

---

## SECCIÓN V:

### CAPÍTULO 35

## AGENTES ANTIVIRALES Y DROGAS PARA EL TRATAMIENTO DEL SIDA

Malgor - Valsecia

---

### INTRODUCCIÓN

Desde hace muchos años se investigan agentes quimioterápicos para el tratamiento de infecciones virales. Esto llevó al descubrimiento de algunas drogas antivirales potentes como por ejemplo el **aciclovir** (ACV), útil en infecciones producidas por el virus del herpes simplex y varicela-zóster; la **azidotimidina** (AZT) para el tratamiento del SIDA; la **ribavirina** que actúa contra el virus sincitial respiratorio y la **amantadina** contra el virus tipo A de la influenza. Se encuentran en investigación agentes contra citomegalovirus como por ejemplo el **ganciclovir**, contra el virus HIV y también inmunomoduladores como el Interferón alfa y gamma.

Otros agentes como la **idoxuridina** y **vidarabina** (adenosina arabinósido) han sido prácticamente sustituidos por estos agentes más nuevos y eficaces.

Se inicia así una etapa para la terapéutica farmacológica de "algunas" enfermedades virales. Algunos autores la llaman la "Era de la Quimioterapia Antiviral", debido a la existencia actual de fármacos sintéticos con un importante potencial antiviral. Llegar a esta etapa en Farmacología fue muy difícil debido a que los virus se reproducen dentro de las células y poseen pocas características propias como para ser inhibidos en forma selectiva.

### CLASIFICACION ANTIVIRALES

ACICLOVIR  
GANCICLOVIR  
AMANTADINA  
RIMANTADINA  
RIBAVIRINA

IDOXURIDINA  
TRIFLURIDINA  
VIDARABINA  
FOSCARNET

### ACICLOVIR Y DERIVADOS

#### Aciclovir (Zovirax)

Es el agente más activo contra el virus del herpes simplex y varicela-Zóster.

El aciclovir y derivados son análogos de guanósina, el **aciclovir** (acicloguanósina) y el **ganciclovir** se usan en terapéutica, el **desiclovir** está en etapas de ensayos clínicos.

**Mecanismo de acción:** El aciclovir (ACV) es una prodroga que debe fosforilarse a trifosfato de aciclovir en el organismo. Primero utiliza la enzima timidina-kinasa viral, que lo fosforila a monofosfato de ACV, luego las enzimas del huésped lo fosforilan a trifosfato de ACV y esta es la droga activa que se incorpora al DNA viral e inhibe la DNA polimerasa viral, deteniendo la replicación. El ACV posee 2000 veces más afinidad por la DNA polimerasa viral que la celular. Es por ello su selectividad contra células infectadas por virus herpético. En infecciones por virus de Ebstein Barr (EBV) el ACV se fosforila más lentamente ya que este virus no posee la timidina-kinasa específica, pero la droga puede inhibir en forma directa la DNA polimerasa del EBV.

El ACV es un análogo de guanósina (nucleósido de purina). Normalmente los fosfatos se unen a los nucleósidos para formar nucleótidos, estos análogos interrumpen la réplica del ácido nucleico con la fosforilación, la unión con la enzima como la DNA polimerasa y otros mecanismos.

El ganciclovir tiene mecanismo de acción semejante al aciclovir y existe resistencia cruzada entre estas drogas.

**Espectro antiviral:** El aciclovir (ACV) es activo contra el virus del herpes simplex tipo I y II, el virus de varicela-Zóster y el de Epstein-Barr, pero NO posee actividad contra citomegalovirus.

**Resistencia viral:** Se han comunicado algunos casos de resistencia del herpes virus al ACV sobre todo cuando se utiliza en tratamientos prolongados y en pacientes inmunocomprometidos.

**Farmacocinética:** Se administra por vía oral, tópica o intravenosa. El 50% de la concentración plasmática llega al LCR y el 15-20% a secreción salival y vaginal.

Gran parte de la droga se elimina sin metabolizar por secreción tubular y solo el 9% se elimina como 9-carboximetoxi-metil-guanina o como otros metabolitos.

En ancianos y en insuficientes renales se deben reducir las dosis. El ACV se elimina por hemodiálisis. Puede interactuar a nivel renal con otras drogas como por ejemplo el metotrexato disminuyendo su excreción y de este modo aumentan los niveles plasmáticos de esta droga con incremento de sus efectos adversos.

El desciclovir posee mejor biosponibilidad por vía oral que el aciclovir, una vez incorporado en el organismo la xantina oxidasa lo convierte en aciclovir.

#### **Efectos colaterales:**

Cuando se administra por vía oral los efectos adversos más frecuentes son náuseas, diarrea, vómitos y/o cefalea.

Cuando se administra localmente en lesiones genitales puede causar ardor, además no debe utilizarse el **polietilenglicol** como vehículo debido a que puede producir eritema y dificultar la penetración a través de la piel o mucosa.

Por vía intravenosa puede provocar irritación en el punto de la venoclisis y flebitis, disfunción

renal reversible y en raros casos encefalopatía.

Otros efectos adversos menos comunes son: erupciones, diaforesis, hematuria, hipertensión arterial. En 1% de los pacientes se observó letargia, alucinaciones, delirio, convulsiones o coma que generalmente aparecen con dosis muy altas por vía i.v. y en administración conjunta con interferón o metotrexato.

El ACV por vía i.v. directa puede producir disfunción renal con cristaluria. Este efecto puede evitarse con un goteo i.v. lento e hidratación adecuada. Este efecto adverso renal puede potenciarse con el de otras drogas como por ejemplo los aminoglucósidos. El ACV puede también causar disfunción hepática y de médula ósea sobre todo en pacientes con trastornos inmunitarios.

El ACV ha sido utilizado durante el embarazo, aparentemente no posee acciones teratogénicas ni embriotóxicas.

**Indicaciones terapéuticas:** El ACV se puede utilizar en forma local o tópica, oral o también goteo i.v. lento, en lesiones producidas por distintos tipos de herpes virus. Actualmente está indicada la vía oral en lugar de la vía tópica en infecciones herpéticas genitales primarias o recurrentes y en la queratitis herpética, debido a que disminuye el dolor, se acorta la duración de la diseminación, el lapso hasta el encostramiento y la curación.

-En herpes genital grave, en las encefalitis por herpes simplex, en infecciones neonatales por herpes simplex, puede administrarse por goteo i.v., debido a que disminuye la duración de las lesiones y las complicaciones.

-El ACV puede contrarrestar algunos síntomas del herpes-zoster, sobre todo el dolor y también evita la diseminación de este virus.

-En infecciones por virus de Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa grave) solo inhibe la diseminación bucofaringea del virus, pero no mejora la faringitis ni disminuye la fiebre, sobre todo si la infección es crónica y grave.

-El ACV potencia los efectos antiretrovirales de la AZT, por lo cual comenzó a utilizarse en forma conjunta para el tratamiento del SIDA.

-El ACV también está indicado en el síndrome de Sézary y en la micosis fungoide. Son linfomas cutáneos de linfocitos T que pueden ser causados por virus.

**Profilaxis:** El ACV puede utilizarse profilácticamente en pacientes inmunodeprimidos o en aquellos que serán sometidos a trasplantes de órganos (médula ósea por ejemplo) o junto con la quimioterapia para cáncer hematopoyético.

## GANCICLOVIR

Es un análogo de purina semejante al aciclovir.

**Mecanismo de acción:** Inhibe la síntesis del DNA viral, es fosforilado por la kinasa viral y celular a monofosfato de ganciclovir y luego a difosfato y trifosfato por enzimas celulares. El trifosfato de ganciclovir es la droga activa y es capaz de inhibir la DNA polimerasa viral, inhibe competitivamente la incorporación de trifosfato de deoxiguanosina al DNA y de este modo inhibe en forma selectiva la DNA polimerasa viral. Algunas cepas de herpes virus son resistentes al ganciclovir y al ACV porque tienen deficiencia de la timidinquinasa. La mutación de la DNA polimerasa también puede causar resistencia sobre todo en inmunocomprometidos.

**Espectro antiviral:** Actúa contra todos los virus herpéticos, tipo I y II, EBV, varicela-Zoster, incluso citomegalovirus, el cual es poco sensible al ACV. Tiene poca actividad contra virus DNA de la vaccinia y adenovirus y es inactivo contra virus RNA.

**Farmacocinética:** Se absorbe en forma irregular por vía oral, por lo tanto no se administra por esta vía. Se utiliza por infusión i.v. Su vida media es de 3-4 hs, se distribuye bien en SNC y otros tejidos. Gran parte de la droga se elimina sin cambios por orina: su vida media se prolonga por más de 30 hs. en insuficiencia renal severa.

**Efectos colaterales:** En el hombre, el efecto colateral más común es la depresión de la médula ósea, neutropenia en sangre periférica con menos de 1000 células/mm<sup>3</sup> en aproximadamente el 40% de los pacientes y trombocitopenia de 50.000 plaquetas por mm<sup>3</sup>, en aproximadamente el 20% de los pacientes.

La neutropenia generalmente ocurre a la segunda semana de tratamiento y es reversible. También puede inhibir la espermatogénesis. Puede también producir nefropatía obstructiva y atrofia y necrosis de la mucosa gastrointestinal. Sobre SNC: cefalea, cambios de comportamiento, convulsiones y coma (15% de los pacientes). Otros efectos: rash, anemia, náuseas, vómitos, flebitis en el sitio de la aplicación. Es mutagénico y teratogénico en animales de experimentación, por lo que debe considerarse una droga de alto riesgo fetal.

