

37 | Antivirales

S. Mateos

El número de fármacos antivirales ha aumentado en forma extraordinaria en los últimos 10 a 15 años como una reacción a la pandemia de la infección por VIH. Muchos antivirales por su mecanismo de acción interfieren en alguna de las fases de la infección y la replicación; otros, como interferones y citoquinas, incitan acciones inmunomoduladoras y antiproliferativas en la célula huésped.

La clasificación de los antivirales se puede realizar por su mecanismo de acción o su perfil de actividad, que es la forma en que lo trataremos. Todos interfieren en distintas etapas de la replicación viral:

- Son análogos de los ácidos nucleicos: zidovudina, ganciclovir, vidaravina, aciclovir.
- Bloqueo de la adhesión y penetración: amantadina, oseltamivir.
- Inhibición de la síntesis de ADN: aciclovir, foscarnet.
- Inhibición de la síntesis proteica: interferones.
- Alteración de la fase de maduración proteica: inhibidores de proteasa, inhibidores de glicosilación.

Conceptos generales

Muchos compuestos muestran actividad antiviral in vitro pero tienen efectos tóxicos para la célula huésped. Característicamente los fármacos más eficaces actúan inhibiendo la acción de alguna enzima viral específica (polimerasa, transcriptasa). Los cambios en un ácido nucleico pueden ser suficientes para ocasionar resistencia al producto antiviral, indicando que el fármaco posee un mecanismo de acción específico.

Los fármacos hasta ahora descritos inhiben la replicación activa de manera que puede reanudarse la proliferación de los virus después de dejar de usar el fármaco; las respuestas inmunitarias y eficaces del huésped son esenciales para la eliminación o control de la infección. Puede surgir ineficacia clínica con antivirales en caso de virus farmacosenesibles en pacientes fuertemente inmunodeficientes, por otro lado se ha visto que las variantes virales farmacoresistentes se observan con mayor frecuencia en pacientes inmunodeficientes con gran número de partículas virales en replicación y que han recibido ciclos duraderos o repetidos de tratamiento antiviral, aunque los VIH son una excepción.

Los fármacos habitualmente no eliminan al virus latente o que no está en fase de replicación. La eficacia clínica depende, entre otras cosas, de obtener concentraciones inhibitorias en el sitio de la infección. No se han estandarizado aún los métodos para medir la sensibilidad

in vitro a compuestos antivirales y los resultados dependen del sistema de cuantificación, del tipo celular, del inóculo viral y del laboratorio. Por lo tanto, de casi todos los antivirales no se han definido relaciones nítidas entre concentraciones medicamentosas activas in vitro, las que se logran en sangre u otros líquidos corporales, y la respuesta clínica

Antirretrovirales

Los fármacos antirretrovirales no son curativos, al no erradicar la infección, pero pueden disminuir la carga viral y retrasar la depresión inmunológica, para convertir la infección por VIH en una enfermedad crónica controlada, para lo cual el tratamiento debería ser potente e iniciarse de forma precoz. Básicamente pueden diferenciarse dos grupos de fármacos antirretrovirales, según su mecanismo de acción sobre el ciclo evolutivo del VIH:

1. Inhibidores de la transcriptasa inversa: evitan la síntesis de la cadena de ADN provírico.
2. Inhibidores de la proteasa: evitan la formación de las proteínas estructurales del VIH, necesarias para la formación de la partícula vírica madura.

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA (TR) ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS

El lugar donde actúan estos fármacos es la TR, la cual resulta esencial en el ciclo replicativo del virus y es característica de la familia Retroviridae. Cuando el virus penetra a la célula la TR produce una copia complementaria de ADN a expensas del ARN genómico viral, y luego cataliza una segunda copia positiva haciendo así que la información genética vírica quede codificada en una doble hebra de ADN.

