

TERAPIA DE LA ENFERMEDAD VIRAL

Francisco J. Díaz C.

Como hemos tenido la oportunidad de apreciarlo a lo largo de los capítulos anteriores, la multiplicación de los virus depende de los mecanismos metabólicos de la célula huésped. Esta característica deja pocas etapas del ciclo viral susceptibles a la intervención terapéutica sin detrimento de la célula infectada y, por lo tanto, del paciente. Esto, junto a la dificultad inherente al cultivo de los virus *in vitro*, ha retardado el desarrollo de agentes antivirales efectivos, que al fin han empezado a aparecer, con un retardo de unos 40 años en comparación con los antibióticos.

Recordemos, a modo de ilustración, el caso del tratamiento antimicrobiano con penicilina: sabemos que las bacterias poseen mucopéptidos en su pared, de los cuales el N-acetil murámico es un componente mayor; pues bien, la penicilina altera la estructura de este compuesto, impidiendo la formación de la pared e interfiriendo, consecuentemente, con la viabilidad de las nuevas bacterias. El tratamiento es inocuo para el huésped porque sus células carecen de una pared; además, las bacterias llevan las organelas necesarias para su metabolismo, su propio juego de enzimas y utilizan compuestos, radicales y moléculas diferentes a los de la célula eucariótica. La estrategia de la terapia antibacteriana se basa en la determinación de esos mecanismos específicos y en la búsqueda de los principios activos capaces de interferirlos.

Los virus carecen de organelas y sus proteínas son fabricadas en los ribosomas celulares. La envoltura viral es sustraída de alguna membrana celular. Además, dependen de la célula para la síntesis de los precursores macromoleculares. Sin embargo, la mayoría de los virus lleva consigo una polimerasa de DNA o RNA o un gen que codifica para dicha enzima. De esta forma, todos los virus tienen al menos una enzima exclusivamente suya, necesaria para su replicación y, por lo tanto, todos ellos son susceptibles de ser interferidos por sustancias antivirales específicas. Cuando el virus lleva una enzima, es porque la célula huésped carece de ella completamente, o por lo menos, carece de ella en el

compartimento adecuado para el virus (puede ser que la enzima sí se encuentre en el núcleo, pero la replicación tenga lugar en el citoplasma, como ocurre con los poxvirus). El ejemplo clásico de una enzima que no se encuentra en la célula huésped, es el de la transcriptasa reversa de los retrovirus. Pues bien, este principio de los retrovirus se explota clínicamente con los inhibidores de transcriptasa reversa (ITR) como la zidovudina. Algunas enzimas exclusivas de los virus, blancos potenciales de la terapia antiviral, son:

- Polimerasas de RNA o DNA dependientes de RNA
- Enzimas que intervienen en la conformación o ubicación del genoma viral: helicasas, integrasas
- Enzimas que participan en la síntesis de precursores macromoleculares: nucleósido kinasas, transferasas
- Enzimas que participan en el ensamblaje, maduración o liberación del virus: proteasas, neuraminidasas

Gracias al descubrimiento de este metabolismo rudimentario de los virus, se ha logrado el desarrollo de muchos fármacos antivirales. La emergencia de enfermedades como el herpes genital, la infección citomegálica en pacientes trasplantados y el SIDA, ha estimulado grandemente estos avances en los últimos años. La mayoría de los agentes antivirales que se usan actualmente sólo han estado disponibles durante la última década. Aún no se dispone de medicamentos efectivos para la mayoría de las infecciones virales del hombre.

Mecanismos de acción de los antivirales

Los mecanismos de acción de estos fármacos serán revisados de acuerdo con la etapa del ciclo viral en que actúan. Recordemos brevemente los diferentes pasos en la replicación de los virus: adhesión, penetración, desnudamiento, replicación y transcripción de ácidos nucleicos, síntesis de proteínas, ensamblaje y liberación. Cada uno de estos pasos, y dentro de ellos, cada pequeño proceso diferenciado molecularmente, es un posible blanco de ataque terapéutico.

Inhibidores de la adhesión y penetración

En este nivel encontramos las sustancias que bloquean la interacción del virus con la membrana de la célula, ya sea ligándose al virus o uniéndose al propio receptor.