**Usos terapéuticos:** probablemente su lugar en la terapéutica sea para infecciones graves por citomegalovirus, sobre todo en trasplantes de órganos, la inmunosupresión requerida en trasplantes cardíacos muchas veces lleva en corto plazo a infecciones por citomegalovirus, siendo útil el ganciclovir antes que las manifestaciones de esta infección aparezcan. Se ha utilizado en infusiones i.v. en pacientes con SIDA y retinitis, esofagitis, colitis o neumonía por citomegalovirus y produjo mejoría y estabilización clínica en 85% de los casos. En neumonías por citomegalovirus, en trasplantados, se utiliza junto con inmunoglobulinas contra citomegalovirus donde se observando un efecto sinérgico.

La administración profiláctica de ganciclovir contra citomegalovirus después de trasplantes cardíacos es de muy útil, lo mismo que en pacientes seropositivos para citomegalovirus en los cuales reduce la incidencia de complicaciones por esta infección. (N.Engl.J.Med.1992; 326:1182-6)

El ganciclovir no debe administrarse conjuntamente con AZT en pacientes con SIDA

## RIBAVIRIN

Es un agente antiviral de amplio espectro. Químicamente es un análogo de guanosina o de su precursor la inosina y también del mismo modo que el aciclovir (ACV) es una prodroga que requiere ser fosforilada para activarse.

**Mecanismo de acción:** Aunque el ribavirín se parece más a guanosina estructuralmente, también se asemeja a la adenosina en ciertas conformaciones. Primero es fosforilado a ribavirina-5 monofosfato por la adenosina-kinasa. La ribavirina monofosfato inhibe la adenosina - monofosfato - deshidrogenasa, inhibiendo de este modo la síntesis de nucleósidos de gua-

nina. Cuando el ribavirín-monofosfato se fosforila a ribavirín-trifosfato adquiere la capacidad de inhibir la RNA polimerasa viral y también las enzimas virales GTP-dependientes que son necesarias para el acoplamiento del RNA mensajero viral. Parecería que el ribavirín tiene múltiples sitios de acción. Aún no se halló resistencia al ribavirín.

El ribavirín es un agente viroestático. Como vimos el mecanismo de acción es complejo y no se conoce bien, las evidencias sugieren que interfiere con la síntesis de nucleósidos de guanina y también con la RNA polimerasa viral. No posee acciones sobre el DNA o RNA de las células del huésped. Esta droga puede penetrar a los glóbulos rojos donde se concentra 60-70 veces más que en el plasma. Este lugar se comporta como reservorio de la droga y luego pasa al plasma.

**Espectro antiviral:** El ribavirín es de amplio espectro antiviral, es viroestático. *Inhibe virus DNA:* adenovirus, herpes virus, poxvirus y también *virus RNA:* virus respiratorios como el A y B de la influenza, sincytial, parainfluenza. También son sensibles los virus del sarampión, hepatitis A y B, virus arena y Bunya, HIV (SIDA), el Junín (productor de fiebre hemorrágica Argentina), virus Machupo (de la fiebre hemorrágica Boliviana). No es activo contra picornavirus. Su potencia varía con los distintos tipos celulares, probablemente por las diferencias en la capacidad de concentración de la droga. Para actuar contra linfocitos T infectados con HIV-1 se necesitan muy altas concentraciones.

**Farmacocinética:** Este agente se absorbe por vía gastrointestinal (45% de biodisponibilidad). También puede utilizarse por vía intravenosa y por vía inhalatoria, en aerosol con mascarilla de oxígeno, cada 12-18 hs durante 3-7 días (1,4 mg/kg/hora). En aerosol, pasa poco a la circulación, sin embargo a nivel respiratorio se consigue una concentración 100 veces mayor que por vía oral.

El ribavirín, como vimos, se acumula en los eritrocitos y estos actúan como reservorio de la droga, desde donde puede pasar al plasma. El eritrocito carece de la fosforilasa para activar la droga a trifosfato de ribavirín.

La vida media plasmática de ribavirín es de 10-12 hs., en el eritrocito la vida media es de 40 días. Se conoce poco de su metabolismo, se excreta por orina.

**Efectos colaterales** El ribavirín es poco tóxico en aerosol. Por vía oral o i.v. puede producir anemia transitoria, probablemente hemolítica, con disminución de hemoglobina, hematocrito, incremento de reticulocitos y de bilirrubina.

Dosis altas pueden afectar la serie eritroide medular. Ribavirín no se puede administrar en el embarazo, es un agente potencialmente embriotóxico y carcinógeno. Los tratamientos prolongados por vía oral se asocian con trastornos gastrointestinales. El ribavirín aerosolizado es bien tolerado, aunque puede producir irritación conjuntival, rash, dificultades respiratorias transitorias ocasionalmente.

**Usos terapéuticos:** El ribavirín es un agente viroestático de amplio espectro, está indicado en infecciones virales respiratorias producidas por el virus sincytial respiratorio, virus A y B de la influenza y parainfluenza, virus de sarampión, hepatitis A y B, adenovirus, herpesvirus, poxvirus. También se utiliza este agente en el tratamiento del SIDA, pero no en forma conjunta con AZT, debido a que se produce antagonismo. Se puede administrar en ciclos alternos, un ciclo de AZT y luego otro ciclo de ribavirín.

Virus Junín y Machupo: (de la fiebre hemorrágica Argentina y boliviana) en los animales infectados disminuye la viremia, incrementa la sobrevivencia, aunque pueden morir por encefalitis.

En la fiebre de Lassa producida por un virus Arena: el ribavirín oral disminuye la mortalidad.

En recién nacidos y en niños pequeños hospitalizados: se utiliza en aerosol, con mascarilla de oxígeno, sobre todo en infecciones severas del tracto respiratorio (neumonías, bronquiolitis). La mayoría de los niños con infección por virus sincytial **no** tiene infección del tracto respiratorio inferior. Por lo general presentan infección viral media, autolimitante y no requieren hospitalización o terapia antiviral.

En algunos estudios se vio que el ribavirín en aerosol, en adultos jóvenes, produce mejoría en infecciones virales por influenza A y B. En estos casos no es efectiva la vía oral.

## **VIDARABINA O ADENOSINA ARABINÓSIDO (ICA-A o ARA-A)**

Este agente ha caído un poco en desuso por el advenimiento de drogas más nuevas o eficaces como por ejemplo el ACV. Sin embargo fue uno de los primeros agentes antiherpéticos útiles en terapéutica. Es un análogo de adenosina.

**Mecanismo de acción:** inhibe la DNA polimerasa, inhibiendo la síntesis del DNA viral. La síntesis del DNA de mamíferos es también inhibida, pero en mucho menor grado. La vidarabina trifosfato es incorporada al DNA viral y celular.

**Espectro antiviral:** La vidarabina es activa contra herpes simplex tipo I y II, vaccinia virus, varicela-Zoster, variola virus, rhabdovirus y algunos virus RNA tumorales. Algunas cepas de herpes virus resistentes al ACV son sensibles. No es activa contra otros virus DNA como adenovirus o papovavirus o contra virus RNA.

**Farmacocinética:** Se administra en forma tópica, oftálmica o por vía general en goteo i.v. lento. Se metaboliza rápidamente a arabinósido de hipoxantina (ARA-Hx) que es menos activo y se elimina por riñón, en gran parte como ARA-Hx y en 1-3% como vidarabina.

**Efectos colaterales:** los más frecuentes son náuseas, vómitos y diarrea y disminución de peso. Otros menos frecuentes como rash, tromboflebitis, debilidad, hipokalemia y disminución de la secreción de hormona antidiurética. Sobre SNC puede producir alucinaciones, psicosis, ataxia, temblor, síndrome doloroso, mareos. Menos frecuente aún son: anemia megaloblástica, leucopenia, trombocitopenia. Los efectos colaterales aumentan si se administra conjuntamente con interferón y si existen trastornos hepáticos o renales previos, en estos casos se debe disminuir la dosis.

**Usos terapéuticos:** Es una droga antiherpética de segunda línea, se utiliza cuando se presenta resistencia al aciclovir. Es útil en encefalitis herpética, aunque el ACV es mejor. En neonatos la vidarabina reduce la mortalidad en infecciones por virus del herpes simplex complicada por diseminación visceral o encefalitis, el ACV en este caso no es su-

perior a la vidarabina. También puede ser un agente útil en infecciones mucocutáneas por herpes simplex en inmunocomprometidos, pero es menos efectiva que el ACV. Lo mismo para virus varicela-Zoster y herpes genitales. En estos casos la vidarabina es de segunda línea. En la queratitis herpética la vidarabina tópica es bien tolerada y es tan efectiva como la idoxuridina.

## **AMANTADINA (Virosol)**

Se llama así debido a que es una molécula inerte, parecida al diamante. La amantadina es un antiviral de espectro reducido, actúa solo contra virus tipo A (A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub>) de la influenza, productor de epidemias gripales. Para inhibir virus tipo B de la influenza, rubéola y otros virus se necesitan altas concentraciones.

**Mecanismo de acción:** La amantadina inhibe la cubierta viral, después que el virus penetra a la célula, inhibe también el comienzo de la transcripción, aunque el mecanismo de acción no se conoce con exactitud.

**Farmacocinética:** La amantadina se absorbe bien por vía oral. Tiene una vida media de 16 horas. Debido a que es una molécula inerte no se biotransforma en el organismo. Se elimina por filtración glomerular y secreción tubular en forma inalterada. La vida media se prolonga en ancianos y en insuficientes renales.