Fueron los primeros fármacos utilizados en el tratamiento del VIH: zidovudina (AZT), didanosina (ddI), lamivudina (3TC), abacavir (ABC). Todos ellos necesitan para ser activos, sufrir tres fosforilaciones enzimáticas por quinasas intracelulares. Su mecanismo de acción reside en su actividad como inhibidores competitivos de los nucleósidos trifosforilados intracelulares. Por un lado compiten por el lugar de unión de los nucleótidos a la TR, por el otro al incorporarse a la cadena de ADN naciente, actúan como terminadores de la misma, al impedir la unión de nuevos nucleósidos. La ADN polimerasa (alfa) de la célula de los mamíferos requiere concentraciones mucho más elevadas para inhibirse (2000 veces más) que la TR, lo que explica en parte el efecto selectivo de los ITIAN sobre la enzima viral. No obstante, la ADN polimerasa (gama) presente en las mitocondrias pueden inhibirse a las concentraciones alcanzadas en las células, lo que justifica gran parte de la toxicidad de estos fármacos.

Efectos adversos (AZT): anemia, neutropenia, cefalea, astenia e intolerancia digestiva. También se han relacionado con la lipodistrofia.

Inhibidores de la TR análogos de nucleótidos: nuevos fármacos que también inhiben la TR como terminadores de cadena, a diferencia de los anteriores, al estar monofosforilados sufrirían una conversión mucho más rápida a la forma activa y mostrarían mayor potencia antivírica, dado que el paso limitante en la trifosforilación de un nucleósido es típicamente la adición del primer fosfato. Actualmente el único fármaco disponible de este grupo es Tenofovir.

INHIBIDORES DE LA TR NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS (EFAVIRENZ, NEVIRAPINA)

Inhiben la TR de forma no competitiva y altamente eficaz mediante su unión a un lugar diferente al sitio de unión del ácido nucleico, producen una disminución de la actividad catalítica de la enzima dependiente de magnesio. El efecto adverso más frecuente es el exantema cutáneo.

INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)

Los IP revolucionaron con su aparición en 1996 el tratamiento de la infección por VIH, provocando una disminución espectacular de la morbimortalidad. En nuestro país existen saquinavir (SQV), indinavir (IDV), ritonavir (RTV), etc. Son un grupo de fármacos con actividad sobre la aspartilo proteasa codificada por el virus. Tienen una estructura complementaria del sitio activo de la enzima y actúan como inhibidores competitivos de la enzima. El principal inconveniente que tuvieron estos fármacos fue su baja biodisponibilidad (mala absorción vía oral, rápida excreción o ambas), las interacciones farmacocinéticas y su toxicidad.

Durante el proceso de replicación del VIH, los precursores generados a partir de los genes gag y pol son procesados para dar lugar a proteínas funcionales más pequeñas como la TR, proteasa, integrasa, ARNasa y las proteínas de la cápside. Por lo que su inhibición da lugar a la formación de viriones inmaduros, no infecciosos.

Efectos adversos: son un grupo de fármacos relativamente mal tolerados. A corto plazo producen nefrolitiasis e intolerancia digestiva. A mediano y largo plazo producen intolerancia a la glucosa, osteonecrosis avascular e hiperlipidemia.

PAUTAS TERAPÉUTICAS

La meta principal del tratamiento es prolongar la vida del paciente y su calidad de vida. Esto se consigue idealmente a través de distintos objetivos:

- Reducción de la carga viral al nivel mínimo (<20 a 50 copias/ml) durante el mayor tiempo posible, para frenar la progresión de la enfermedad y prevenir la aparición de resistencias.
- Reconstitución del sistema inmune cuantitativamente (incremento de linfocitos CD4) y cualitativamente (recuperación de la respuesta inmune específica).
- Uso adecuado de los fármacos en pautas que permitan la supresión vírica sin detrimento de opciones terapéuticas futuras de tratamiento, no presenten muchos efectos adversos y favorezcan la adherencia.