Usualmente los anticuerpos ejercen su función neutralizante recubriendo el virus para impedir su adhesión al receptor. No necesariamente tienen que unirse al componente viral que interactúa con el receptor; éste podría no ser antigénico o no estar accesible. Pero la unión a ciertos epítopos virales vecinos

puede impedir el acercamiento entre el receptor y su ligando. Los anticuerpos están en los sueros antivirales específicos (hiperinmunes). Actualmente se dispone de sueros hiperinmunes para los virus de la rabia, hepatitis B, varicela-zoster y citomegalovirus. También se dispone de un preparado inespecífico llamado inmunoglobulina humana o gammaglobulina estándar, útil en hepatitis A y sarampión. Estos medicamentos se utilizan principalmente para la prevención de la enfermedad después de que ocurre exposición al virus. En el caso de la rabia y la hepatitis B, deben acompañarse de la vacuna correspondiente.

Una alternativa es administrar péptidos similares al receptor celular que actúen como señuelos compitiendo con el verdadero receptor. También es posible ocupar el receptor celular para el virus, lo cual puede lograrse con su ligando normal que puede ser una hormona, citoquina, neurotransmisor, etc. Como esta interacción generalmente induce efectos secundarios indeseables, es preferible modificar químicamente el ligando de tal forma que no ejerza el efecto fisiológico, pero conserve su afinidad por el receptor. Este tipo de compuestos se ha desarrollado *in vitro*, pero aún no están disponibles para uso clínico.

Inhibidores del desnudamiento

A esta categoría pertenecen la amantadina y la rimantadina, las cuales se utilizan para el tratamiento y la prevención de la infección causada por el virus influenza A. Estas sustancias no tienen analogía estructural con ningún componente viral o celular conocido (figura 1). Su acción es mediada por el bloqueo de la proteína M2, que está en la envoltura del virus, y cuya función es esencial en la liberación del RNA viral.

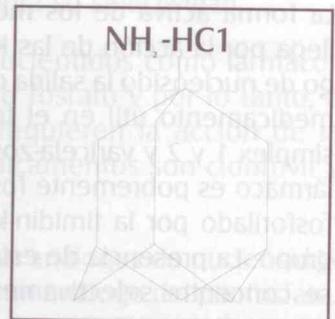


Figura 1. Amantadina

Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos

La replicación y la transcripción del genoma son procesos que pueden estar superpuestos en los virus; por esta razón, los agentes que intervienen en estas etapas se analizarán conjuntamente. Este grupo de antivirales es el más numeroso entre los que están en uso actualmente y tiene su principal aplicación en las infecciones por virus de las familias Herpesviridae y Retroviridae, las cuales incluyen enfermedades como herpes simplex, herpes zoster, enfermedad citomegálica y SIDA.

Los ácidos nucleicos son sintetizados en la célula a partir de los nucleósidos adenosina, timidina, guanósina, citidina y uridina, los cuales deben ser activados por fosforilaciones sucesivas hasta nucleótidos trifosfato. Estos nucleótidos

se ligan a la polimerasa viral que los incorpora en una cadena de RNA o DNA en formación. La mayoría de los fármacos que bloquean la síntesis de DNA y RNA son modificaciones de los nucleósidos naturales y por esto se les llama análogos de nucleósidos. Los primeros antivirales de este tipo, como la idoxuridina y la ribavirina, tenían modificaciones en la base de purina o pirimidina del nucleósido natural (ver figuras 2 y 3). Muchos de los fármacos producidos de este modo resultaron relativamente tóxicos y por esto en la actualidad se utilizan poco. De mayor utilidad han resultado las modificaciones en el anillo de ribosa o desoxiribosa, pues de esta manera se producen análogos más eficaces y menos tóxicos. Estos fármacos tienen una alteración en el carbono 3' de la ribosa, indispensable para la formación de los enlaces 5'-3' de la cadena de DNA o RNA. Además, pueden tener un doble mecanismo de acción: por una parte son inhibidores competitivos de las polimerasas virales por los nucleósidos naturales, y por otro lado, cuando alcanzan a incorporarse a la cadena en crecimiento, impiden la elongación de la misma por no tener un radical OH sobre el carbono 3' para la unión del siguiente nucleótido; por esto también se dice que son terminadores de cadena. Ejemplos de este tipo de medicamentos con doble mecanismo de acción son el aciclovir (ver figura 4), la zidovudina (ver figura 5), la didanosina (ddi) y lamivudina.

