

Terapia antiviral

*Francisco Javier Díaz C, MD. PhD. Facultad de Medicina,
Grupo Inmunología, U de Antioquia.*

Generalidades

Los virus dependen de los precursores químicos, las rutas metabólicas y la energía de la célula hospedera para sintetizar la mayoría de sus componentes estructurales. Por esta razón, en principio, interferir con los pasos de la replicación viral equivale a interferir con la función celular y con la misma viabilidad. Esta dependencia viral limita grandemente las posibilidades de diseño de fármacos con efecto selectivo sobre la replicación viral que sean de utilidad terapéutica. Esta característica, junto a la dificultad inherente al cultivo de muchos virus, ha retardado el desarrollo de los agentes antivirales. En las últimas dos décadas, bajo la presión ejercida por la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), se ha desarrollado una buena cantidad de medicamentos con efecto antiviral que han cambiado la expectativa de vida de los pacientes con dicha enfermedad, y cuyo desarrollo también ha llevado a obtener fármacos útiles para otras infecciones virales. Sin embargo, aún no se dispone de antivirales efectivos para la mayoría de los virus que afectan al hombre.

La obtención de estos compuestos antivirales ha requerido del estudio detallado de los procesos que se llevan a cabo durante el ciclo de replicación viral, y en especial, de las pocas reacciones que son catalizadas por enzimas virales. En general, los genomas virales solo codifican las enzimas que el virus no puede obtener de su célula hospedera; aunque algunas de esas enzimas si están en la célula, esta puede no estar disponibles en el tejido o en el com-



partimiento celular en el cual el virus la necesita. Ejemplos de lo anterior son la ADN polimerasa que los poxvirus necesitan en el citoplasma, donde ocurre su replicación, pero la célula solo la expresa en el núcleo; igualmente, la timidina kinasa de algunos herpesvirus reemplaza a su equivalente celular en las neuronas, células que por no estar en multiplicación, no expresan las enzimas necesarias para la fabricación de los precursores del ADN. Estas y otras enzimas virales difieren de su contraparte celular en su secuencia aminoacídica y en su estructura tridimensional, lo cual permite que puedan ser interferidas por fármacos antivirales, con mínimos efectos sobre las enzimas celulares homólogas. Hoy se sabe que la mayoría de los virus lleva consigo, o codifica, al menos una enzima necesaria para su replicación y susceptible de ser interferida por sustancias antivirales específicas.

Algunas enzimas virales que son blancos potenciales de la terapia antiviral son las siguientes:

- Polimerasa de ADN dependiente de ADN, presente en la mayoría de los virus con genoma ADN.
- Polimerasa de ADN dependientes de ARN (transcriptasa reversa o TR) presente en los retrovirus.
- Polimerasa de ARN dependiente de ARN, presente o codificada por la mayoría de los virus con genoma ARN.
- Enzimas que intervienen en la conformación o ubicación del genoma viral: helicasa, integrasa.
- Enzimas que participan en la síntesis de precursores macromoleculares: timidina kinasa y metil-transferasa.
- Enzimas que participan en el ensamblaje, maduración o liberación del virus: proteasa y neuraminidasa.

Mecanismos de acción de los antivirales

Los agentes antivirales disponibles actualmente son virustáticos; esto quiere decir que no destruyen los viriones, pero sí inhiben su replicación interfiriendo alguno de los pasos del ciclo. Por esto es importante la participación del sistema inmune del paciente en la eliminación del virus infectante. Los mecanismos de acción de estas drogas serán revisados de acuerdo a 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 en particular las enzimas implicadas en los mismos, son posibles blancos de ataque terapéutico.

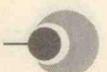
1. Antivirales que actúan en la adhesión.

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.

Los anticuerpos ejercen su función neutralizante principalmente recubriendo el virus para impedir su adhesión al receptor. No necesariamente tienen que unirse al componente viral que interactúa con el receptor; este podría no ser antigénico o no estar accesible; pero la unión a ciertos epítopos virales vecinos puede bloquear el acercamiento entre el receptor y su ligando. Los anticuerpos están en los sueros antivirales específicos, o globulinas hiperinmunes, obtenidas de humanos o animales que han sido previamente inmunizados contra los virus respectivos. Una alternativa más reciente es el uso de anticuerpos monoclonales específicos para algún virus, los cuales son producidos en ratón y luego "humanizados" para prevenir reacciones de hipersensibilidad. También se puede utilizar un preparado inespecífico llamado inmunoglobulina humana, o gammaglobulina estándar, que contiene anticuerpos para las infecciones altamente prevalentes en la población; esta es la mezcla de la inmunoglobulina G (IgG) de miles de donantes sanos; el suero se trata apropiadamente para evitar la transmisión de agentes de transmisión percutánea. Estos medicamentos se utilizan principalmente para la prevención de la enfermedad cuando ocurre exposición al virus. En el caso de la rabia y la hepatitis B deben acompañarse de la vacuna correspondiente. En la Tabla 1 se listan sueros actualmente disponibles para la prevención o tratamiento de infecciones virales humanas.