**Efectos colaterales:** Puede producir trastornos del SNC como insomnio, excitación, vértigo, alucinaciones, anorexia, confusión, náuseas. Debido a su capacidad de liberar dopamina, es utilizado en la farmacoterapéutica de la enfermedad de Parkinson sobre todo con fines diagnósticos. La amantadina es un agente agonista dopaminérgico.

**Usos terapéuticos:** esta droga ha caído un poco en desuso como agente antiviral, debido al advenimiento de drogas más eficaces como la ribavirina. Sin embargo la amantadina ha sido una droga muy utilizada con fines profilácticos y terapéuticos contra virus de la influenza tipo A, sobre todo en epidemias, debido a que alivia la fiebre y otros síntomas y evita la diseminación. Aunque es preferible la vacuna contra el virus de la influenza en estos casos. Debido a que la amantadina no interfiere con la respuesta inmune de la vacuna, los pacientes pueden ser vacunados al mismo

tiempo de los síntomas de resfriado y reciben este agente (amantadina) durante dos semanas.

## RIMANTADINA

Es un análogo de amantadina con el mismo espectro, indicaciones y mecanismo de acción. Todavía se encuentra en fases de investigación.

**Farmacocinética:** Se absorbe bien por vía oral, su vida media es de 28 hs, casi el doble de la amantadina. Tiene amplio volumen de distribución y se consiguen altas concentraciones a nivel respiratorio, si se compara con amantadina. Se excreta por orina en forma de metabolitos hidroxilados y solo un 15% se excreta sin cambios.

**Efectos colaterales:** son semejantes a los de la amantadina, aunque poseen mayor incidencia a nivel gastrointestinal que en SNC. Otra ventaja es la falta de dependencia de la eliminación renal de la droga.

## IDOXURIDINA y TRIFLURIDINA

Son análogos de timidina. La idoxuridina tiene un átomo de yodo, en lugar del metilo de la timidina, la trifluridina tiene reemplazados los 3 átomos de hidrógeno del metilo por átomos de fluor. Se fosforilan dentro de las células, a derivados trifosfatos y se incorporan al DNA viral y de mamíferos. De este modo el DNA es más susceptible a la degradación y se forman proteínas virales alteradas.

**Espectro:** es limitado a los virus DNA, principalmente herpes virus y poxvirus. La resistencia viral se desarrolla rápidamente.

**Farmacocinética:** Se utilizan por vía tópica en soluciones oftálmicas, la idoxuridina produce dolor, prurito, inflamación y fotofobia.

**Usos terapéuticos:** el uso principal y primario de estos agentes es en la queratitis herpética. Las infecciones herpéticas epiteliales en las que se observa la figura dendrítica responden bien, no así en las que está involucrado el estroma. Las infecciones por virus herpético tipo II o varicela Zoster no responden.

**Reacciones adversas:** Aplicados localmente, producen reacciones adversas locales: disconfort, edema palpebral, reacciones de hipersensibilidad, irritación, queratitis puntata, fotofobia, etc.

Idoxuridina (Idulea)

Trifluridina (Trifluorotimidina Poen)

**FOSCARNET:** Foscarnet sódico o fosfonofornato trisódico (Foscavir).

**Mecanismo de acción:** inhibe la DNA polimerasa viral y la transcriptasa reversa, la droga interacciona en el sitio de enlace del pirofosfato de estas enzimas, en lugares diferentes de acción del aciclovir sobre la DNA polimerasa viral o de la AZT sobre la transcriptasa reversa.

**Espectro:** El foscarnet es activo contra herpes virus, citomegalovirus, virus de la hepatitis B y HIV. No se ha detectado resistencia. Las cepas de herpes virus resistentes al ACV o al ganciclovir son sensibles al foscarnet.

**Farmacocinética:** se administra por vía i.v. en infusión continua, por su corta vida media. Este agente penetra bien al SNC y a diferencia de la AZT también penetra a los macrófagos e inhibe la replicación del HIV en estas células. Gran parte del foscarnet se elimina rápido de los tejidos blandos y se excreta por orina, otra parte queda retenida en la matriz ósea (pero no en médula ósea).

**Efectos colaterales:** El efecto colateral más común del foscarnet, es la producción de trastornos renales. El riesgo de insuficiencia renal aumenta con la severidad y duración de la infección con HIV. También puede producir náuseas, vómitos, fatiga y cefaleas. Es común o frecuente la anemia, pero no granulocitopenia. En casos poco frecuentes se halló irritabilidad, convulsiones e hipocalcemia.

**Usos terapéuticos:** Se consideró inicialmente como agente local antiherpético, pero es menos efectivo que el aciclovir y menos que la idoxuridina en la queratitis herpética. Se ha utilizado en el tratamiento de retinitis por citomegalovirus en pacientes con SIDA y las respuestas clínicas fueron semejantes al ganciclovir. En Europa se emplea como anti-HIV en pacientes con SIDA, sin embargo su nefrotoxicidad pone en duda su uso en esta patología en EEUU.

A diferencia del ganciclovir y AZT no produce granulocitopenia, pero es nefrotóxico. Se diferencia del AZT porque es activo contra HIV-1 en los macrófagos.

Se absorbe poco por vía gastrointestinal, se utiliza por vía i.v.. El 20% del foscarnet se deposita en hueso. Se elimina por excreción renal, su vida media es de 3-6 horas.

**Efectos adversos:** Nefrotoxicidad, con atrofia tubular, pérdida de agua por orina y aumento de la ingesta hídrica. Puede producir sensación de malestar, náuseas, vómitos, fatiga, cefaleas, anemia, temblor, convulsiones, irritabilidad, alucinaciones, flebitis, hipo o hipercalcemia, hipofosfatemia y aumento de transaminasas.

Debido a los efectos colaterales su uso se limita a infecciones por citomegalovirus y en infecciones herpéticas resistentes al aciclovir en pacientes con SIDA.

## INTERFERONES

Son moléculas polipeptídicas derivadas del huésped con actividad antiviral y otros efectos como antiproliferativo o antitumoral e inmunomodulador. Las células producen interferón en respuesta a virus, especialmente virus RNA doble hélice y otros inductores como exotoxinas bacterianas y microorganismos intracelulares. Existen 3 clases de interferones: **alfa, beta y gamma**. Alfa y beta se producen por muchas células en respuesta a infecciones virales, mientras que el interferón gamma es producido por linfocitos T y se libera por estímulos antigénicos específicos. Los interferones **alfa2a y alfa2b recombinantes** son producidos por E. coli y solo se diferencian en un aminoácido entre sí.

En terapéutica se utiliza el interferon alfa recombinante humano (IFN- $\alpha$ -rh).

Las acciones del interferón en infecciones virales son complejas, aparecen en el sitio de la infección en el momento que se detectan picos del virus y antes de la aparición de anticuerpos humorales. La aparición de interferón se relaciona con disminución de la actividad viral, sugiriendo un importante mecanismo defensivo. La administración de interferón puede prevenir pero no curar ciertas infecciones virales. En otros casos el interferón se relaciona con progresión de la enfermedad, se

piensa que el interferón endógeno puede ser responsable de los síntomas comunes a muchas infecciones virales como: fiebre, cefalea, malestar y mialgia; se explica en parte por su acción sobre la síntesis de prostaglandina en hipotálamo. Se puede prevenir o aliviar con antipiréticos.

**Mecanismo de acción:** Muchos virus DNA y RNA son sensibles, pero el mecanismo y el grado de actividad varía con el tipo de virus y de célula. El interferón produce sus efectos antivirales al unirse a receptores específicos de membrana e inhiben la penetración o fusión viral, la síntesis o metilación del RNA mensajero, traslación de proteínas virales o ensamblado y liberación. Para muchos virus el mayor efecto es inhibir la síntesis de proteínas virales. Los interferones parecen inducir la síntesis de una proteinkinasa que fosforila e inactiva una de las proteínas necesaria para comenzar la síntesis proteica viral. Los interferones no destruyen al virus sino que evitan su reproducción al interferir en la síntesis de ácidos nucleicos o proteínas virales. No son específicos de un virus determinado por lo que pueden utilizarse como viroestáticos, antes de la identificación del virus infectante.

### Interferon alfa Recombinante Humano (IFN- $\alpha$ -rh).

Los IFN- $\alpha$  son una familia de más de 20 especies diferentes, **IFN- $\alpha$ 2a y IFN- $\alpha$  2b**, se diferencian en un aminoácido, existe además un interferón linfoblastoide que no es estrictamente recombinante, pero como poseen pocas diferencias estos preparados se llaman en conjunto **IFN- $\alpha$ -rh**.

**Mecanismo de acción:** El IFN- $\alpha$ -rh se une a receptores de membrana. La densidad de receptores es el factor determinante para la respuesta, generalmente la densidad de receptores es baja, cuando es muy baja la célula es incapaz de responder al IFN- $\alpha$ -rh, por lo que una nueva dosis no agregaría beneficio terapéutico. En esto se fundamenta la dosificación no acumulativa de **IFN- $\alpha$ -rh**.

Cuando se une el **IFN- $\alpha$ -rh** al receptor se activa la tirosinkinasa 2 que fosforila 3 proteínas que luego se unen a una cuarta proteína formando un complejo tetramolecular, llamado factor transcripcional que migra al núcleo donde se une al ADN e induce la síntesis de proteínas algunas con efecto antiviral.