La forma activa de los medicamentos es su derivado trifosfatado al cual se llega por la acción de las kinasas celulares. La fosforilación le impide al análogo de nucleósido la salida de la célula, concentrándolo en el interior. El aciclovir, medicamento útil en el tratamiento de las infecciones por los virus herpes simplex 1 y 2 y varicela-zoster, presenta una particularidad en este aspecto: el fármaco es pobremente fosforilado por las kinasas celulares, pero rápidamente fosforilado por la timidin-kinasa, una enzima producida por los virus de este grupo. La presencia de esta enzima en la célula infectada hace que el aciclovir se concentre selectivamente en ellas, alcanzando un nivel hasta 100 veces

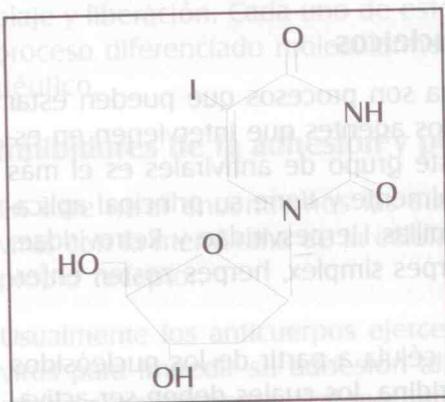


Figura 2. IDOXURIDINA

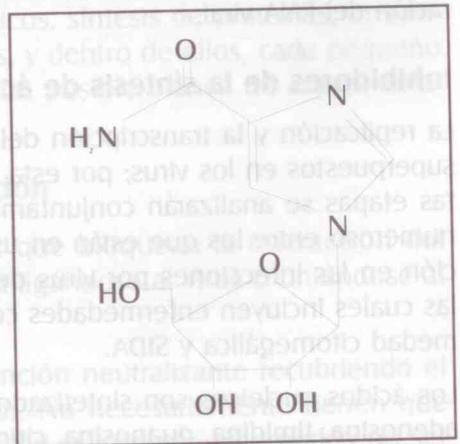


Figura 3. RIBAVIRINA

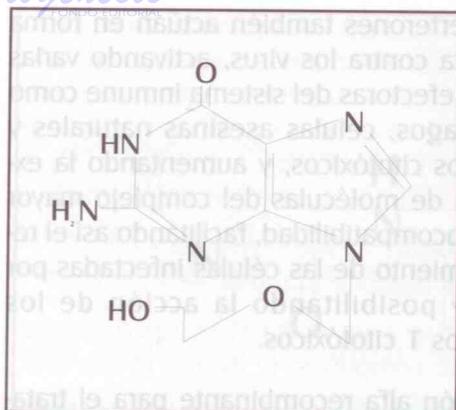


Figura 4. ACICLOVIR

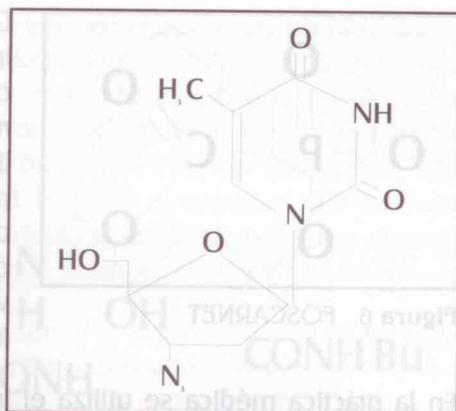


Figura 5. ZIDOVUDINA

superior al encontrado en las células no infectadas; esto hace que el medicamento tenga una gran eficacia, y a la vez, muy baja toxicidad. El ganciclovir, un derivado del aciclovir, también se concentra preferentemente en la célula infectada, pero a un nivel menor. Ambos fármacos se unen más fuertemente a la DNA polimerasa viral que a la celular, lo que aumenta su selectividad.

Recientemente se han introducido análogos de nucleótidos como fármacos antivirales. Estos tienen en su estructura un grupo fosfato y por lo tanto, a diferencia de los análogos de nucleósidos, no requieren la acción de la timidin-kinasa. Los primeros en esta clase de medicamentos son cidofovir y adefovir.

No todos los antivirales que actúan en esta etapa son análogos de nucleósidos o nucleótidos. Por ejemplo, el foscarnet (figura 6) es un análogo del pirofosfato. Una nueva clase de Inhibidores de Transcriptasa Reversa "No Análogos de Nucleósidos" (ITR-NAN), ha demostrado que puede ser aún más potente que los análogos y son una esperanza en el tratamiento del SIDA. A este grupo pertenecen la nevirapina, la delavirdina y el efavirenz.