Tabla 1. Sueros o inmunoglobulinas antivirales disponibles actualmente

Suero o Inmunoglobulina	Virus
Inmunoglobulina humana (inespecífica)	Sarampión, hepatitis A
Suero antirrábico equino	Virus de la Rabia
Globulina antirrábica humana (RIG)	Virus de la Rabia
Globulina inmune para VZV (VZIG)	Virus Varicela-Zoster (VZV)
Globulina inmune para CMV (CMV-IG)	Citomegalovirus (CMV)
Globulina inmune para Hepatitis B (HBIG)	Virus de la Hepatitis B
Globulina inmune para VRS (VRS-IGIV)	Virus respiratorio sincitial (VRS)
Palivizumab (anticuerpo monoclonal)	Virus respiratorio sincitial (VRS)



Otra alternativa para bloquear la adhesión viral a la célula es administrar péptidos similares al receptor celular como se hizo con el CD4 soluble recombinante para bloquear la unión del Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1), a las células CD4+; si bien, en este caso la estrategia no tuvo resultados satisfactorios. El pleconaril, sustancia que puede bloquear la adhesión de algunos rinovirus, será discutido con más detalle en la siguiente sección.

Por último, es posible ocupar el receptor celular que utiliza el virus, lo cual puede lograrse con el ligando normal que puede ser una hormona, una citoquina o un neurotransmisor. Como esta interacción, artificialmente provocada, 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. Un ejemplo es el TAK-220, un antagonista de la molécula CCR5, correceptora del VIH-1, que está siendo evaluada por su capacidad para bloquear ese correceptor y así impedir la entrada del virus a la célula. Este tipo de fármacos aún no están disponibles para uso clínico.

2. Antivirales que actúan en la penetración y desnudamiento viral.

Recientemente salió al mercado el enfuvirtide, o T-20, un fármaco que inhibe el proceso de fusión entre la membrana celular y la envoltura del VIH-1. Estructuralmente, este es un polipéptido que forma una hélice alfa anfipática que interactúa con las membranas biológicas. Este es el primer agente antiviral de su clase y abre la posibilidad de que otros virus envueltos puedan ser interferidos desde esta etapa temprana de su ciclo. El fármaco está indicado en pacientes resistentes a otros medicamentos antiretrovirales y debe ser administrado por vía intravenosa.

La amantadina y la rimantadina son dos sustancias que actúan durante el proceso de penetración viral y cuyo efecto es impedir el desnudamiento o decapsidación del virus influenza A. Estas sustancias no tienen analogía estructural con ningún componente viral o celular conocido (Figura 1); su acción es mediada por interacción con la proteína viral M2 que está en la envoltura. Esta proteína actúa como un poro que permite el flujo de protones de la vesícula endocítica al interior del virus, lo cual es necesario para disminuir el pH dentro del virión, lo que a su vez permite la disociación del ARN de la nucleoproteína que lo recubre. Amantadina y rimantadina se unen a M2 impidiendo el flujo de los protones y bloqueando así el desnudamiento del genoma viral. Recientemente se ha reportado una alta frecuencia de resistencia a estas drogas en múltiples cepas del virus por lo cual su uso podría verse reducido en el futuro.

El pleconaril es una molécula que se inserta en una hendidura hidrofóbica existente en la cápside de los virus de la familia Picornaviridae interfiriendo con el desnudamiento o decapsidación del ARN viral y, en algunos casos, también con la adhesión (Figura 1). Esta droga constituye el prototipo de una nueva clase de agentes antivirales. Es útil en el tratamiento del resfriado común por rinovirus y de meningitis virales por enterovirus.

3. Antivirales que actúan en 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 tienen su principal aplicación en las infecciones por virus de las familias *Herpesviridae* y *Retroviridae* las cuales incluyen enfermedades como herpes, varicela y SIDA.

Los ácidos nucleicos son sintetizados a partir de los nucleósidos adenosina, timidina, guanosina, 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 ADN o ARN en formación.