**Farmacocinética:** Los interferones se administran por vía intramuscular, intravenosa, subcutánea, intranasal y tópica. NO se absorben por vía oral. La vida media del interferón **alfa** por vía i.m. o s.c. es de 4-8 hs, por vía intranasal 30 minutos y por vía i.v. 2 hs. No penetra bien a LCR. El **IFN- $\alpha$ -rh** debe administrarse por vía parenteral, preferentemente i.m o s.c o en infusión corta. Es inactivado rápidamente en los fluidos corporales y en los tejidos. Se excreta poca cantidad por orina y se desconoce su metabolismo. Los interferones  $\beta$  y  $\gamma$  deben administrarse por v.i.v. para que alcancen niveles terapéuticos.

**Efectos colaterales:** luego de 24 hs de la administración de interferón aparecen algunos efectos colaterales semejantes a la influenza como fiebre, cefalea, malestar general, escalofríos y linfopenia que son reversibles al suspender el tratamiento. Esto sugiere que los síntomas semejantes al resfrío que aparecen en infecciones virales comunes son debidos a la liberación de interferón endógeno. Otros efectos colaterales son alteraciones gastrointestinales, pérdida de peso, dolor local, fatiga, alopecia, parestesias, confusión y depresión de médula ósea. Los efectos hematológicos son reversibles, además se puede desarrollar tolerancia a los mismos. La vía intranasal es bien tolerada, pero puede producir faringitis, disfonía, congestión nasal, rinorrea, costras, erosiones en tratamientos prolongados. No se hallaron efectos tóxicos con interferón alfa o  $\beta$  aplicados en ojo o vagina. Sobre SNC se vio que pueden producir somnolencia, confusión y convulsiones. Otros efectos pueden ser: aumento de transaminasas, toxicidad renal o cardíaca. El interferón es un inhibidor del citocromo P450 del sistema enzimático microsomal hepático, por lo que puede interferir con el metabolismo de otras drogas.

**Usos terapéuticos:** El interferón **alfa** está aprobado para ser utilizado en leucemias a células vellosas, sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA o en forma tópica o intranasal en verrugas genitales (papiloma virus). También en forma intranasal para la profilaxis de resfríos comunes (rinovirus) y para controlar la diseminación entre miembros de una familia, aunque no es efectivo en resfríos establecidos.

En infecciones por HIV se testearon dosis altas de interferones. También está en estudio el empleo de interferón en infecciones por citomegalovirus, herpes simples, varicela-Zoster, hepatitis B. No fueron observados efectos antivirales del interferón contra HIV, citomegalovirus o herpes simple en pacientes con SIDA. Parecería que los pacientes con SIDA producen inhibidores o inactivadores de interferón y se necesitan niveles terapéuticos muy altos para obtener algunos efectos farmacológicos.

Se vio que la administración parenteral evita la diseminación visceral de la varicela en niños inmunocomprometidos. En pacientes con cáncer y herpes Zoster también previene la diseminación visceral y disminuye la severidad de la neuralgia postherpética. La combinación de interferón tópico con aciclovir, es más efectiva para el tratamiento de la queratitis herpética.

En el sarcoma de Kaposi asociado al SIDA, el IFN- $\alpha$ -rh es de primera elección, en especial la forma cutánea. Tratamientos de 10 semanas pueden producir remisiones en 40% de los casos aproximadamente.

## **DROGAS PARA EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA)**

El SIDA es una afección nueva que se conoce desde 1981; se considera la epidemia viral más importante del siglo, es un modelo de enfermedad compleja y polifacética, en el cual se han imbricado mecanismos inmunológicos, neoplásicos e infecciosos de distinta etiología. La notoria gravedad de estos procesos, la potencial difusión a modo de epidemia masiva y las dificultades actuales para su control, son aspectos de preocupación médica y sanitaria.

Esta afección se caracteriza por presentar: adelgazamiento, diarrea persistente, fatiga, ganglios aumentados de tamaño, un tipo particular de neumonía (por *Pneumocystis carinii*) y lesiones de piel producidas por un tumor llamado sarcoma de Kaposi. Otra importante característica que se presentan estos enfermos es la facilidad para adquirir virosis, micosis, dermatitis seborreica, foliculitis y otros tumores de piel y ganglios, debido a que la infección con HIV-1 causa disfunción inmunológica crónica y progresiva.

El origen de esta enfermedad es confuso, se piensa que pudo originarse en África en un pasaje del animal al hombre.

El SIDA es producido por un virus, el HIV (virus de la inmunodeficiencia humana). Las estadísticas más conservadoras predicen que para el año 2000 habrá 15 a 20 millones de personas seropositivas para el HIV.

El virus es transmitido por contacto sexual, exposición a sangre infectada o productos sanguíneos y transmisión perinatal de la madre al niño. Aunque la incidencia de SIDA recibió gran atención pública entre la población homosexual, el 60% de los casos de infección HIV-1 en el mundo fueron adquiridos heterosexualmente.

El HIV es un retrovirus que inserta su material genético en la genoma de la célula del huésped, es un virus RNA, posee una enzima, la **retrotranscriptasa** que le permite el traslado retrógrado del RNA del virus al DNA celular. Cada vez que la célula se divide produce un par de cromosomas celulares y simultáneamente un par de código genético del virus, que se transmiten a las células hijas. Por esto un retrovirus puede quedar dentro de las células infectándolas indefinidamente.

El retrovirus HIV pertenece a la familia de los lentivirus (virus lentos). Existen dos subtipos de HIV, HIV-1 y HIV-2, son los agentes etiológicos de la inmunodeficiencia humana. El HIV-1 está presente en todos los continentes, el HIV-2 se halla principalmente en el Este de África. Este tipo de virus puede permanecer silencioso en los cromosomas de las células infectadas por largo tiempo, explicando el prolongado período de latencia entre el inicio de la infección y la aparición de la enfermedad. Por influencia de factores desconocidos, el virus se activa, comienza a reproducirse intensamente y destruye las células parasitadas, linfocitos T CD4+, comenzando así el déficit inmunitario.

El virus HIV tiene la forma de un saco más o menos esférico, de 150 nm, cuya pared posee dos proteínas importantes: gp41 y gp120, las cuales pueden producir anticuerpos en personas infectadas, estas proteínas se ubican entre los lípidos y forman la membrana del virus. En el interior se encuentra RNA con varias moléculas de la enzima retrotranscriptasa o transcriptasa inversa y otras proteínas.

La presencia del virus puede detectarse por los anticuerpos que produce. (Seropositividad)

## CLASIFICACION DE RETROVIRUS

### a-LENTIVIRUS

-Oveja (VISNA): encefalitis severa y neumonía  
-Caballo (LIAV): anemia infecciosa  
-Hombre (HIV): inmunodeficiencia humana. Subtipos HIV-1 y HIV-2.

### b-ONCOVIRUS

-HTLV-I: Leucemia de células T (hombre).  
-HTLV-II: Leucemia de células vellosas (hombre).

Los genomas de todos los retrovirus humanos son similares, (gag, pol, env), aunque HIV-1 y HIV-2 contienen 6 genes regulatorios adicionales.

El HIV tiene tres genes fundamentales:

1- **Gen Gag**: codifica las proteínas del nucleocápside (es el gen antiguo del grupo)

2- **Gen pol**: (polimerasa) este gen determina la síntesis de la retrotranscriptasa. En el extremo posee una proteasa que divide las proteínas producidas por el gen gag.

3- **Gen Env**: (envoltura) este gen determina la síntesis de las proteínas de la membrana: gp120 y gp41.

4- El genoma del HIV como todos los retrovirus presenta en cada uno de sus extremos una secuencia llamada **LONG TERMINAL REPEAT** o LTR que refleja la expresión de los genes del virus y la integración de los genes de la célula del huésped.

5- Presenta además 6 genes suplementarios, ausentes en los retrovirus HTLV del hombre (oncovirus) son los genes **Vif** (full infectividad), **Vpu**, **Vpr**, **Tat** y **Nef**, probablemente alguno de ellos sea responsable de la profunda patogenicidad del HIV-1. Esta complejidad genómica podría ser un futuro blanco para la farmacoterapéutica.

6- El virión del HIV es un icosaedro y contiene 72 espigas formadas por las 2 proteínas mayores de la envoltura: gp120 y gp41, y contiene una bicapa lipídica. El **core** o nucleocápside tiene 4 proteínas en el nucleocápside:

**p24, p17, p9 y p7**, cada una de las cuales es proteolíticamente clivada por una proteasa del HIV desde un precursor Gag de 533 kD. El polipéptido **p24 fosforilado** forma el principal componente del interior del nucleocápside, la proteína **p17** se asocia con la parte interna de la bicapa lipídica y probablemente estabiliza el interior y exterior de los componentes del virión. La proteína **p7** se enlaza directamente al RNA genómico a través de un anillo de zinc y luego con la **p9** forma el core del nucleoide. Este core retroviral contiene dos copias del RNA genómico del HIV que se asocia a varias enzimas virales preformadas incluyendo la retrotranscriptasa, integrasa y proteasa.

Las proteínas del HIV son de alto poder inmunológico y determinan la síntesis de anticuerpos que aparecen entre las 6 y 8 semanas del contagio. Estos anticuerpos pueden detectarse por varias técnicas, algunas de las cuales se describen resumidamente a continuación:

**1-ELISA:** Es una reacción antígeno anticuerpo que se pone en evidencia con anticuerpos antiglobulina humana marcados con una enzima que determina una reacción de color, a mayor cantidad de anticuerpos mayor intensidad de color. Como antígeno, se utilizan proteínas obtenidas por ingeniería genética: las proteínas de la envoltura gp41, parte de la gp120 y la proteína del core p24. Se considera positivo un suero que reacciona con las proteínas del core y de la envoltura. Este es un método sencillo, específico y sensible. Si el resultado es positivo debe ser confirmado por otro método, debido a que pueden presentarse "**falsos positivos**".