Inhibidores de la síntesis de proteínas virales

Como ya dijimos, las proteínas virales son sintetizadas por los ribosomas celulares, lo que dificulta la intervención en esta etapa. Sin embargo, los interferones pueden impedir la formación de las proteínas, interfiriendo con el RNA mensajero viral, y de esta manera, ejercen un efecto antiviral directo. Los interferones son citoquinas naturales que pueden ser producidas por tecnología recombinante. Sus efectos biológicos y mecanismos de acción, múltiples y no completamente entendidos, se revisan en el capítulo de virus y sistema inmune.

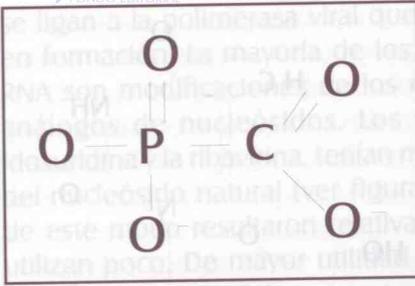


Figura 6. FOSCARNET

Los interferones también actúan en forma indirecta contra los virus, activando varias células efectoras del sistema inmune como macrófagos, células asesinas naturales y linfocitos citotóxicos, y aumentando la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, facilitando así el reconocimiento de las células infectadas por virus y posibilitando la acción de los linfocitos T citotóxicos.

En la práctica médica se utiliza el interferón alfa recombinante para el tratamiento de infecciones crónicas por los virus de las hepatitis B y C, en las cuales puede disminuir o hasta suprimir la multiplicación viral. También se utiliza para el tratamiento de neoplasias asociadas a virus, como papilomas, sarcoma de Kaposi y leucemia de células peludas.

Inhibidores del ensamblaje viral

A esta clase pertenecen los recientemente introducidos inhibidores de proteasa que, hoy en día, son los fármacos más potentes para el tratamiento del SIDA. Ejemplos de estos medicamentos son: saquinavir, indinavir, ritonavir y nelfinavir.

Las proteasas son enzimas que cortan polipéptidos celulares o virales, produciendo cambios que contribuyen a la conformación funcional de las proteínas. Muchos virus sintetizan sus componentes estructurales como largas cadenas polipeptídicas (o poliproteínas), las cuales deben ser clivadas por proteasas celulares o virales para individualizar las proteínas. Las proteasas virales difieren de las celulares en sus sitios de corte y por esto son susceptibles de ser utilizadas como blancos terapéuticos.

Los inhibidores de proteasa como el saquinavir (figura 7) son peptidomiméticos; es decir, tienen en su estructura enlaces peptídicos que simulan los de las proteínas. A través de estos enlaces ocurre la unión del inhibidor de proteasa al sitio activo de la proteasa viral, dando lugar a una inhibición no competitiva e irreversible. En presencia de los inhibidores de proteasa, las células infectadas por el VIH pueden generar partículas virales, pero éstas no son infecciosas.

Otros virus diferentes al VIH también portan o codifican proteasas, lo que eventualmente los hará blanco de otros medicamentos de este tipo.

Inhibidores de la liberación

En esta categoría encontramos los recientemente aparecidos zanamivir y oseltamivir, cuyo mecanismo de acción consiste en el bloqueo de la

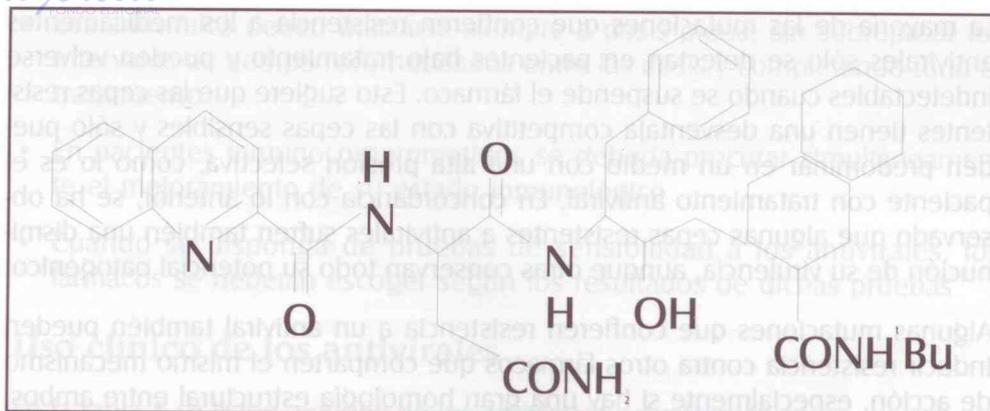


Figura 7. SAQUINAVIR

neuraminidasa, enzima esencial en el desprendimiento de los virus influenza A y B de la célula infectada. El primero de ellos se administra directamente en la vía respiratoria y el segundo por vía oral. La experiencia con ellos aún es limitada.