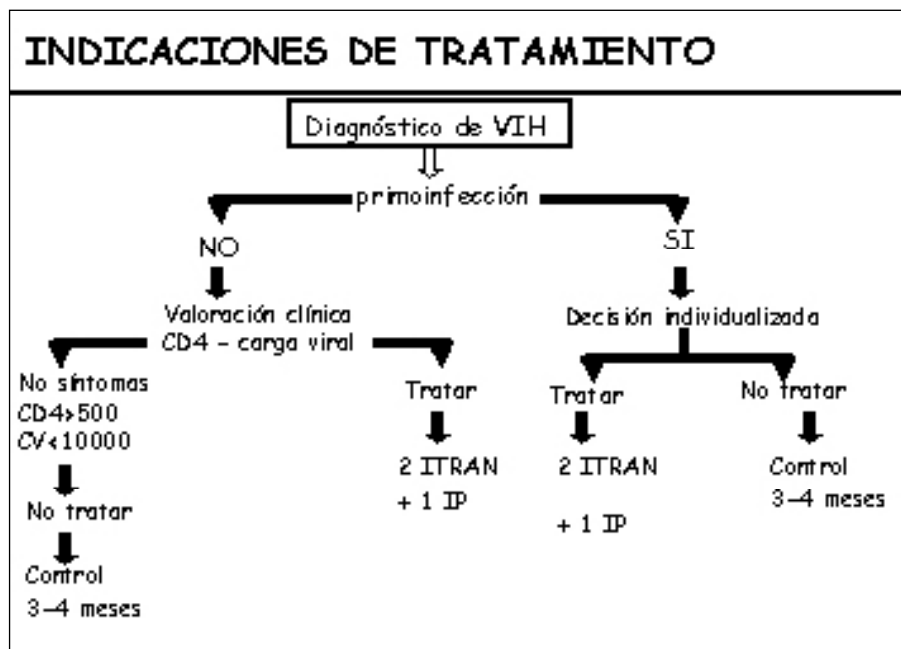
Es fundamental antes de iniciar el tratamiento asegurarse de explicar las características del mismo y la importancia del cumplimiento. Una supresión insuficiente de la replicación, deriva de pautas terapéuticas inadecuadas o de la mala adherencia al tratamiento, lo que acabará originando la aparición de cepas resistentes, estas últimas constituyen la causa principal de fracaso terapéutico.

Se recomienda comenzar la terapia antirretroviral en aquellos pacientes que presenten síntomas asociados a la infección por VIH (fiebre inexplicada, muguet oral, síndrome constitucional, infecciones oportunistas), infección aguda o reciente (menos de seis meses tras la seroconversión), en mujeres embarazadas como profilaxis de la transmisión perinatal o si el recuento de linfocitos CD4 es menor de $350/\text{mm}^3$.

Si el recuento de CD4 se sitúa entre 350 y 500, puede considerarse el comienzo de la terapia si el nivel replicativo del virus es intermedio o alto (5000 a 30000 copias/ml). Cuando el recuento de CD4 es superior $500/\text{mm}^3$ la actitud es más conservadora y generalmente no se ofrece tratamiento, salvo en casos de carga viral elevada (30000 a 50000 copias/ml).

Con respecto a la indicación según carga viral, si esta es mayor de 30.000 copias/ml, generalmente se indica tratamiento independientemente de los CD4, aunque en estos casos el mismo puede retrasarse en función de las características particulares: elevado número de CD4, consumo activo de drogas, posible mala adherencia.

Entre las ventajas del tratamiento precoz podrían citarse, un control más temprano de



la replicación viral, prevención de la inmunodepresión progresiva, una mejor tolerancia a los fármacos, disminución de la trasmisión del virus, prevención de las resistencias y retraso en la progresión de la enfermedad. No obstante, esto puede obtenerse a un alto costo al empeorar significativamente la calidad de vida del paciente, adelantar la aparición de resistencias, pudiendo favorecer la aparición de efectos tóxicos a largo plazo y la trasmisión de cepas resistentes.

Las pautas iniciales consisten habitualmente en la combinación de 2 ITIAN con un IP.

Resistencia a los antirretrovíricos

El genoma del VIH contiene aproximadamente 10.000 pares de bases, habiéndose estimado que la tasa de error de TR es de cerca de un nucleótido por cada 10.000 copiados, por lo que en cada ciclo replicativo se produciría una mutación puntual. Teniendo en cuenta que diariamente se producen de 10^9 a 10^{10} viriones, esto significa que todas las mutaciones puntuales del genoma probablemente se generen cada día.