**2- WESTERN BLOT o INMUNOBLOTHING:** Este método es más costoso y largo, detecta anticuerpos dirigidos contra antígenos externos y del core del virus, consiste en la separación electroforética de los antígenos del virus y luego se llenan en una placa de nitrocelulosa que se corta en tiras y se incuban con los distintos sueros. Los anticuerpos del suero reaccionan con los antígenos y producen bandas que se ven por radioinmunoensayo o ELISA. **Criterios de positividad:** se considera positivo un suero cuando reacciona por lo menos un anticuerpo, contra antígenos externos (anti-gp120 o anti-gp41) y uno por lo menos contra los antígenos del core. Como cada paciente sintetiza cantidades variables de anticuerpos de los diferentes antígenos no se puede asignar "**pronóstico**".

**3-RADIOINMUNOPRECIPITACION: (RIPA).** Se utiliza HIV marcado con S35-Cisteína. El virus radiactivo se incuban con el suero problema, si tiene anticuerpos se formarán complejos antígeno-anticuerpo. La presencia de anticuerpos contra una proteína de la envoltura es suficiente para considerar positivo a un suero.

**4- PRUEBA DE NEUTRALIZACION:** Consiste en otra técnica para detectar si un resultado es positivo, este test emplea un inmunoensayo para antígenos del HIV con anticuerpos humanos incubando plasma con un reactivo que contiene anticuerpos, luego se hace el enzimo-inmunoensayo con la mezcla (suero/ reactivo/ neutralizador) se considera positiva la muestra si es positiva en el test de ELISA y es neutralizada en esta prueba de neutralización.

Como vimos, el virus del SIDA (HIV) infecta a los linfocitos humanos y otras células que poseen la molécula CD4, se llaman linfocitos T CD4+. Recordemos que los linfocitos se pueden clasificar en linfocitos B que son los responsables de las respuestas de inmunidad humoral (anticuerpos) y en linfocitos T, responsables de las respuestas de inmunidad celular.

Funcionalmente podemos hallar 4 grupos diferentes de linfocitos T:

A-CITOTOXICOS: (killer) acción lítica directa sobre células extrañas o neoplásicas.

B-INDUCTORES: inducen la maduración de otros linfocitos T.

C-AUXILIARES: (helper) condicionan la acción de otros linfocitos T y B.

D-SUPRESORES: frenan y anulan la respuesta de linfocitos T y B.

De acuerdo a las características **bioquímicas de la membrana celular** podemos diferenciar además dos clases de linfocitos T:

a- los que poseen la molécula CD4 en su superficie, también conocidos como linfocitos LT4 o CD4<sup>+</sup>. Estos son linfocitos T inductores y auxiliares.

b- Los que poseen la molécula CD8, son los llamados linfocitos LT8 o CD8<sup>+</sup>. Estos son linfocitos supresores y killer.

El virus del SIDA, HIV, a través de la proteína gp120 de la envoltura, toma como receptor de alta afinidad la molécula CD4 para infectar a los linfocitos T4. Luego de un tiempo se produciría la lisis de estos linfocitos. Estas células son sumamente importantes para la memoria inmunológica, segregan numerosos factores humorales, como la interleukina 2, la cual estimula a linfocitos T killer, también segrega interferón gamma que actuaría estimulando a los macrófagos. Los linfocitos T4 también son necesarios para la producción de anticuerpos, por parte de los linfocitos B, ya que estos últimos necesitan recibir el mensaje de los linfocitos T auxiliares.

En definitiva, los linfocitos T CD4<sup>+</sup> y los monocitos, son el mayor "blanco" para la infección por HIV. Los linfocitos TCD4<sup>+</sup> son aproximadamente el 70% de los linfocitos circulantes. Los pacientes enfermos de SIDA poseen muy pocos LT4 en sangre, ganglios y bazo.

Como vimos el HIV-1 infecta también monocitos, macrófagos, algunos linfocitos B y células de Langerhans de la piel pero con menos efectos citopáticos. Se piensa que existen receptores adicionales para el HIV (además del receptor CD4), debido a que el virus ataca otras células de la línea T, células dendríticas de la piel, de ganglios linfáticos, de bazo, células de la microglia del SNC, neuronas, células del timo y médula ósea. Además se vio que algunas cepas de HIV infectan preferentemente monocitos-macrófagos y otras prefieren linfocitos T CD4<sup>+</sup>. Los monocitos infectados servirían como reservorio de HIV y luego diseminarían el virus hacia el cerebro y otros órganos. Como vimos el HIV puede infectar otras células como por ejemplo: células gliales, células del epitelio intestinal, y progenitores de médula ósea. La infección de estas células podría ser una de las causas de la demencia progresiva, síndrome diarreico y anormalidades hematológicas que generalmente pueden ocurrir en pacientes sidosos.

Además del SIDA, otras causas u otras enfermedades podrían también disminuir el número de linfocitos T4 como ocurre en la tuberculosis, sarampión, hepatitis B y mononucleosis infecciosa. También puede ocurrir lo mismo cuando se realizan tratamientos farmacológicos con agentes antineoplásicos o con inmunosupresores.

Después de la unión del HIV al receptor CD4 por medio de la proteína gp120, el paso siguiente es la fusión del virus con la célula blanco, este proceso es mediado por la gp41 de la envoltura del HIV. Los anticuerpos contra gp41 pueden inhibir este proceso. La fusión está además involucrada en lo que se conoce como formación de **sincitios**, son células largas, multinucleadas que aparecen cuando las células con receptor CD4 entran en contacto con las proteínas de la envoltura del HIV. Este proceso también lleva a la muerte de las células con CD4, sin que aún estén infectadas. Los anticuerpos contra gp41 (env) o las moléculas CD4 recombinantes podrían inhibir pasos tempranos de la infección inhibiendo la formación de sincitios.

Después de la fusión el virus pierde la cápsula, entonces el contenido viral entra a la célula, al mismo tiempo son activadas otras proteínas como el complejo de ribonucleoproteínas y la transcriptasa inversa permitiendo exponer el RNA viral y prepararlo para la replicación.

La **DNA polimerasa viral o transcriptasa inversa** hace una primera copia del RNA viral en el DNA celular y luego una segunda copia que lleva la información viral en doble hélice.

Después este DNA viral duplicado es integrado al genoma del huésped por la enzima *integrasa viral*. La **transcriptasa inversa** es en la actualidad el principal *blanco* para la terapia antiretroviral.

En el tratamiento farmacológico contra el SIDA se utilizan fármacos llamados análogos de dideoxinucléosidos como la azidotimidina (AZT) o la dideoxiinosina (DDI), estos fármacos poseen importante actividad contra HIV en células CD4<sup>+</sup>. Estos análogos difieren de los dideoxinucléosidos normales, los cuales son los encargados de construir los bloques normales de DNA, debido a que el grupo OH del anillo azúcar es reemplazado por H u otro grupo impidiendo la formación de enlaces fosfodiéster.

La DNA polimerasa viral o transcriptasa inversa es mucho más sensible que la *DNA polimerasa alfa celular*, por eso decimos agentes HIV selectivos. Sin embargo la *DNA polimerasa gamma o beta mitocondrial* podría ser inhibida incluso con bajas concentraciones de análogos de dideoxinucléosidos, esto podría

traducirse en toxicidad clínica como anemia, agranulocitosis, leucopenia, etc. Este sería un efecto semejante al que ocurre con el anti-biótico cloramfenicol.

**MORFOGENESIS DEL VIRUS HIV-1:** Los productos de los genes *pol* y *gag* del HIV-1 forman el core del virus maduro, mientras que los productos del gen *env* forma las proteínas de la cápsula externa; estas proteínas son sintetizadas como un precursor **gp160**, luego por una proteasa es clivada a **gp120 y gp41**. La proteína gp160 se utiliza en experimentación para realizar la vacuna antisida.

En forma similar, las proteínas *gag* son derivadas de una proteína precursora de 53KD que es clivada por una proteasa específica formando las proteínas *gag*: **p24, p17, p9 y p7**.

Las enzimas del virus son: **transcriptasa reversa o inversa, integrasa, ribonucleasa y aspartylproteasa**.

**Efectos citopáticos:** El HIV-1 produce efectos citopáticos sobre los linfocitos TCD4+, esto es muy importante para el estado de profunda inmunodeficiencia, sin embargo el mecanismo o los mecanismos precisos de esta citopaticidad viral son controvertidos, reflejando una base multifactorial.

Un mecanismo claro de la destrucción o muerte inducida por el HIV-1, involucra la fusión celular y la formación de sincitios mediados por gp41 (*env*) después que gp120 interactúa con CD4. Esta fusión solo requiere la presencia de proteínas de la *env* del HIV sobre las células infectadas y puede así tomar células CD4+ no infectadas que inadvertidamente están en contacto con células igualmente infectadas y expresando las proteínas de la envoltura del HIV, subsecuentes fusiones de estas células lleva a la formación de sincitios de células multinucleadas que finalmente mueren.

#### **CICLO DE VIDA DEL HIV:**

-UNION e internalización -> transcripción reversa -> integración, transcripción viral -> empalme y transcripción del RNA viral -> morfogénesis y encapsulamiento viral.