Resistencia a los antivirales

Al igual que las bacterias desarrollan resistencia a los antibióticos, los virus pueden desarrollar resistencia a los antivirales. Esta resistencia ocurre por mutaciones en los genes que codifican las proteínas virales implicadas en la interacción con el agente antiviral, como la DNA polimerasa, la transcriptasa reversa, las proteasas, etc. Para algunos antivirales como lamivudina o nevirapina, una sola mutación puntual puede ser suficiente para suprimir completamente la actividad del fármaco. Para la mayoría, una mutación sólo reduce la acción del antiviral y la resistencia aparece gradualmente a medida que se acumulan varias mutaciones puntuales.

Las mutaciones ocurren al azar. La aparición de una mutación específica que confiera resistencia depende de un proceso probabilístico en el cual están implicados factores tales como la tasa de mutación del virus, la cantidad de virus en el organismo (carga viral), la velocidad de multiplicación del virus y el tiempo de exposición al antiviral. La tasa de mutación depende de la fidelidad de las polimerasas virales en el proceso de copia de la secuencia de nucleótidos. Enzimas como la transcriptasa reversa y las RNA polimerasas dependientes de RNA, carecen de la actividad correctora de errores y generan gran cantidad de mutaciones. Por lo anterior, los virus RNA cuya tasa de mutación es mayor, como norma general, desarrollan resistencia con mayor frecuencia que los virus DNA. La resistencia se presenta más en las cepas de virus aislados de individuos inmunosuprimidos, posiblemente como resultado de una mayor carga viral.

La mayoría de las mutaciones que confieren resistencia a los medicamentos antivirales sólo se detectan en pacientes bajo tratamiento y pueden volverse indetectables cuando se suspende el fármaco. Esto sugiere que las cepas resistentes tienen una desventaja competitiva con las cepas sensibles y sólo pueden predominar en un medio con una alta presión selectiva, como lo es el paciente con tratamiento antiviral. En concordancia con lo anterior, se ha observado que algunas cepas resistentes a antivirales sufren también una disminución de su virulencia, aunque otras conservan todo su potencial patogénico.

Algunas mutaciones que confieren resistencia a un antiviral también pueden inducir resistencia contra otros fármacos que comparten el mismo mecanismo de acción, especialmente si hay una gran homología estructural entre ambos. Este fenómeno se llama resistencia cruzada y se puede demostrar en amantadina con rimantadina, ddI con ddC y 3TC, indinavir con ritonavir y otros. Lo contrario también puede ocurrir: en el tratamiento del SIDA, donde emergen múltiples resistencias, las mutaciones que producen resistencia al ddI o al 3TC restauran la sensibilidad a la zidovudina. Este último fenómeno se aprovecha en la terapia combinada.

La aparición de resistencia está relacionada con la potencia y la duración del tratamiento. La probabilidad de desarrollar resistencia a un fármaco es menor cuando el tratamiento es muy efectivo y es mayor con tratamientos de baja o mediana potencia. En la práctica existen otras circunstancias del tratamiento mismo o del enfermo, que favorecen la aparición de resistencia, como son el uso de dosis subóptimas, el uso de un solo fármaco y los tratamientos prolongados.

En la mayoría de los casos, la resistencia a los antivirales se detecta por la supresión del efecto benéfico del fármaco, utilizando parámetros clínicos o de laboratorio como la carga viral. Actualmente se trabaja en el desarrollo de pruebas de laboratorio que permitan determinar la sensibilidad de la cepa viral al medicamento. Estas son de 2 tipos: pruebas fenotípicas y genotípicas. En las primeras se enfrentan *in vitro* la cepa viral del paciente con el medicamento, en forma similar a como se realiza un antibiograma; en cambio, las pruebas genotípicas detectan la presencia de las mutaciones específicas que se asocian a la resistencia.

