
- Cardiopatía grave o historia de enfermedad cardíaca.
- Insuficiencia renal, insuficiencia hepática, o disfunción mieloide grave.
- Hepatitis crónica con enfermedad hepática avanzada o cirrosis hepática.
- Hepatitis crónica en pacientes que recibían o han sido tratados con inmunosupresores (excepto los casos con tratamientos breves con esteroides).

EFFECTOS SECUNDARIOS

- Síntomas generales: síntomas tipo influenza (fiebre, escalofríos, mialgias, artralgias, diaforesis).
- Síntomas digestivos: anorexia, náuseas, disgeusia, diarreas, flatulencia.
- Alteraciones de la función hepática: aumento de las transaminasas, bilirrubina, deshidrogenasa láctica.
- Raramente disfunción o insuficiencia hepática tras su administración.
- Piel y mucosas: exantemas, exacerbación de un herpes labial, sequedad de la piel. Puede exacerbar o desencadenar una psoriasis.
- Síntomas renales: nefritis intersticial (muy rara).
- En transplantados renales o de médula ósea su acción inmunoestimulante puede reducir la eficacia de la inmunosupresión terapéutica (ciclosporina).
- Síntomas hematológicos: granulocitopenia, plaquetopenia, anemia.
- Síntomas neuropsiquiátricos: vértigos, visión borrosa, somnolencia, impotencia transitoria, retinopatía isquémica, neuropatía.
- Puede afectar los reflejos y dificultar la ejecución de ciertos trabajos como la conducción de vehículos y manejo de maquinarias o equipos.
- En ocasiones se ha observado comportamiento suicida en pacientes tratados con interferón 2-a

PRESENTACIÓN

Bulbos de 3; 4,5; 9 o 18 millones de UI de interferón 2-a recombinante liofilizado, 9 mg de cloruro de sodio y 5 mg de seroalbúmina humana.

RESISTENCIA VIRAL A LAS DROGAS

Los mecanismos de acción de las drogas antivirales y de la resistencia a las mismas se conocen como elementos importantes, debido particularmente a que son conocidas las estructuras cristalográficas a los rayos X para numerosas proteínas diana virales. Esta resistencia habitualmente incluyen sustituciones aminoacídicas en las proteínas diana que evitan su unión a la droga o previene a una enzima de aceptar el medicamento como un sustrato. Esta información permite al médico práctico un uso más efectivo de los agentes antivirales disponibles y estimula el desarrollo de nuevas drogas.⁵⁴

DESARROLLO DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ACCIÓN ANTIVIRAL

Los avances en la virología continúan la identificación y definición en un nivel molecular de aquellos sitios de la multiplicación viral que pueden ser vulnerables al ataque sin daño para la célula hospedera. La caracterización completa de la DNA polimerasa viral, necesaria para la duplicación del virus, pero no utilizadas por la célula hospedera, es el objeto mayor de investigaciones en la actualidad. De esta manera, numerosos agentes terapéuticos -mucho de ellos análogos de nucleósidos! son evaluados sistemáticamente, con el fin de identificar medicamentos de acción antiviral más efectivos y menos tóxicos. Mencionaremos algunos de los más prometedores: el famciclovir, valaciclovir y penciclovir.⁵⁵

FAMCICLOVIR

Es la forma absorbible por vía oral del agente antiherpes virus penciclovir. Tiene una actividad potente y selectiva contra los herpes virus. Estudios clínicos han demostrado que la droga es bien tolerada por numerosos individuos a escala mundial.^{56,57}

VALACICLOVIR

Se trata de un 1-valil éster del aciclovir; después de su administración oral es convertido rápida y extensamente en aciclovir a través de un metabolismo de primer paso.⁵⁸

En el caso de la infección por el virus de la hepatitis B no existe hasta el momento un tratamiento efectivo y seguro, y las investigaciones clínicas sobre agentes

antivirales prometedores como los análogos de nucleósidos se encuentran limitadas por los efectos tóxicos debidos a su distribución corporal específica.