**TRATAMIENTO DEL SIDA:** como vimos el SIDA es producido por un retrovirus que inva-

de y produce inmunosupresión profunda por destrucción de linfocitos CD4+ (LT4).

El enfoque terapéutico consiste en la utilización de :

1. Agentes antirretrovirales
2. Agentes inmunomoduladores
  - Interferon alfa
  - Interleukina 2
3. Inmunoterapia de las neoplasias y enfermedades oportunistas.

#### **FARMACOTERAPIA ANTIVIRAL:**

Se utilizan análogos de dideoxinucleósidos como:

- a. AZT o azidotimidina o Zidovudina (Tóxica a nivel de médula ósea)
- b. ddC o dideoxicitidina o zalcitabina (produce neuritis, dolor)
- c. ddA o dideoxiadenosina (tóxica a nivel renal)
- d. ddl o dideoxiinosina o didanosina (Videx).

**AZT o Azidotimidina o zidovudina:** es un análogo de timidina que inhibe la replicación del HIV (virus de la inmunodeficiencia humana). Este agente fue descubierto en 1964, por Howitz y col. como antineoplásico. En 1974 Ostertag y col. la utilizaron en infecciones murinas por retrovirus. En 1985, Mitsuya y col. describieron la capacidad in vitro de inhibir el virus de la inmunodeficiencia tipo 1 (HIV-1), agente causal del SIDA. Hasta la fecha es la droga más importante disponible para aliviar esta enfermedad.

El HIV posee una *DNA polimerasa llamada transcriptasa reversa o inversa*, la cual puede ser inhibida por la AZT.

**Química:** La AZT es un análogo de timidina(3'-azido-3'-desoxitimidina), en el cual se ha reemplazado el 3'hidroxilo de la porción de-soxirribosa por un grupo azido.

**Mecanismo de acción:** La AZT es una droga que debe ser fosforilada por la timidina kinasa celular a trifosfato de AZT, el cual es la forma activa. Cuando se incorpora AZT a una cadena de DNA impide la formación de uniones fosfato diéster, interrumpiéndose la síntesis

de DNA. La transcriptasa inversa viral es más susceptible de ser inhibida que la DNA polimerasa de mamíferos.

La fosforilación de AZT es el paso limitante de su activación. Este paso puede ser inhibido por la timidina o por la ribavirina, pudiendo inhibir así el efecto antiviral de AZT.

**Espectro antimicrobiano:** La zidovudina es activa contra el HIV-1 y otros retrovirus humanos. Tiene escasa actividad contra HIV-1 en macrófagos, los que pueden actuar como reservorio del virus. La AZT también puede inhibir E. Barr virus en concentraciones altas.

**Farmacocinética:** La AZT se administra por vía oral, su absorción es buena, 50-75% de biodisponibilidad oral. Las concentraciones en semen son de 5-20 veces la plasmática. Se une poco a proteínas plasmáticas. La vida media es corta, aproximadamente 1 hora. Su biodisponibilidad es del 63%. El clearance es de 1.3 l/kg/h. Si se administra por vía i.v., el 19% de una dosis se recupera sin cambios en orina.

**Metabolismo y excreción:** Se conjuga con ácido glucurónico. El 60% se recupera en orina como metabolitos glucuronoconjugados y el resto se elimina en forma inalterada.

### Interacciones

- *El paracetamol y la aspirina* prolongan la vida media de la AZT por interferir con la glucurono-conjugación, pudiendo llegar a niveles tóxicos sobre todo a nivel hematológico.

- *El probenecid* inhibe la glucuronil-transferasa y compite por la glucuronoconjugación y se prolonga la vida media de la AZT. Se puede administrar probenecid con AZT para prolongar la vida media de ésta y de este modo disminuir la frecuencia entre las dosis, en lugar de administrarla cada 4 horas se puede dar cada 6-8 hs., Aunque se debe tener en cuenta que se halló una alta incidencia de reacciones alérgicas al probenecid.

**Dosis:** La dosis es de 100 mg/cada 4 horas, 5 veces al día (se descansa a la noche).

**Eficacia de AZT:** Se hicieron numerosos estudios de eficacia de AZT versus placebo, en pacientes infectados con HIV con 100 o menos linfocitos TCD4+/ml y se demostró la eficacia de la AZT en 24 semanas con aumento de linfocitos TCD4+. También se observó una disminución de las infecciones

oportunistas por *Pneumocystis carinii*, *mycobacteria avium*, citomegalovirus, toxoplasmosis, no solo disminuyó el número de infecciones sino también la agresividad de las mismas. También se observó que en corto plazo se mejora la calidad de vida y se reducen las concentraciones sanguíneas de proteínas virales (antígeno p24). Los pacientes aumentan de peso y se restablecen algunas respuestas inmunológicas. La demencia y la neuropatía periférica responden con rapidez, y hasta un 50% de los pacientes tienen mejoría neurológica durante meses. También mejoran la trombocitopenia, la psoriasis y la neumonía linfocítica intersticial asociada al SIDA. Después de un año de tratamiento con AZT se estima que la mortalidad es del 10% en cambio en los no tratados la misma es de alrededor del 50%. La supervivencia mejora si se comienza el tratamiento inmediatamente después del diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis carinii*.

No se observó disminución significativa del sarcoma de Kaposi en los pacientes tratados con AZT.

### Efectos adversos de AZT:

Los principales efectos adversos de la AZT son granulocitopenia y anemia que se producen aproximadamente en un 45% de los pacientes, la enfermedad muy avanzada y la deficiencia de vitamina B12 son factores de riesgo.

-**Anemia:** Puede presentarse 2-4 semanas después de iniciado el tratamiento. La anemia se asocia con hipoplasia eritroide o aplasia y cambios megaloblásticos en la médula ósea. Disminución de la hemoglobina y macrocitos. Las células progenitoras de la serie eritroide y mieloides son inhibidas por bajas concentraciones de AZT. El efecto antiviral de AZT se antagoniza con timidina, en cambio el efecto sobre células de médula ósea se antagoniza parcialmente con uridina. Esta diferencia se debe a que el paso limitante para la activación de AZT es la primera fosforilación, que puede ser inhibida por timidina. Concentraciones más altas de AZT pueden inhibir la blastogénesis en cultivos de células mononucleares de sangre periférica.

-**Leucopenia:** es de mayor incidencia en pacientes con número bajo de linfocitos TCD4+. También puede ocurrir neutropenia.

Uno de cada nueve pacientes pueden presentar pancitopenia., por insuficiencia irreversible de la médula ósea. Es rara la trombocitopenia.

Otros efectos adversos incluyen cefalea intensa, náuseas, insomnio, mialgias, neurotoxicidad grave. Pueden aparecer convulsiones, encefalopatía, trastornos intelectuales, confusión. El diagnóstico diferencial entre los trastornos psiquiátricos inducidos por AZT y la demencia por HIV-1 se realiza por mejoría de los síntomas al suspender la droga.

Las mialgias son frecuentes en los pacientes que reciben AZT, se ha descrito un cuadro semejante a polimiositis, con debilidad muscular proximal, mialgias y poca tolerancia al ejercicio.

Con menor frecuencia puede aparecer rabdomiolisis aguda con altos niveles de creatinina kinasa sérica.

No demostró ser teratogénica en animales de experimentación, aunque faltan evidencias que indiquen seguridad fetal para su utilización durante el embarazo.

El tratamiento con azidotimidina es eficaz para disminuir la progresión del SIDA hacia un **estado sintomático**, también disminuye la incidencia de infecciones oportunistas.

Actualmente se considera como terapéutica la administración de AZT al paciente con serología positiva y con menos de 500 linfocitos TCD4+ por ml de sangre periférica.

Se administran dosis bajas de AZT: 100 mg cada 4 horas 5 veces al día (se descansa a la noche), anteriormente se utilizaban dosis de 250 mg cada 4 horas, pero se vio que es mayor la incidencia de efectos colaterales. Algunos centros prefieren realizar una terapéutica de ataque de 200 mg/4hs incluso de noche, luego de un mes disminuyen a la mitad. Si al comienzo del tratamiento el paciente no permite la vía oral pueden administrarse 1-2 mg/kg por infusión i.v. en 60 minutos cada 4 hs, hasta que se pueda utilizar la vía oral.

El tratamiento crónico con AZT produce resistencia viral que se traduce con un incremento del antígeno plasmático **p24**, lo cual significa una reactivación del virus, generalmente debi-

do a una **mutación** de la transcriptasa inversa.

Cuando se utiliza AZT, se mide el antígeno plasmático p24, si disminuye, quiere decir que hay una inhibición de la retrotranscriptasa.

**Profilaxis del SIDA en pacientes infectados:** No existen evidencias que AZT sea efectiva en prevenir la infección en personas que accidentalmente entraron en contacto (por ejemplo enfermeros o médicos que se pincharon con una aguja utilizada por un paciente con SIDA). Tampoco hay evidencias concluyentes o son contradictorias, que AZT prevenga o postergue el desarrollo hacia el estado sintomático de pacientes HIV positivos.

Existen algunas evidencias experimentales de que AZT protege al feto si se trata a la madre infectada.

#### **Otros inhibidores de transcriptasa inversa:**

**DIDANOSINA o ddl o dideoxiinosina (Videx):** Es la 2'3'dideoxi-inosina, se diferencia de AZT porque carece del grupo 3' ácido. Además tiene una molécula de hipoxantina en lugar de la timina.