La mayoría de los fármacos que bloquean la síntesis de ADN y ARN son derivados de los nucleósidos naturales y por esto se les llama análogos de nucleósidos. Los primeros antivirales de este tipo, como la trifluridina y la ribavirina, tienen modificaciones en la base de purina o pirimidina del nucleósido natural (Figura 2) lo que les permite interferir con el apareamiento normal de las bases (A-T y C-G). Muchas de las drogas construidas de este modo resultaron relativamente tóxicas y por esto, en la actualidad, se utilizan poco; o solo se emplean localmente como la trifluridina para la queratitis por herpes simplex. Sin embargo, la ribavirina sigue siendo un antiviral de amplio espectro, activo in vitro contra virus ADN y ARN. Actualmente se piensa que la acción antiviral de la ribavirina es debida a que induce un aumento en la tasa de mutación durante la síntesis del ARN, lo que hace que el virus sobrepase el límite máximo de mutaciones que puede tolerar.

De mayor utilidad han resultado los análogos de nucleósidos con modificaciones en el anillo de desoxiribosa pues, de esta manera, se producen agentes más eficaces y menos tóxicos. Estos fármacos tienen una alteración en el carbono 3' de la desoxiribosa, indispensable para la formación de los enlaces 5'-3' de la cadena de ADN o ARN (Figura 2). Estas últimas drogas tienen un doble mecanismo de acción: por una parte son inhibidores competitivos de



las polimerasas virales por competir con los nucleósidos o con los nucleótidos naturales; por otra parte, 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' necesario para la formación del puente fosfodiéster con el siguiente nucleótido, por esto se dice que son terminadores de cadena. Ejemplos de este tipo de droga con doble mecanismo de acción son aciclovir (ACV), zidovudina (AZT), didanosina (ddl) y lamivudina (3TC).

Estos medicamentos son prodrogas puesto que la forma activa de los mismos es su derivado trifosforilado, el cual se produce mediante la acción de kinasas celulares o virales sobre la molécula del fármaco. La fosforilación le impide al análogo de nucleósido la salida de la célula, lo que permite que esta se concentre en el interior de la misma. El aciclovir, droga útil en el tratamiento de las infecciones por herpes simplex-1 y -2 (VHS-1 y VHS-2) y varicela-zoster (VZ), presenta una particularidad en este aspecto. El aciclovir es pobremente fosforilado por las kinasas celulares pero rápidamente fosforilado por la timidina kinasa viral. De esta forma, el aciclovir se concentra selectivamente en las células infectadas donde alcanza un nivel hasta 100 veces superior al de las células no infectadas produciendo un gran efecto con muy baja toxicidad. El ganciclovir, un derivado del aciclovir, también se concentra preferentemente en la célula infectada pero a un menor nivel. Ambos fármacos se unen más fuertemente a la polimerasa de ADN viral que a la celular lo que aumenta su selectividad.

Más recientemente se han introducido análogos de nucleótidos como fármacos antivirales. A diferencia de los análogos de nucleósidos, los primeros tienen en su estructura un grupo fosfato y por lo tanto no requieren de la acción de la timidina-kinasa. En esta clase de medicamentos se encuentran tenofovir, cidofovir y adefovir (Figura 3), los cuales son activos contra virus de las familias *Retroviridae*, *Herpesviridae* y *Hepadnaviridae*, respectivamente.

La mayoría de los fármacos antivirales disponibles actualmente y que actúan en la síntesis de ácidos nucleicos son inhibidores de la transcriptasa reversa del VIH-1. Ellos se clasifican según su estructura química en nucleósidos inhibidores de transcriptasa (NRTI), nucleótidos inhibidores de transcriptasa (NtRTI) y no nucleósidos inhibidores de transcriptasa (NNRTI). Entre los dos primeros grupos están los ya mencionados zidovudina, didanosina, tenofovir y otros más (Tabla 2). Entre los NNRTI están fármacos como la nevirapina y el efavirenz, los cuales no tienen analogía con los componentes de los ácidos nucleicos (Figura 3) pero, aún así, se unen a la transcriptasa reversa y la inhiben. Actualmente se les usa como drogas alternativas en el tratamiento del SIDA.

Un último fármaco que actúa a nivel de la síntesis de ácidos nucleicos es el ácido fosfonofórmico o foscarnet (Figura 3). Este es un análogo del pirofos-

fato e interactúa con el sitio que recibe tal parte del nucleótido dentro del sitio activo de la polimerasa. Este fármaco es útil contra VHS-1, VHS-2 y CMV pero debido a su considerable toxicidad solo se utiliza en casos en que otras drogas fallan.