Teniendo en cuenta todo lo anterior podemos formular algunos principios generales para disminuir la aparición de resistencia a los antivirales:

- El tratamiento antiviral debe iniciarse en las etapas tempranas de la infección, cuando la carga viral y el número de mutantes son limitados
- En general se debería escoger el tratamiento más eficaz. Si la eficacia del fármaco no es completa, se deben combinar varios medicamentos

- Los antivirales deben utilizarse siempre a dosis plena, sin sobrepasar los intervalos de tiempo recomendados entre las dosis y completando todo el tratamiento
- En pacientes inmunocomprometidos se debería procurar simultáneamente el mejoramiento de su estado inmunológico
- Cuando se disponga de pruebas de sensibilidad a los antivirales, los fármacos se deberán escoger según los resultados de dichas pruebas

Uso clínico de los antivirales

En la tabla 1 se listan algunos de los antivirales actualmente en uso y se mencionan sus aplicaciones corrientes. Esta tabla no pretende ser una guía completa para prescribirlos, sino un recuento rápido de su mecanismo de acción y utilidad. A continuación se mencionan algunos lineamientos generales sobre el tratamiento farmacológico de las infecciones virales.

En la infección respiratoria aguda (IRA) existen actualmente tres virus que pueden ser tratados con fármacos antivirales: influenza A, influenza B y el virus respiratorio sincitial. Los dos primeros son los agentes de la gripe o influenza, enfermedad incapacitante y potencialmente fatal. Ambos virus son susceptibles a los inhibidores de la neuraminidasa, pero únicamente el virus de la influenza A es susceptible a amantadina y rimantadina. Estos medicamentos pueden usarse para la prevención o en el tratamiento. En el primer caso se prescriben durante las epidemias o cuando existe contacto cercano con una persona infectada; como tratamiento, son útiles para disminuir la intensidad y duración de los síntomas, si se comienzan en los primeros dos días de la enfermedad. Estos fármacos están especialmente indicados en las personas con riesgo de infección fatal como ancianos, inmunosuprimidos y personas con cardiopatía o neumopatía crónica, en quienes además, se recomienda la vacunación.

La ribavirina es útil en la infección grave por virus respiratorio sincitial, el cual es la primera causa de neumonía y bronquiolitis en el lactante. El medicamento debe administrarse por aerosol y es bastante costoso, razón por la que su uso se restringe a los casos severos. La ribavirina también se usa en infecciones graves por arnavirus y bunyavirus.

En las hepatitis B y C crónicas puede intentarse el tratamiento con interferón alfa-2 recombinante. Este medicamento se administra en forma inyectable durante un período prolongado (3 a 6 meses). Tiene muchos efectos indeseables y su eficacia, en el mejor de los casos, no supera el 50%. Además, algunos pacientes vuelven al estado inicial después de suspender la terapia. A pesar de este panorama desalentador, hay que anotar que, hasta hoy, el interferón es el

Tabla 1. Algunos antivirales de uso corriente

Fármaco	Nombres alternos	Nombre comercial	Mecanismo de acción	Espectro de utilidad
Amantadina		Symmetrel	Inhibidor del desnudamiento	Influenza A
Idoxuridina	IdU	Herplex	Inhibidor de DNAPol	VHS-1, VHS-2
Trifluridina	TFT	Viroptic	Inhibidor de DNAPol	VHS-1, VHS-2
Ribavirina	RBV	Virazol	Inhibidor de RNAPol e Inhibidor de la traducción	VRS, Arenavirus, Hantavirus
Aciclovir	ACV	Zovirax	Inhibidor DNAPol y terminador de cadena	VHS-1, VHS-2, WZ
Valaciclovir	VCV	Valtrex	Inhibidor DNAPol y terminador de cadena	VHS-1, VHS-2, WZ
Penciclovir	PCV	Vectavir	Inhibidor DNAPol y terminador de cadena	VHS-1, VHS-2, WZ
Ganciclovir	GCV	Cymevene	Inhibidor DNAPol y terminador de cadena	CMV, HHV-6
Cidofovir	HPMPC		Inhibidor DNAPol y terminador de cadena	CMV
Foscarnet	Fosfonoformato		Inhibidor DNAPol	VHS-1, VHS-2, CMV
Zidovudina	ZDV, AZT	Retrovir	ITR y terminador de cadena	VIH-1, VIH-2

único medio de disminuir el riesgo de progresión a cirrosis y cáncer de hígado en quienes tienen hepatitis crónica por estos virus; razón por la cual se debe considerar su aplicación. Actualmente están en experimentación varios inhibidores de transcriptasa reversa que, en asocio con el interferón, podrían mejorar el pronóstico de la hepatitis B crónica.