La ddl se transforma en ddA (dideoxiadenosina) y luego se fosforila a trifosfato de ddA, el cual inhibe a la transcriptasa reversa. Este agente se administra por vía oral, se debe administrar con antiácidos para evitar su inactivación gástrica. El efecto colateral más frecuente es la neuropatía aunque en un 10% de los pacientes puede aparecer pancreatitis aguda que en algunos casos puede ser fatal. En algunos casos se ha presentado insuficiencia hepática y en infantes, despigmentación retiniana. En algunos pacientes puede producir cefalea, insomnio o incremento de los niveles séricos de ácido úrico. La pancreatitis puede ser una complicación fatal por lo que deben tenerse en cuenta las drogas que pueden potenciar este efecto como pentamida, sulfonamidas o el alcohol.

La isoniacida puede potenciar el riesgo de neuropatías.

Puede administrarse conjuntamente con AZT en pacientes con enfermedad avanzada o con escasa respuesta a AZT. Puede administrar-

se didanosina sola cuando el paciente no tolera AZT, o puede utilizarse en ciclos de ddl, luego AZT. Aún se necesitan ensayos más controlados para darle su lugar en la terapéutica del SIDA.

Dosis: Didanosina (Videx) 150 - 300 mg/12 hs. (Comprimidos de 50, 100 y 250 mg)

#### **ddC (dideoxicitidina) o zalcitabina:**

La zalcitabina es la 2'3'dideoxicitidina, su mecanismo de acción, sus efectos adversos y sus indicaciones son semejantes a didanosina.

Este agente disminuye la antigenemia de la p24 circulante y aumenta la cantidad de células CD4+ en forma similar a AZT. Se administra por vía oral, no hay evidencias de metabolismo.

Toxicidad: En la primer semana de tratamiento aparece moderada dermatitis, estomatitis aftosa y difuso rash eritematoso, pero lo más importante en la segunda o tercer semana es la severa neuropatía periférica, que obliga a suspender el tratamiento por el dolor. Es rara la toxicidad hematológica. Este agente es de indicación en pacientes que no toleran la AZT. Se evalúan en la actualidad regímenes combinados de AZT y ddC, con el objeto de incrementar la eficacia, disminuir la toxicidad y evitar el desarrollo de resistencia.

Algunos regímenes terapéuticos utilizan en forma alternada AZT durante un mes y luego ddC el otro mes, con esto se trata de conseguir una mejor eficacia terapéutica y menor incidencia de efectos colaterales: hematológicos por la AZT o nefrotóxicos por ddC.

**ddA. (dideoxiadenosina):** Este agente es convertido rápidamente en el organismo a ddl por la enzima adenosina deaminasa. Puede producir toxicidad renal. Se conoce poco de este agente.

#### **OTROS AGENTES UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL SIDA:**

Se estudian cada uno de los pasos del retrovirus (adhesión, penetración celular, desnudamiento, incorporación del ADN viral al ADN del huésped, síntesis de ARN viral, proteínas virales, etc) con el fin de hallar nuevos fármacos activos y más selectivos contra el HIV-1.

Numerosos agentes se evalúan continuamente, tanto antiretrovirales como para el tratamiento del complejo relacionado al SIDA, como por ejemplo:

**PRODUCTO RECOMBINANTE DEL RECEPTOR CD4:** Este agente se creó con el objeto de inhibir la unión del HIV al receptor CD4 de los linfocitos T4 (helpers o inductores). Este agente, el CD4 recombinante soluble, se enlaza a la gp120 del HIV, evitando que el virus se una al linfocito TCD4+. El CD4 recombinante, posee una corta vida media, para prolongar su vida media plasmática se lo enlaza a una proteína híbrida o a una inmunoglobulina (IgG o IgM) con actividad antiHIV contra células T o macrófagos infectados, ayudando a destruir células infectadas.

Tanto CD4r (recombinante) como CD4r + Inmunoglobulina, son moléculas **suicidas**. También se han unido CD4r con toxinas celulares como **ricina** o **endotoxina de pseudomonas**, estas proteínas híbridas se enlazan a las células que tienen HIV expresado y debido a la endotoxina la célula muere. Estos productos recombinantes deben administrarse junto con la terapia antirretroviral, por ejemplo con AZT.

**ACICLOVIR:** Es un agente antiherpético que puede administrarse con AZT produciendo sinergismo. Se vio que el virus del herpes puede activar el HIV por eso es importante esta combinación.

**RIBAVIRINA:** Como vimos, es un agente antiviral de amplio espectro, el HIV es sensible a este agente.

Si el paciente tiene serología positiva y es asintomático, se administra ribavirina, 400 mg por vía oral, 2 veces al día. Este agente se concentra en los glóbulos rojos, es importante este reservorio ya que la droga puede pasar de allí al plasma. La vida media de ribavirina es de 30 horas después de una dosis oral o iv, luego de una dosis inicial. Después de 4 semanas, la vida media es de 150 horas debido a la liberación de los glóbulos rojos.

La ribavirina puede producir anemia hemolítica, disminuye los niveles de hemoglobina, hematocrito, incrementa los reticulocitos, la bilirrubina y también puede deprimir la médula ósea. El tratamiento con ribavirina no es de primera línea hasta la fecha. In vitro se observó efecto antagónico de la ribavirina con la AZT.

**SURAMINA:** Es un antiparasitario utilizado contra la tripanosomiasis africana.

**Mecanismo de acción:** Inhibe la retrotranscriptasa viral.

**Farmacocinética:** Este agente tiene una vida media larga, de 40 días, no se absorbe por vía oral, la vía i.m. es dolorosa. Se administra por vía i.v., no cruza la barrera hemoencefálica y se excreta por orina.

**Efectos colaterales** Puede producir anafilaxia, fiebre, proteinuria, incremento de creatinemia, neutropenia, parestesia, insuficiencia suprarrenal, este último efecto estimuló el interés para utilizar este agente en el carcinoma adrenocortical metastásico y en la hiperfunción suprarrenal.

**Usos terapéuticos:** Por la elevada frecuencia y gravedad de los efectos colaterales, probablemente no se realicen más experiencias con suramina. Además en pacientes con SIDA suprimen la viremia pero no revierten el defecto inmunitario ni disminuyen la morbilidad.

**INTERFERON ALFA:** El IFN alfa modula varias respuestas inmunes: aumenta la actividad de linfocitos killer, macrófagos y disminuye las respuestas secretorias. Algunos estudios indican que el IFN\_ en pacientes pre-SIDA disminuye la activación del virus HIV, la antigenemia p24 y las infecciones oportunistas.

**ERITROPOYETINA RECOMBINANTE (Epo-r)**  
A los pacientes con SIDA con menos de 500 mU de Epo, se les aplica Epo recombinante de rutina. La eritropoyetina alfa recombinante se presenta como epoetina alfa (Epogen), se expende en solución salina con albúmina humana, en frascos ampolla de 2.000, 4.000 o 10.000 U de Epo, para administración s.c. o i.v.. La respuesta a este agente requiere reservas adecuadas de hierro, en casos de deficiencia del mismo se debe administrar hierro en forma oral o parenteral.

**Efectos adversos:** Puede producir hipertensión o crisis convulsivas.

**COMBINACIONES:** se estudian combinaciones de 2 o más agentes que inhiban la misma fase u otras del ciclo del HIV, buscando un efecto sinérgico o aditivo. Se ha observado sinergia antiHIV entre AZT o Foscarnet +

Interferón alfa; AZT + Aciclovir; Foscarnet + Ribavirin.

Se encontró antagonismo entre AZT y Ribavirina, debido a que la ribavirina inhibe la fosforilación de la AZT.

## INMUNOTERAPIA DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA. AGENTES INMUNOMODULADORES

Se estudian algunos agentes inmunomoduladores, como complemento de los fármacos antivirales, debido que al tratar la infección por HIV se necesitan revertir los efectos inmunitarios de este virus.

### Clasificación de agentes inmunomoduladores

- Interleukina 2
- Dietilditiocarbamato
- Isoprinosina
- Factores humorales tímicos: Timopentina
- Im Reg-1

La terapia inmunorestaurativa es una estrategia para disminuir la progresión de la enfermedad y prevenir las infecciones oportunistas, aunque la vacunación sería un mejor propósito, tanto profiláctico como terapéutico.

Con respecto a la terapia antiviral, vimos que la AZT es ampliamente utilizada y además con dosis más bajas y menos tóxicas, se la puede utilizar en pacientes HIV positivos no-sintomáticos. También se vio que infecciones con otros virus como E.Barr, citomegalovirus, herpes virus, HTLV-1, aceleran el desarrollo del SIDA, es por ello que el tratamiento con AZT se ha combinado con otros agentes antivirales como por ejemplo el aciclovir. A pesar de todo, se detecta un incremento de virus resistentes a AZT, parecería que la forma más acertada de erradicar el virus sería a través de la respuesta inmune.

**INMUNOGLOBULINAS** La terapia con inmunoglobulinas por vía i.v. es útil y poco tóxica para erradicar infecciones bacterianas del SIDA pediátrico.

En un estudio multicéntrico de adultos con SIDA, se combinó AZT más Ig i.v. (Inmunoterapia), los resultados preliminares inducen

una mejoría del SIDA y complejo relacionado al SIDA.

**INTERLEUKINA 2:** Los estudios preliminares con IL2 en el SIDA fueron negativos, a pesar que la infusión de IL2 por vía i.v. de dosis altas puede producir linfocitosis sin aumento de la viremia. Con respecto a la toxicidad, se observa el síndrome "Flu-like", retención de líquidos y aumento de infecciones bacterianas. Se están ensayando combinaciones de AZT + IL2, debido a que la IL2 aumenta la cantidad de células T CD4+, pero se necesitan más estudios.