La tasa de mutación en el genoma es alta porque el mecanismo de transcripción del ARN viral en ADN, mediado por la TR, no posee un mecanismo de corrección de errores. Lo más frecuente es que el producto de una mutación sea la sustitución de un aminoácido por otro en los productos proteicos, pero también son posibles otro tipo de mutaciones como deleciones o inserciones de nucleótidos.

Cuando no existe presión selectiva por parte de los fármacos, una población viral está compuesta por diversas variantes genéticas denominadas cuasiespecies. Algunas de estas variantes pueden ser naturalmente resistentes a un determinado nivel frente a un fármaco, en particular sin necesidad de que el virus haya sido expuesto al mismo. Las mutaciones particulares que confieren resistencia son cambios genéticos que resultan en alteraciones de la estructura y función de proteínas virales claves como la TR o la proteasa, por lo que pueden

afectar a la capacidad de infectividad o replicación del virus, haciéndolo menos competitivo en comparación con el virus salvaje; por esta razón las variantes naturales resistentes existen como una población minoritaria.

La presencia de fármacos antirretrovirales altera la presión selectiva sobre la población viral. Aquellos virus mutantes que presenten algún grado de resistencia continuarán replicándose e incrementarán su población con respecto a los más sensibles. Con el tiempo estos mutantes que han escapado a la presión del sistema inmune y de los fármacos, acumularán mutaciones adicionales, las cuales incrementarán su resistencia y mejorarán su capacidad replicativa aún en presencia de los fármacos. La frecuencia con la que aparece resistencia no solo depende de factores propios del virus como su alta tasa de replicación, la elevada cantidad de virus en el organismo o la facilidad con la que aparecen mutaciones, sino también de las características del tratamiento.

Existen fármacos para los que una única mutación en el genoma del virus les hace perder toda actividad, denominándose de “baja barrera genética” (como los ITINAN), mientras que otros necesitan de varias para que se afecte significativamente su efectividad. De igual manera cuando un régimen terapéutico no suprime efectivamente la replicación viral, por potencia inadecuada o mala adherencia del paciente, se está favoreciendo la aparición de mutantes resistentes. Estos mutantes pueden mostrar resistencia cruzada con otros antirretrovíricos del mismo grupo, aunque el paciente no lo haya tomado nunca. Por lo tanto un esquema eficaz de tratamiento debe incluir un número suficiente de fármacos (generalmente tres) que hagan muy improbable la selección de cepas mutantes naturales y que garantice una supresión completa, evitando la selección de cepas resistentes de nueva aparición.

Actualmente es posible obtener información acerca del patrón de mutaciones que presenta la población vírica en un paciente determinado, gracias a las pruebas de resistencia genotípica y fenotípica. Las primeras se basan en la secuenciación o hibridación del genoma vírico para identificar mutaciones puntuales que podrían alterar la sensibilidad del virus a los fármacos, mientras que las fenotípicas miden la sensibilidad del virus a los antirretrovirales directamente en cultivos celulares. Las pruebas genotípicas son más rápidas, accesibles para los laboratorios y más baratas. Sin embargo, solo proporcionan el patrón mutacional y no el grado de resistencia asociado al mismo, por lo que requieren una interpretación experta. Por el contrario, los métodos fenotípicos dan información cuantitativa *in vitro* del grado de resistencia del virus a los distintos fármacos. Sin embargo, son métodos más lentos y caros, requiriendo laboratorios especializados. Los resultados de estas pruebas deben de interpretarse en el contexto de la historia de tratamiento del paciente, la adherencia a las pautas terapéuticas, la tolerancia a las mismas y la posible existencia de interacciones medicamentosas o problemas de absorción de los fármacos. A pesar de sus limitaciones, estas pruebas han demostrado utilidad en la elección de pautas terapéuticas de rescate, mejorando las tasas de respuesta al mismo cuando se usaron en el esquema de decisión.