Desde hace tiempo se viene empleando el aciclovir para las infecciones por virus herpes simplex 1 y 2 con buenos resultados. El fármaco, administrado por

Continuación Tabla 1. Algunos antivirales de uso corriente

Fármaco	Nombres alternos	Nombre comercial	Mecanismo de acción	Espectro de utilidad
Didanosina	ddl dideoxiinosina	Videx	ITR y terminador de cadena	VIH-1, VIH-2
Zalcitabina	ddC dideoxicitidina	Hivid	ITR y terminador de cadena	VIH-1, VIH-2
Lamivudina	3TC	3TC, EpiVir	ITR y terminador de cadena	VIH-1, VIH-2
Stavudina	D4T	Zerit	ITR y terminador de cadena	VIH-1, VIH-2
Nevirapina	NVP	Viramune	ITR-NAN	VIH-1
Efavirenz	EFV	Stocrin	ITR-NAN	VIH-1
Delavirdina	DLV	Rescriptor	ITR-NAN	VIH-1
Saquinavir	SQV	Invirase, Fortevase	Inhibidor de proteasa	VIH-1, VIH-2
Indinavir	IDV	Crixivan	Inhibidor de proteasa	VIH-1, VIH-2
Ritonavir	RTV	Norvir	Inhibidor de proteasa	VIH-1, VIH-2
Nelfinavir	NFV	Viracept	Inhibidor de proteasa	VIH-1, VIH-2
Zanamivir			Inhibidor de Neuraminidasa	Influenza A y B
Oseltamivir			Inhibidor de Neuraminidasa	Influenza A y B
Interferon α	IFN- α	Intron, Ropheron	Múltiple	Hepatitis B y C

Convenciones: **VRS:** virus respiratorio sincitial; **VHS:** virus herpes simplex; **CMV:** citomegalovirus; **VZ:** virus varicela-zoster; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **DNAPol:** polimerasa de DNA; **RNAPol:** polimerasa de RNA; **ITR:** inhibidor de transcriptasa reversa; **ITR-NAN:** inhibidor de transcriptasa reversa no análogo de nucleósido.

vía oral, puede acortar la duración del episodio de herpes simple primario o recurrente, siempre y cuando se inicie tempranamente. Por vía tópica es menos efectivo. También puede usarse por vía inyectable en complicaciones como

la encefalitis y la infección diseminada. En la queratitis herpética puede usarse alternativamente a la idoxuridina y la trifluridina, que han sido los tratamientos más empleados. El virus varicela-zoster también es susceptible al aciclovir, pero a una dosis 3 ó 4 veces mayor. Se le usa en la varicela complicada y en el herpes zoster, aunque su utilidad en este último es motivo de controversia.

La resistencia de los virus herpes simplex al aciclovir es un fenómeno bien estudiado. Se produce principalmente en inmunosuprimidos y es generada por mutaciones en los genes de la timidin-quinasa o, menos frecuentemente, de la DNA polimerasa viral. El fármaco alternativo en estos casos es el foscarnet. Las cepas deficientes en timidin-quinasa tienen una capacidad limitada para establecer latencia, y por lo tanto, de perpetuarse en el individuo y en la población.

Recientemente se han desarrollado varios análogos del aciclovir, como el valaciclovir, famciclovir y penciclovir. Los dos primeros son precursores de aciclovir y penciclovir, respectivamente. Estos medicamentos presentan ciertas ventajas farmacocinéticas sobre el aciclovir y podrían sustituirlo en algunos de sus usos.

El citomegalovirus es un agente oportunista que puede amenazar la vida de un trasplantado o de un paciente con SIDA. Para combatirlo existen fármacos como el ganciclovir, cidofovir y el mismo foscarnet. Estos medicamentos se pueden usar solos o en combinación.

El tratamiento de la infección por VIH es actualmente el campo más activo de la investigación en terapia antiviral. Al momento de escribir este capítulo se dispone de 9 fármacos licenciados para el uso en esta enfermedad. Los lineamientos para su uso que se esbozan a continuación, tienen sólo un carácter provisional puesto que seguramente serán superados muy pronto.