4. Antivirales que inhiben la síntesis de proteínas virales.

La síntesis proteica o traducción, es la etapa del ciclo en la que el parasitismo obligado de los virus es más pronunciado; los virus no traen ribosomas en su estructura y por lo tanto, la síntesis proteica se realiza en su totalidad por los ribosomas celulares. Por esta razón, cualquier sustancia que inhiba la síntesis proteica viral, en principio, también afectaría gravemente el metabolismo celular y no se conocen sustancias sintéticas que puedan inhibir selectivamente la traducción de los ARN mensajeros virales.

Sin embargo, los interferones tienen la propiedad de inhibir la síntesis de proteínas, tanto celulares como virales, exclusivamente en las células infectadas por virus, previniendo así la generación de nuevas partículas infecciosas. Los interferones son citoquinas naturales inducidas por la infección viral y por otros estímulos. Son un grupo heterogéneo de moléculas proteicas que se clasifican en 3 clases: interferón alfa, beta y gama. Todos ellos tienen notables efectos inmunológicos y antivirales mediados por diversos mecanismos que se revisan, en más detalle, en el capítulo de inmunidad antiviral; aquí solo se mencionará que los interferones alfa y beta, además de su efecto sobre la síntesis proteica, actúan en forma indirecta activando varias células efectoras del sistema inmune como macrófagos, células asesinas naturales y linfocitos citotóxicos. También aumentan la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, facilitando así el reconocimiento de las células infectadas por los linfocitos T citotóxicos.

Terapéuticamente solo se usan los interferones alfa-2a y alfa-2b, los cuales se han logrado producir por tecnología recombinante y se emplean actualmente en el tratamiento de ciertas infecciones virales. El interferón alfa recombinante se consigue comercialmente en su forma pura o conjugado con polietilenglicol (peg) lo cual constituye el interferón pegilado o peginterferon; esta modificación aumenta la vida media del medicamento, lo cual permite ampliar a una semana el intervalo entre las dosis y reduce así el costo del tratamiento. La droga se aplica únicamente por vía inyectable.

En la práctica médica se utiliza el interferón alfa recombinante en el tratamiento de infecciones crónicas por los virus de las hepatitis B y C: el medicamento puede disminuir o hasta suprimir la multiplicación viral. Usualmente



se usa en combinación con otros antivirales como lamivudina o adefovir, en la hepatitis B, o ribavirina en la hepatitis C. También se ha utilizado en el tratamiento de neoplasias asociadas a virus como papilomas y sarcoma de Kaposi.

Otro grupo de medicamentos que pueden clasificarse como inhibidores de la síntesis proteica son los oligonucleótidos antisentido. Estos son cadenas cortas de ADN o ARN complementarias al ARN mensajero viral que, al asociarse con su cadena complementaria, impiden su traducción en los ribosomas e inducen su degradación. Esta prometedora estrategia terapéutica está siendo objeto de investigación pero hasta el momento solo un fármaco de este grupo ha sido aprobado para su uso humano; es el fomivirsen, un oligonucleótido complementario al ARN mensajero de un gen inmediato-temprano del CMV. Este fármaco se aplica intraocular para el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con SIDA que no responden o no toleran otros antivirales.

5. Antivirales que actúan en el ensamblaje viral.

En muchos virus, los componentes estructurales se sintetizan como polipéptidos largos que deben ser clivados por proteasas, para individualizar las proteínas estructurales y permitir el ensamblaje correcto o maduración viral. Las proteasas son enzimas que cortan polipéptidos celulares o virales, produciendo cambios que contribuyen a la conformación funcional de las proteínas. Los inhibidores de proteasa (IPs) son fármacos que inhiben selectivamente la proteasa del VIH-1. Ejemplos de IPs son saquinavir, indinavir y nelfinavir.

La mayoría de los IPs son "peptidomiméticos", es decir, tienen en su estructura enlaces peptídicos que simulan los de las proteínas (Figura 4). A través de estos enlaces ocurre la unión del IP al sitio activo de la proteasa viral dando lugar a una inhibición no competitiva e irreversible. El tripanavir, un IP de reciente desarrollo, no es peptidomimético; es el primero de una nueva clase de agentes antivirales.

Los IP son los inhibidores más potentes de la replicación del VIH-1 y se les utiliza en el tratamiento del SIDA asociados a inhibidores de la transcriptasa reversa. En presencia de los IP las células infectadas por el VIH-1 pueden generar partículas virales pero éstas no son infecciosas por no tener correctamente ensambladas sus proteínas internas.