Entre sus indicaciones podrían citarse:

- Infección primaria. Permitiría detectar la trasmisión de cepas resistentes y optimizar el tratamiento para mantener la eficacia a largo plazo.
- Primer fallo terapéutico. Permitiría documentar los fármacos frente a los que se ha desarrollado resistencia.
- Múltiples fallos terapéuticos. Se podría optimizar el número de fármacos activos en el nuevo régimen, excluyendo aquellos con pocas probabilidades de respuesta.
- Embarazo. Se podría optimizar el tratamiento materno y la profilaxis de la infección en el neonato.

Antivíricos activos frente al virus Herpes

La familia Herpesviridae comprende una serie de virus ADN cuya capacidad biológica más notable es su capacidad de producir infecciones latentes. Tras la infección primaria, sintomática o no, el virus permanecerá latente en diversos tipos celulares o tejidos que les son propios a cada miembro de la familia. Desde aquí y sin que se conozcan bien los mecanismos íntimos y últimos que desencadenan el fenómeno, se van a producir reactivaciones con replicación y producción de nuevas partículas virales.

El aciclovir aprobado en 1982 fue el primer fármaco con una toxicidad reducida aprobado para su utilización en las infecciones por Herpes simple (HVS) y Varicela Zoster (VVZ). Este es el prototipo de un grupo de compuestos antivirales que son fosforilados dentro de la célula por una quinasa viral para volverse inhibidores de la síntesis de ADN del virus. Otro fármaco que utiliza este mecanismo es el ganciclovir (CMV).

Mecanismo de acción: bloquea la síntesis de ADN viral y replicación compitiendo con la desoxiguanosina trifosfato (dGTP) por la ADN polimerasa viral y siendo incorporado en el ADN viral. La afinidad del aciclovir por la ADN polimerasa viral es 200 veces mayor que por la ADN polimerasa de los mamíferos. Además de inactivar la acción de la ADN polimerasa viral, actúa como "terminador de cadena".

Mecanismo de resistencia: se ha vinculado con alguno de los tres mecanismos siguientes: producción nula o parcial de la timidinkinasa viral; alteración de la especificidad del sustrato de la timidinkinasa; alteración de la especificidad del sustrato o alteración de la ADN polimerasa viral. Las alteraciones en las enzimas virales son causadas por mutaciones puntuales, inserciones o deleciones. El mecanismo de resistencia más frecuente en cepas de HSV clínicas es la deficiente actividad de timidincinasa, son infrecuentes los mutantes de la ADN polimerasa

Aplicaciones terapéuticas: el aciclovir por vía parenteral es el fármaco de elección para el tratamiento de las infecciones graves causadas por el virus de Herpes simple y la VVZ, que incluyen encefalitis y neumonitis. El aciclovir por vía enteral es eficaz en las infecciones primarias por el HVS pero es menos eficaz en el tratamiento de las reactivaciones. La supresión crónica a largo plazo con aciclovir oral reduce la frecuencia de recurrencias sintomáticas de herpes genital y la diseminación asintomática del virus. El tratamiento oral con aciclovir instaurado en las primeras 24 hs del inicio de la erupción reduce la gravedad de la varicela y puede ser útil para tratar el zóster localizado, oftálmico o diseminado.

Antivirales activos frente a CMV

Ganciclovir: relacionado estructuralmente con aciclovir, inhibe la unión de la desoxiguanosina trifosfato a la ADN polimerasa, resultando en la inhibición de la síntesis del ADN viral. Es activo frente al HSV y CMV, sin embargo el uso clínico está limitado por su toxicidad, se utiliza fundamentalmente por vía parenteral, en el tratamiento de la coriorretinitis por CMV en paciente inmunodeprimidos. Su eficacia en la neumonía por CMV es discutible. Por vía enteral se utiliza en la terapia de mantenimiento y profilaxis de retinitis por CMV.

Toxicidad: puede producir nefrotoxicidad, alteraciones hematológicas (anemia, neutropenia, trombocitopenia).