El VIH tiene todos los atributos para desarrollar resistencia a los antivirales: rápida replicación, alta tasa de mutación, alta carga viral y cronicidad. Un individuo infectado produce unos 10.000.000.000 de nuevos viriones al día, con un promedio de una mutación por cada virión. De este modo, no es extraño que se desarrolle resistencia rápidamente. Los ensayos clínicos con los primeros fármacos utilizados demostraron que el efecto benéfico era temporal, pues la resistencia aparecía prácticamente en la totalidad de los casos en pocos meses.

Hoy en día se recomienda prescribir al menos tres fármacos simultáneamente y desde etapas tempranas de la infección. Con esto se busca alcanzar la máxima potencia en el tratamiento, lograr la mayor recuperación posible del sistema inmune y minimizar la aparición de resistencia a estos fármacos. Las combinaciones más utilizadas son las de dos inhibidores de transcriptasa reversa y

un inhibidor de proteasa. El tratamiento debe ser seguido con los nuevos métodos de medición de la carga viral. Teóricamente es previsible que si se logra reducir la carga viral a niveles indetectables, la posibilidad de aparición de resistencia es mínima. Los primeros tratamientos triconjugados llevan poco tiempo en uso y su eficacia a largo plazo no se ha comprobado. Sin embargo, es previsible que con los antiretrovirales actuales y los que están próximos a aparecer, se pueda detener la progresión de la enfermedad por períodos largos. Algunos investigadores piensan que la erradicación de la infección por VIH es posible con tratamientos potentes y prolongados.

Perspectivas

Es previsible que en los próximos años muchas otras infecciones virales puedan ser objeto de tratamiento específico. Otros blancos potenciales de los antivirales pasarán a ampliar las opciones terapéuticas. Las pruebas de susceptibilidad in vitro pasarán a formar parte de las prácticas rutinarias y la carga viral se utilizará para el seguimiento de otros tratamientos diferentes al del VIH, como las hepatitis crónicas.

Dos nuevas estrategias que pueden llegar a convertirse en parte del repertorio terapéutico son la inmunoterapia y la terapia génica. La primera puede realizarse con citoquinas, anticuerpos o células inmunes; elementos que podrían ayudar a controlar la infección y reconstruir el sistema inmune comprometido. De hecho el interferón alfa es la primera citoquina útil en la práctica antiviral.

La terapia génica es la última frontera visible en el panorama de la terapia antiviral. En ella se incorpora nuevo material genético o se modifica el ya existente en la célula. La mayor dificultad a superar en este tipo de tratamiento es la utilización de un vector que transporte el nuevo material genético específicamente a la célula infectada o susceptible, sin causarle daño, pero interfiriendo con la multiplicación viral. Entre los vectores potenciales para la terapia génica están los retrovirus, los herpesvirus, los adenovirus y los virus adeno-asociados.

Los elementos genéticos que se mencionan a continuación constituyen algunas de las estrategias en que operaría este tipo de terapia. Los oligonucleótidos antisentido son secuencias de RNA complementarias al RNA mensajero viral, que al hibridarse con dicho mensajero, impiden su traducción. Las ribozimas son moléculas de RNA con propiedades enzimáticas que tienen la capacidad de clivar otras moléculas de RNA en sitios específicos. Los RNA señuelos son múltiples copias de moléculas de RNA específico que resultan de la sobreexpresión de ciertos genes e inhiben competitivamente estados definidos de la replicación viral.

Lo anterior es sólo un bosquejo abreviado de las fascinantes posibilidades imaginadas hoy en día por los científicos, utilizando las técnicas de biología molecular. Sin embargo, las estrategias moleculares no se agotan ahí; seguramente, en el futuro, aparecerán modalidades terapéuticas que hoy en día ni siquiera alcanzamos a imaginar.

Bibliografía

- Bean B. Antiviral therapy: current concepts and practices. *Clin Microbiol Rev.* 11(4): 614-27. 1992.
- Patick AK, Potts EK. Protease inhibitors as antiviral agents. *Clin Microbiol Rev.* 11(4): 614-27. 1998.
- Fiel AK, Biron KK. "The end of innocence" revisited: resistance of herpesviruses to antiviral drugs. *Clin Microbiol Rev.* 7(1): 1-13. 1994.
- De Clercq E. In search of a selectic antiviral chemotherapy. *Clin Microbiol Rev.* 10: 674-93. 1977.
- Laver WE, Bischofberger N, Webster RG. Disarming flu viruses. *Scient Am.* Jan: 45-54. 1999.