6. Antivirales que actúan en la liberación viral

Los virus influenza A y B, una vez salen de la célula, deben hacer uso de su neuraminidasa para liberarse de la superficie celular. La neuraminidasa es



una proteína de la envoltura de muchos virus respiratorios cuya función enzimática consiste en remover el residuo de ácido neuramínico (una forma de ácido siálico) presente en el extremo distal de la cadena de oligosacáridos de las glicoproteínas de las membranas celulares. Este residuo de ácido siálico es a la vez el receptor de influenza A y B, y por consiguiente, tiene afinidad por la hemaglutinina viral, por medio de la cual el virus se une fuertemente a las glicoproteínas de las membranas celulares.

Los inhibidores de neuraminidasa son fármacos con analogía estructural con el ácido siálico celular (Figura 5), y por consiguiente, interactúan con el sitio activo de la neuraminidasa viral, inactivando la enzima e impidiendo que el virus recién producido se desprenda de la célula. Con el microscopio electrónico se puede ver que los viriones tratados con estas sustancias se acumulan en la superficie celular sin poder diseminarse a otras células.

Los dos inhibidores de neuraminidasa disponibles actualmente son oseltamivir y zanamivir, los cuales están indicados en infecciones por virus influenza A y B en personas con riesgo de presentar cuadros severos como ancianos y pacientes con problemas cardiopulmonares crónicos, inmunodeficiencias, debilitados, o con terapia crónica con salicilatos. También están indicados en el tratamiento de la influenza de origen aviar.

Resistencia a los antivirales

Al igual que las bacterias a los antibióticos, los virus pueden desarrollar resistencia a los antivirales. Esta resistencia se desarrolla por sustituciones que ocurren en sitios específicos de los genes que codifican las proteínas virales implicadas en la interacción con el agente antiviral, como por ejemplo, en la ADN polimerasa, la transcriptasa reversa, la proteasa, etcétera. No todas las mutaciones en el genoma del virus confieren resistencia a los fármacos antivirales; solo las sustituciones que generan cambios en ciertas posiciones de la secuencia de aminoácidos pueden interferir con la acción del medicamento. La ubicación de tales mutaciones y su naturaleza ha sido estudiada intensamente y hoy en día se conoce la mayoría de las que generan resistencia.

Para algunos antivirales como lamivudina o nevirapina una sola mutación puntual en el sitio apropiado es suficiente para suprimir completamente la actividad del fármaco llevando a una pérdida abrupta del efecto terapéutico. Sin embargo, para la mayoría de los medicamentos, una sustitución sólo reduce la afinidad del antiviral por la enzima, disminuyendo su efecto, pero la resistencia completa solo aparece gradualmente a medida que se acumulan varias mutaciones.



La frecuencia de aparición de una mutación específica que confiere resistencia depende de la tasa de mutación del virus, la cantidad de virus en el organismo (carga viral), la velocidad de multiplicación (tiempo de generación) 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 ARN polimerasas dependientes de ARN carecen de la actividad correctora de errores y generan gran cantidad de mutaciones. Por lo anterior, los virus ARN desarrollan resistencia con mayor frecuencia que los virus ADN. La resistencia se presenta más en las cepas de virus aisladas de individuos inmunosuprimidos, posiblemente como consecuencia de una mayor carga viral.

La mayoría de las sustituciones que confieren resistencia a algún medicamento antiviral sólo se detectan en pacientes que están recibiendo tratamiento con ese fármaco. Cuando se suspende el tratamiento estas mutaciones suelen hacerse indetectables. Esto indica 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.

Algunas mutaciones que confieren resistencia a un antiviral específico 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 entre amantadina y rimantadina, ddl y 3TC, indinavir y ritonavir, etcétera. Lo contrario también puede ocurrir: en el tratamiento del SIDA, ciertas mutaciones que producen resistencia al ddl o al 3TC pueden restaurar la sensibilidad a la zidovudina. Este último fenómeno se aprovecha en la terapia combinada.

En la práctica clínica, existen circunstancias del enfermo o del tratamiento mismo que favorecen la aparición de resistencia: la falta de adherencia al esquema de tratamiento, el uso de una sola droga, la administración de dosis subóptimas y el tratamiento prolongado.