Antivíricos activos frente al virus de la hepatitis B

Lamivudina: además de su uso como antirretroviral, ha sido aprobado por la FDA en el tratamiento de la hepatitis B crónica. Las asociaciones con interferón alfa y lamivudina no parecen dar lugar a tasas de respuestas superiores.

Antivíricos activos frente al virus de la hepatitis C

Interferón alfa: los interferones (alfa, beta, gama) son potentes citoquinas con actividad antiviral, inmunomoduladoras y antiproliferativa. Casi todos los virus animales son sensibles a las acciones antivirales de los interferones, aunque muchos de los que tienen ADN son relativamente insensibles. Existen notables diferencias de potencia en diferentes virus y sistemas de cuantificación. La actividad biológica del interferón, por lo general, se mide en términos de sus efectos antivirales en cultivos celulares y se expresa en unidades internacionales en relación con estándares de referencia.

Mecanismo de acción: los interferones después de unirse a receptores celulares específicos inician la síntesis de más de dos docenas de proteínas que contribuyen a la resistencia contra el virus. Los efectos antivirales son mediados por la inhibición de la penetración o decapsidación viral, la síntesis de ARNm, la traslocación de proteínas, ensamblado y liberación de virus o de todas estas funciones juntas. El bloqueo de la síntesis proteica es su principal efecto inhibitorio en muchos virus.

Efectos adversos: síndrome influenza like, agranulocitosis, neurotoxicidad. La aparición de anticuerpos neutralizantes luego de iniciado el tratamiento reduce su actividad.

Aplicaciones terapéuticas: se ha demostrado su utilidad en la infección por HCV. Actualmente el tratamiento es en combinación con Ribavirina; esta asociación se ha relacionado con tasas más altas de respuesta.

La Ribavirina es un análogo del nucleósido purínico. Inhibe la replicación de muy diversos virus, incluyendo virus influenza, VRS, adenovirus, VHC.

Efectos adversos: es teratogénica, oncogénica, gonadotóxica. La ribavirina en aerosol se ha utilizado en Estados Unidos para tratar la bronquiolitis y neumonía por VRS en niños hospitalizados, en donde mejora los índices de enfermedad, oxigenación y reduce la excreción de virus en lactantes hospitalizados.

Otros fármacos activos frente a virus respiratorios

Oseltamivir (Tamiflu®) y Zanamivir: antivirales selectivos frente al virus influenza A, está indicado en el tratamiento de la gripe en mayores de 18 años. Mecanismo de acción: inhibe las neuraminidasas de los virus influenza A y B. Oseltamivir se administra por vía enteral, mientras que la presentación de Zanamivir es por vía inhalatoria. Si el diagnóstico específico confirmado por laboratorio se establece dentro de las primeras 24 a 36 horas del inicio de los síntomas, se pueden indicar estos fármacos antivirales. Con este tratamiento se logra reducir la duración de los síntomas en un 50% (2 o 3 días), disminuir la intensidad de los mismos y la transmisión viral. En los pacientes con asma o EPOC se prefiere el uso del Oseltamivir, dado que el Zanamivir inhalatorio tiene riesgo potencial de producir broncoespasmo. La posología del oseltamivir es de 75mg por vía oral cada 12 horas durante 5 días.

Palivisumab: es un anticuerpo monoclonal utilizado en la prevención de la enfermedad por VRS en recién nacidos y niños de alto riesgo, se administra por vía intramuscular una vez

por mes, al inicio del otoño hasta el final de la primavera. Está indicado en prematuros (< de 35 semanas) y menores de 2 años con afecciones cardiopulmonares crónicas.

Bibliografía

- Hardman J, Limbird L, Molinoff P, Ruddon R, Goodman A. Goodman&Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9ªed. Méjico. Mc Graw-Hill Interamericana. 1996.
- Martín C, Blanco J, Tuset M, et al. Características de los Fármacos Antivíricos. Medicine 2002; 8ª ed: 3805-3814.
- Pérez J. Fármacos Antirretrovíricos. Medicine 2002; 8º ed: 3959-3969.
- Samuel C. Antiviral Actions of Interferons. CMR 14;2001: 778-809.