Se dirigió el estudio hacia la posibilidad de emplear transportadores activos de drogas antivirales hacia las células del parénquima hepático, el sitio principal de multiplicación del VHB. Los quilomicrones, quienes transportaron los líquidos a través de receptores específicos de apolipoproteína E, pudieran servir como estos transportadores medicamentosos. Sin embargo, los de origen natural dificultan su aplicación como drogas transportadoras farmacéuticas, por esto, la incorporación del análogo de nucleósido iododeoxiuridina dentro de quilomicrones recombinantes, ofrece esperanza de una actividad altamente selectiva hacia las células del parénquima hepático, y representa un avance conceptual en el desarrollo de un tratamiento efectivo y seguro para la hepatitis B.³⁹

SUMMARY

We analyse mechanisms and sites of action of different agents and drugs against those more frequent producing significant clinical and epidemiological diseases. Development of molecular biology and advanced technologies, allow knowledge of distinct stages of nucleic acids multiplications and viral proteins; these steps may be critical points or targets, where chemical substances of natural origin may act, or specially created by means of improved techniques obstructing or even arrest viral replication. Main goal of this paper is to familiarize physicians with this topic of little practical application in our clinical setting. Antiviral therapy has arrived to an era of progress that goes from therapeutical inability to present possibility to treat many viral diseases. In a non distant future, physicians must know about treatment of viral infections as well as the bacterial ones.

Subject headings: ANTIVIRAL AGENTS/pharmacokinetics.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Locarnini SA. Antiviral drugs: mechanism of action. *Med Dig* 1994;20(3):10-5.
2. Jackson GG, Rubinis M, Knigge M. Passive Immunoneutralization of human immunodeficiency virus in patients with advanced AIDS. *Lancet* 1988;2:647.
3. Hannigan BM, Barnett YA, Armstrong DB, Mc Kelvey-Martin VJ, Mc Kenna PG. Thymidine kinase: the enzymes and their clinical usefulness. *Cancer Biother* 1993;8(3):97.
4. Okada T, Guerny ME. Single basic amino acid substitutions at position 302 or 320 in the domain of HIV type 2 are not sufficient to alter the antiviral activity of dextran sulfate and heparin. *AIDS. Res Hum Retrovirus* 1995;11(5):671-5.
5. Dagleish AG, Beverly PCL, Claphan PR. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor of the AIDS retrovirus. *Nature* 1984;312:763.
6. Mitsuya H, Looney DJ, Kuno S. Dextran sulphate suppression of viruses in the HIV family. Inhibition of virion binding to CD4 + cells. *Science* 1988;240:646.
7. Klatzman D, Champagne E, Chamaret S. T-lymphocyte T4 molecule Behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 1984;312:767.