En la mayoría de los casos la resistencia a los antivirales se sospecha por la ausencia o la reversión del efecto benéfico de la droga utilizando parámetros clínicos o de laboratorio. La no disminución de la carga viral después de iniciar el tratamiento o la elevación de la misma después de haberse logrado un control, sugieren fuertemente que se está presentado el fenómeno de resistencia. Sin embargo hay que tener en cuenta otras causas de mala respuesta como la pobre absorción o rápida eliminación del medicamento, o la inconsistencia en su administración.

La determinación objetiva de la presencia de resistencia a los medicamentos antivirales en pacientes en tratamiento puede realizarse actualmente por medio de técnicas de laboratorio diseñadas para tal fin. Estas son de 2 tipos: pruebas fenotípicas y

pruebas genotípicas. En las fenotípicas se cultiva la cepa viral del paciente en presencia de concentraciones crecientes de la droga en forma similar a como se realiza una medición de concentración inhibitoria mínima (CIM) para detectar resistencia a los antibióticos en una cepa bacteriana. El efecto inhibitorio de la droga se determina por reducción en el número de placas inducidas por el virus (plaque reduction assay), o por la reducción en la cantidad de ácido nucleico o de una proteína viral como la p24 del VIH-1. Los resultados se expresan como concentración inhibitoria 50 (IC50) la cual es la concentración del fármaco capaz de inhibir el 50% del crecimiento viral.

En la práctica, estos métodos fenotípicos no son fáciles de realizar con el VIH-1 puesto que diferentes cepas exhiben muy diferente capacidad de replicarse *in vitro*. Una forma de solucionar este problema consiste en producir viriones recombinantes que contienen la secuencia de la transcriptasa reversa y la proteasa de la cepa del paciente pero el resto de genes pertenecen a una cepa adaptada al crecimiento en cultivo celular. Existen al menos dos pruebas disponibles comercialmente que utilizan esta estrategia para determinar la susceptibilidad del VIH-1 a cada medicamento: Antivirogram® y PhenoSense™. Ellas son, en el momento, el "estándar de oro" en la detección de resistencia a las drogas antiretrovirales. Sin embargo no son las más usadas pues requieren trabajar directamente con el virus en cultivo, lo cual implica cierto nivel de riesgo biológico y un grado aún mayor de dificultad técnica, además de que su ejecución demora varias semanas. Las pruebas genotípicas detectan la presencia de las mutaciones que confieren resistencia a los medicamentos antivirales en el genoma de la cepa viral del paciente. Las pruebas se basan en la secuenciación cíclica, o en técnicas de hibridación que permiten estudiar las regiones críticas de la transcriptasa reversa y la proteasa viral. Estas son las pruebas más utilizadas hoy en día.

Uso clínico de los antivirales

Teniendo en cuenta todo lo visto anteriormente sobre los mecanismos de acción, los efectos indeseables y la posibilidad del desarrollo de resistencia, es posible formular las siguientes recomendaciones generales para el uso de fármacos antivirales.

1. Los medicamentos disponibles solo se deben usar en caso de infecciones que comprometan seriamente la salud de las personas infectadas. No se justifica el uso de antivirales en infecciones triviales.
2. En general, se debería escoger el tratamiento más potente disponible para el virus que está causando la enfermedad. Si la eficacia de una sola droga no es completa, se deben combinar varias drogas.
3. Para la combinación de varios medicamentos se deben escoger aquellos que actúen en diferentes etapas del ciclo, o al menos, que no generen resistencia cruzada.

4. Los antivirales deben utilizarse siempre a dosis plena, sin sobrepasar los intervalos recomendados entre las dosis y sin suspenderlos antes de terminar el tiempo recomendado.
5. En pacientes inmunocomprometidos se debería procurar también el mejoramiento de su estado inmunológico, puesto que en estos casos se tienen un riesgo mayor de desarrollar resistencia.
6. En caso de no haber respuesta, de una respuesta incompleta, o si el tratamiento que estaba siendo efectivo deja de serlo, se deberían realizar pruebas de resistencia a los antivirales (actualmente solo disponibles para el VIH-1). Los cambios en el esquema de tratamiento deben realizarse utilizando la información obtenida a través de estas pruebas.

En la Tabla 2 se listan algunos de los agentes antivirales actualmente en uso y se mencionan sus aplicaciones corrientes. Esta tabla no es exhaustiva ni pretende ser una guía completa para prescribirlos, sino un repaso rápido de su mecanismo de acción y sus aplicaciones.

Perspectivas

El desarrollo de nuevos compuestos con efecto antiviral se ha acelerado notablemente en los últimos años por lo que es previsible que muchas nuevas drogas estén disponibles en los próximos años. Esto incluye el desarrollo de nuevos fármacos similares a los ya obtenidos pero con ventajas en cuanto a su eficacia, espectro de aplicación, facilidad de administración o seguridad. Por otra parte la utilización de nuevas estrategias antivirales es una posibilidad excitante que está siendo estudiada intensamente.

Como ejemplos de ampliación del espectro de aplicación de drogas antivirales a otros virus podemos citar la posibilidad de desarrollar inhibidores de proteasa activos contra agentes diferentes a los retrovirus, el uso de inhibidores de neuraminidasa en virus respiratorios diferentes a Influenza, la utilidad de inhibidores de la transcriptasa reversa en infecciones por el virus de la hepatitis B y el desarrollo de inhibidores de la adhesión y de la fusión para múltiples agentes virales.

Las nuevas estrategias antivirales incluyen la interferencia con enzimas u otras proteínas virales no intervenidas hasta el momento, el uso de la inmunoterapia y la terapia génica. Entre las proteínas virales no intervenidas están la integrasa de los retrovirus y las proteínas no estructurales que estimulan el ciclo de muchos virus, como TAT en los retrovirus, proteína X de los hepadnavirus, etc.

La inmunoterapia puede realizarse con citoquinas, con sueros o con células inmunes, que podrían ayudar a controlar la infección y reconstruir el sistema inmune

comprometido; de hecho, el interferón alfa ya mencionado, fue la primera citoquina útil en la terapéutica médica. Sin embargo, existen muchas otras citoquinas con efecto antiviral que también podrían utilizarse en el futuro. El uso de anticuerpos monoclonales específicos, recientemente introducidos para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial, es una estrategia cuyo uso previsiblemente se incrementará en el futuro.

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 infectada. Un ejemplo de lo anterior son los oligonucleótidos antisentido, secuencias de ARN complementarias al ARN mensajero viral que, al hibridarse con dicho mensajero, impiden su traducción; esta modalidad de tratamiento ya está en uso, como se explicó antes, con el fomivirsen para la retinitis por CMV. Otro ejemplo son las ribozimas, moléculas de ARN con propiedades enzimáticas que pueden cortar sitios específicos de otras moléculas de ARN, incluyendo genomas y ARN mensajeros virales.

El mayor obstáculo para implementar la terapia génica proviene de la dificultad de introducir o modificar los elementos genéticos exclusivamente en las células infectadas o en los tejidos susceptibles de ser atacados por los virus sin alterar el funcionamiento de otras células del organismo. Una forma de superar este obstáculo consiste en la utilización de un "vector" que transporte el nuevo material genético específicamente a la célula infectada o susceptible. Entre los potenciales vectores para la terapia génica están precisamente los virus, puesto que ellos tienen propiedades de introducirse selectivamente en las células que expresan ciertas moléculas que actúan como receptores. Entre los virus que han demostrado su potencial como vectores en la terapia génica están los retrovirus, los herpesvirus, los adenovirus y los virus adeno-asociados.

Lo anterior es sólo un bosquejo de las muchas posibilidades que la bioquímica, la biología molecular y la inmunología prometen a la terapéutica de las enfermedades virales. Las posibilidades parecen ilimitadas pero es difícil predecir cuáles de estas estrategias resultarán verdaderamente útiles.