8. Davies WL, Grunert RR, Haff RF. Antiviral activity of 1-ladamantanamine (amantadine). *Science* 1964;144:862-3.
9. Goldsmith S, Whitley RJ. Antiviral drugs. En: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. *Infectious Diseases*: WB Saunders, Boston, 1992:289-302.
10. Schaeffer HJ, Beauchamp L, Miranda P de. 9-(Hydroxyethoxymethyl) guanine activity against viruses of the herpes group. *Nature* 1978; 272:583.
11. Elion GB, Furman PA, Fyre JE. Selectivity of action of an antitherapeutic agent, 9(2-hydroxyethoxymethyl) guanine activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977;74:5716.
12. Gnam JW Jr, Barton NH, Whitley RJ. Acyclovir-mechanism of action, pharmacokinetics, safety and clinical applications. *Evaluations of new drugs. Pharmacotherapy* 1983;3:275.
13. Dorsky DI, Crumpacker CS. Drug five years later: Acyclovir. *Ann Intern Med* 1987;107:859.
14. Richman DD. Human immunodeficiency virus antiviral therapy En: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. *Infectious Diseases*: WB Saunders, Boston, 1992:977-98.
15. Blean B. Antiviral therapy: current concepts and practice. *Clin Microbiol Rev* 1992;5:146-82.
16. Mc Laed GX, Hammer SM. Zidovudine: five years later. *Ann Intern Med* 1992;117:487-501.
17. Lipsky JJ. Zalcitabine and didanosine. *Lancet* 1993;341:30-2.
18. Matthews T, Boehme R. Antiviral activity and mechanism of action of ganciclovir. *Rev Infect Dis* 1988;10(3):490.
19. Meyers JD. Management of cytomegalovirus infection. *Am J Med* 1988;10:S477.
20. Biron KK, Stenbuck PJ, Sorrell JB. Inhibition of the DNA polymerases of varicella-zoster virus and human cytomegalovirus by the nucleoside analogs ACV and BW795U. *J Cell Biochem* 1984;8B:207.
21. Chatis PA, Miller CH, Schragr LE, Crumpacker CS. Successful treatment with foscarnet of an acyclovir-resistant mucocutaneous infection with herpes simplex virus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989;320:297.
22. Goldstein D, Lazzlo J. The role of interferon in cancer therapy: a current perspective. *Cáncer* 1988;38:259.
23. Becker Y, ed. *Antiviral drugs and interferon: the molecular Basis of Their Activity*. Boston: Martinus Nihoff, 1984:202.
24. Wray SK, Gilbert BE, Noall MW. Mode of action of ribavirin: effect of nucleotide pool alterations on influenza virus ribonucleoprotein synthesis. *Antiviral Res* 1985;5:29.
25. Eriksson BE, Helgstrand NG, Johnsson A. Inhibition of influenza virus ribonucleic acid polymerase by ribavirin triphosphate. *Antimicrob Agents Chemother* 1977;11:946.
26. Hall CB, Mc Bride JT, Gala CL. Ribavirin treatment of respiratory syncytial virus infection in infants with underlying cardiopulmonary disease. *JAMA* 1985;254:3047.
27. Shepp DH, Dandliker PS, Meyers JD. Treatment of varicella-zoster virus infection in severely immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1986;314:208.
28. Lundgren G, Wilczek H, Lonnqvist B. Acyclovir prophylaxis in bone marrow transplant recipients. *Scand J Infect Dis* 1985;47(Suppl): 137.
29. Wood MJ, Ogan PH, McKendrick MW. Efficacy of oral acyclovir treatment of acute herpes zoster. *Am J Med* 1988;85:79.
30. Huff JC, Balfour HH, Laskin OL. Therapy of herpes zoster with oral acyclovir. *Am J Med* 1988;85:84.
31. Pérez Ávila J, Ramos García A. Antivirales. Consideraciones actuales. *Rev Acta Méd* 1990;4(2):268-83.
32. Erice A, Chou S, Biron KK. Progressive disease due to ganciclovir-resistant cytomegalovirus in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1989;320:289.
33. Buhles WC, Mastre BJ, Tinkov AJ. Ganciclovir treatment of live-or sight-threatening cytomegalovirus infection experience in 134 immunocompromised patients. *Rev Infect Dis* 10 (Suppl):495, 1988.
34. BJ, Tinker AJ. Ganciclovir treatment of life-or sight-threatening cytomegalovirus infection experience in 314 immunocompromised patients. *Rev Infect Dis* 1988;10(Suppl):495.
35. V-I Vademecum Internacional 36 ed. Madrid: MEDICUM, 1995: 956.