Tabla 2. Fármacos antivirales de uso corriente

Farmaco	Nombres alternos	Nombre comercial original	Mecanismo de acción	Espectro de utilidad
Abacavir	ABC	Ziagen	NRTI	VIH
Aciclovir	ACV	Zovirax	Inh. de ADN polimerasa y terminador de cadena	VHS-1, VHS-2, VZV
Adefovir	PMEA	Hepsera	NtRTI	Hepatitis B
Amantadina		Symmetrel	Inh. del desnudamiento	Influenza A
Amprenavir		Agenerase	Inh. de proteasa	VIH
Atazanavir		Reyataz	Inh. de proteasa	VIH
Cidofovir	HPMPC	Vistide	Inh. de ADN polimerasa	CMV
Didanosina	ddl	Videx	NRTI	VIH
Efavirenz	EFV	Stocrin	NNRTI	VIH
Emtricitabina	FTC	Emtriva	NRTI	VIH
Enfuvirtide	T-20	Fuzeon	Inh. de la fusión	VIH
Entecavir		Baraclude	Inh. de ADN polimerasa	Hepatitis B
Fomivirsén		Vitravene	Nucleósido antisentido	CMV (retinitis)
Foscarnet	FOS	Foscavir	Inh. de ADN polimerasa	VHS-1, VHS-2, CMV
Ganciclovir	GCV	Cymevene	Inh. de ADN polimerasa y terminador de cadena	CMV
Indinavir	IDV	Crixivan	Inh. de proteasa	VIH
Lamivudina	3TC	3TC, Epivir	NRTI	VIH, Hepatitis B
Lopinavir		Kaletra	Inh. de proteasa	VIH
Nelfinavir	NFV	Viracept	Inh. de proteasa	VIH
Nevirapina	NVP	Viramune	NNRTI	VIH
Oseltamivir		Tamiflu	Inh. de neuraminidasa	Influenza A y B
Pleconaril			Inh. de la adhesión y del desnudamiento	Enterovirus, rinovirus
Ribavirina	RBV	Virazol	Inductor de mutaciones	VRS, HCV, Arenavirus,
Ritonavir	RTV	Norvir	Inh. de proteasa	VIH
Saquinavir	SQV	Invirase, Fortovase	Inh. de proteasa	VIH
Stavudina	D4T	Zerit	NRTI	VIH
Tenofovir	PMPA	Viread	NtRTI	VIH
Trifluridina	TFT	Viroptic	Inh. de ADN polimerasa	VHS-1 (oftálmico)
Tripanavir		Aptivus	Inh. de proteasa no peptídico	VIH
Valaciclovir	VACV	Valtrex	Inh. de ADN polimerasa y terminador de cadena	VHS-1, VHS-2, VZV
Valganciclovir	VGCV	Valcyte	Inh. de ADN polimerasa y terminador de cadena	VHS-1, VHS-2, VZV
Zanamivir		Relenza	Inh. de neuraminidasa	Influenza A y B
Zidovudina	ZDV, AZT	Retrovir	ITR y terminador de cadena	VIH-1, VIH-2

Inh.: inhibidor

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VRS: virus respiratorio sincitial

CMV: citomegalovirus

NRTI: inhibidor de transcriptasa reversa nucleósido

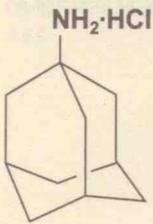
NNRTI: inhibidor de transcriptasa reversa No-nucleósido

NtRTI: inhibidor de transcriptasa reversa nucleótido

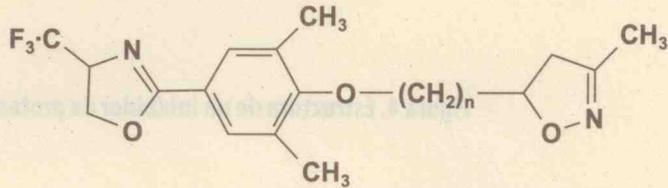
VHS-1, VHS-2: herpes simplex virus tipos 1 y 2

WZ: virus varicela-zoster

Figura 1. Inhibidores del desnudamiento viral.



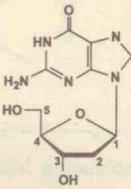
Amantadina



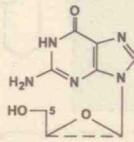
Pleconaril

Amantadina y pleconaril son dos inhibidores del proceso de decapsidación de los virus influenza A y picornavirus, respectivamente.

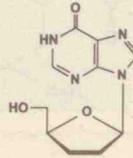
Figura 2. Análogos de nucleósidos.



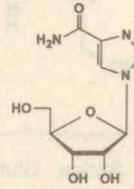
2'-Deoxiguanosina



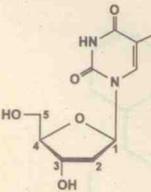
Aciclovir



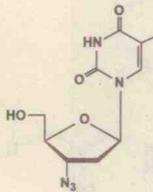
Didanosina (ddI)



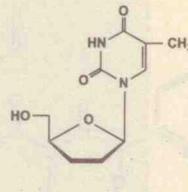
Ribavirina



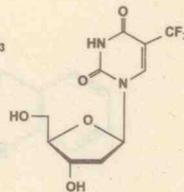
2'-Deoxitimidina



Zidovudina (AZT)



Stavudina (D4T)



Trifluridina

Estructura química de dos nucleósidos naturales (2'-deoxiguanosina y 2'-deoxitimidina) y sus análogos utilizados como fármacos antivirales. Obsérvese las modificaciones en el carbono 3 de la deoxirribosa (aciclovir, zidovudina, stavudina, didanosina) o en los anillos de purina (ribavirina) y pirimidina (trifluridina).