36. Rios F, Muñoz M, Spencer E. Antiviral activity of phosphonofornate on rotavirus transcription and replication. *Antiviral Res* 1995;27(1-2):71-83.
37. Prussoff WM, Bakkle YS, Sekely A. Cellular and antiviral effects of halogenated deoxyribonucleosides. *Ann NY Acad Sci* 1965;130:135.
38. Davies WL, Grunert RR, Haff RR. Antiviral activity of 1-ladamantanamina (amantadine). *Science* 1964;144:862-3.
39. Sears SD, Clements ML. Protective efficacy of low-dose amantadine in adults challenged with wild-type influenza A virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1470.
40. Tominack RL, Hayden FG. Rimantadine hydrochloride and amantadine hydrochloride use in influenza A virus infections. *Infect Clin North Am* 1987;1:459.
41. Mc Cormick JB, King IJ, Webb PA. Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med* 1986;314:20.
42. Di Bisceglie AM. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123(12):887-893.
43. Lauta VM. Update on the use of interferons in clinical practice. *Clin Ter* 1995;146(6-7):393-448.
44. Greenberg HB, Pollard RB, Lutwick LI. Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B virus replication in patients with chronic active hepatitis. *N Engl J Med* 1976;295:517.
45. Alexander GJM, Brahm J, Fagan EA. Loss of HBsAg with interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection. *Lancet* 1987;1:66.
46. Alexander GJM, Williams R. Natural history and therapy of chronic hepatitis B virus infection. *Am J Med* 1988;85:143.
47. Hoofnagel J, Di Bisceglie A. Antiviral therapy of viral hepatitis. En: Glasso G, Whitley R, Merigan T, eds; *Antiviral agents and viral diseases of man*, ed 3. New York: Raven, 1987:187.
48. Hoofnagel J. Antiviral treatment of chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med* 1987;107:414.
49. Perrillo RP, Regenstein FG, Peters MG. Prednisone withdrawal followed by recombinant a-interferon in the treatment of chronic non A, non B hepatitis. *N Engl J Med* 1986;315:1575.
50. Hoofnagel JH, Mullen KM, Jones DB. Pilot study of recombinant human a-interferon in chronic non-A, non B hepatitis. *N Engl J Med* 1986;315:1575.
51. Vanthiel DH, Friedlander L, Caraceni P, Molloy PJ, Kania RJ. Treatment of hepatitis C virus in elderly person with interferon alpha. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50(6):M330!3.
52. Eron LJ, Judson F, Tucker S. Interferon therapy for condylomata acuminata. *N Engl J Med* 1986;315:15:1059.
53. Haglund S, Judquist P, Cantell K, Strander H. Interferon therapy in juvenile laryngeal papillomatosis. *Arch Otolaryngol* 1981;107:327.
54. Goepfert J, Gutterman J, Dichtel W. Leukocyte interferon in patients with juvenile papillomatosis. *Ann Otol Rhino Laryngol* 1982;91:431.
55. Richman DD. Drug resistance in viruses. *Trends Microbiol* 1994;2(10):401-7.
56. Nikkels AF, Pirard GE. Recognition and treatment of shingles. *Drugs* 1994;48(4):526-48.
57. Fowler SE, Pratt SK, LArache J, Prince WT. Drug metabolism and Pharmacokinetics interaction between oral famciclovir and allopurinol in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46(4):355-9.
58. Saltzman R, Jurewicz R, Boob R. Safety of famciclovir in patients with herpes zoster and genital herpes. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38(10):2454-7.
59. Jacobson MA, Gallant J, Wang LH. Phase I trial of valaciclovir, the 1-valyl ester of acyclovir, in patients with advanced human immunodeficiency virus disease. *Antimicrob Agents Chemoter* 1994;38(7):1534-40.
60. Rensen PC, Dijk Mvan, Havenaar EC, Bijsterbosch MK, Kruijt JK, Berkel TJvan. Selective liver targetin of antiviral by recombinant chylomicrons - a new therapeutic approach to hepatitis B. *Nat Med* 1995;1(3):221-5.

Recibido: 11 de noviembre de 1997. Aprobado: 8 de diciembre de 1997.
 Lic. *Jesús Barreto Penié*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras." San Lazaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.