**Im Reg-1:** Es un extracto de linfocitos dializados de dadores normales. El Im Reg-1 modula la producción de linfocinas. En estudios preliminares se vio que pacientes con complejo relacionado al SIDA y tratados con Im Reg-1 subcutáneamente tenían una tendencia a disminuir el progreso de la enfermedad. No se observó toxicidad. Se planea un ensayo multicéntrico confirmatorio.

**DIETILDITIOCARBAMATO (DTC):** Es una droga timomimética que se administra por vía oral. Es más activa y menos tóxica que su antecesor: el **Levamisole**. Estudios en 143 pacientes presidosos indican que DTC disminuye los síntomas y la conversión a SIDA e incrementa el número de linfocitos CD4+. En pacientes con SIDA y complejo relacionado al SIDA se observó que disminuye la linfoadenopatía y las infecciones oportunistas, se observaron muy pocos efectos adversos.

**ISOPRINOSINA:** Es otra droga timomimética que induce la diferenciación de células T, incrementa el número de células T CD4+ y la activación de células T natural Killer, además disminuye significativamente los síntomas. Se han completado varios estudios multicéntricos y en ellos se vio que la **isoprinosina** beneficia a los pacientes, previniendo las infecciones cuando la cantidad de linfocitos T CD4+ es mayor a 400 por mm<sup>3</sup>.

**TIMOPENTINA:** Es un pentapéptido semejante a timopoyetina, es una sustancia timomimética útil en pacientes con más de 400 linfocitos T CD4+ por mm<sup>3</sup>. Se planea combinarla con AZT, ya que ninguno de los pacientes seropositivos tratados progresaron hacia

un estado sintomático, además se observaron muy pocos efectos adversos.

La inmunoterapia del SIDA podría llamarse más correctamente "Inmuno-profilaxis postinfección".

El timo es destruido en el SIDA, en este caso las células T no pueden generarse nuevamente. No se sabe con certeza en que estadio del SIDA el timo pierde la capacidad de repoblar, es por ello que las sustancias timodependientes, las cuales aumentan la repoblación del timo deben administrarse antes de la destrucción del timo.

### **INHIBIDORES ALTAMENTE SELECTIVOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA DEL HIV-1:**

Se han desarrollado moléculas altamente selectivas en un doble sentido:

- ⇒ Son activas contra la enzima del HIV-1, pero no contra las de otros retrovirus.
- ⇒ Tienen alta toxicidad in vitro, especialmente los derivados de TIBO (Tetrahydro-Imidazo-Benzodiazepintio) con una potencia tóxica para el HIV de 10.000 a 100000 veces mayor que para las células del huésped.

### **INHIBIDORES DE LA ADHESIÓN VIRAL:**

La inhibición de la adhesión viral impide que el virus ingrese a la célula y se replique. El ácido aurintiocarboxílico, impide el reconocimiento del receptor CD4 por la proteína gp120 del HIV y por los anticuerpos OKT4. Los polímeros sulfatados impiden la unión de la gp120 al CD4. Algunos de los polisacáridos sulfatados (heparina por ejemplo) en dosis bajas, que no son anticoagulantes, impiden la adhesión del HIV al linfocito T. Si se administra CD4 recombinante, este reaccionará con la gp120 e impedirá así que el virus se adhiera a los linfocitos, impidiendo que el virus ingrese a la célula, aunque en la clínica los resultados no son muy alentadores, probablemente porque el virus puede ingresar a la célula por otros mecanismos aún desconocidos.

### **TRATAMIENTO DE NEUMONIA POR PNEUMOCYSTIS CARINII**

La neumonía por pneumocystis carinii es la complicación más fatal en pacientes inmuno-

comprometidos. Esta afección tiene una alta prevalencia en pacientes con SIDA. Los agentes que demostraron eficacia anti-pneumocystis carinii son: Dapsona, trimetoprima-dapsona, pirimetamina-sulfadoxina, clindamicina-primaquina. Estas drogas no están tan efectivas como la asociación sulfametoxazol-trimetoprima o como la pentamidina, o tienen mayores reacciones adversas.

**PENTAMIDINA:** La pentamidina en aerosol, se aplica de rutina a pacientes con serología HIV positiva y con menos de 200 células CD4+. Este agente se aplica una vez por mes, en aerosol, para evitar las infecciones por pneumocystis carinii. Esta medida es profiláctica, para evitar la neumonía grave por este protozoo. Se debe tener en cuenta que con este tratamiento puede haber un incremento de la incidencia de meningitis estreptocócica.

Recientemente (Noviembre de 1991) fue aprobado por la FDA un agente anti-P.carinii llamado 566C80, esta nueva droga permite al médico prescribirla a pacientes con neumonía por P.carinii e intolerantes o que no responden a sulfametoxazol-trimetoprima o pentamidina.

#### **VACUNA ANTI SIDA:**

**gp160 recombinante:** Se halla en fase I de evaluación clínica la vacuna contra el SIDA en pacientes seropositivos con infección temprana de SIDA (N.E.J. of M., June 13, Vol:324, N°24, 1991). Ninguno de los individuos que se eligieron recibieron terapia antiviral o inmunomoduladora durante el ensayo.

Se estudió la proteína de la envoltura gp160 recombinante en 30 voluntarios con infección a HIV. La vacuna se administró en 6 inyecciones a los 0, 30, 60, 120, 150 y 180 días o

en 3 inyecciones: 0, 30 y 120. Se observó que el 80% de los sujetos con 6 inyecciones responden bien (con más de 600 células CD4+ por mm<sup>3</sup>) si se comparan con solo el 40% de los sujetos con 3 inyecciones.

Después de 10 meses de seguimiento, no disminuyó la cantidad de células CD4+, en un 70% de los sujetos hubo una respuesta humoral y celular específica con anticuerpos contra gp160, pero en el resto hubo una disminución o no respondieron a la vacuna.

Con esta vacuna se intenta aumentar la inmunidad HIV-específica en personas infectadas, por activar la inmunización con gp160 recombinante en voluntarios con infección HIV temprana, también se trata de determinar la factibilidad de utilizar este método para modificar la respuesta inmune en sujetos con infección crónica.

El test de la vacuna consiste en una subunidad glicoproteica gp160 recombinante derivada del HIV-1. Se administra por vía i.m., la respuesta desarrollada después de la vacunación con gp160 consiste en una estabilización de linfocitos T CD4+ y un aumento de la respuesta proliferativa de estas células contra gp160.

**Efectos adversos:** No fue observada toxicidad sistémica, ni del sistema inmune, si se observó reacción local como induración y nódulo subcutáneo transitorio.

En base a estos resultados se necesitan más investigaciones para que la vacuna postinfección sería una alternativa para el tratamiento del SIDA. También la vacuna serviría para su utilización en forma profiláctica.

## **CLASIFICACION DE AGENTES ANTIVIRALES**

**ACICLOVIR  
GANCICLOVIR  
AMANTADINA  
RIMANTADINA**

**RIBAVIRINA  
IDOXURIDINA  
TRIFLURIDINA  
VIDARABINA  
FOSCARNET**

## **AGENTES ANTI-HIV**

I- Análogos de dideoxinucleósidos (Inhiben transcriptasa inversa viral)

- a. AZT o Azidotimidina o zidovudina
- b. ddA o dideoxiadenosina
- c. ddC o dideoxicitidina o zalcitabina
- d. ddI o dideoxiinosina o didanosina

II- Ribavirina (interfiere con retrotranscriptasa viral)

### INHIB. NO NUCLEOSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA

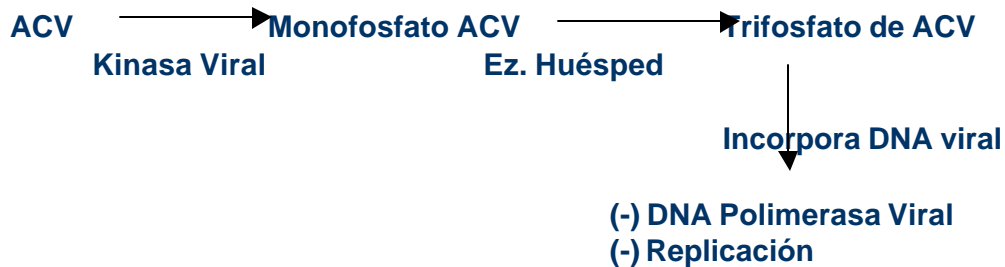
NEVIRAPINE(Viramune)  
FOSCARNET  
DELAVIRDINE

### INHIBIDORES DE LA PROTEASA

SAQUINAVIR(Fortovase)  
INDINAVIR (Critivan)

**Aciclovir (Zovirax)** → Herpes simple y Varicela-Zóster

Mecanismo de acción:



Espectro antiviral

Herpes simple tipo I – II  
Virus de Varicela-Zóster  
Epstein-Barr ( NO Citomegalovirus)

Farmacocinética – E. Colaterales

Absorción: Vía oral ( GI. - Cefalea)

Tópica (Ardor) (polietilenglicol)

Intravenosa (Flebitis- Disfunc. Renal irrev.)

**Eliminación: 90% sin metabolizar**

**Otros efectos adversos: Erupciones- Hematuria Hipertensión arterial - Disfunción hepática y de médula ósea . No teratogénica ni embriotóxica**

**Indicaciones terapéuticas:**

**VIA ORAL**

**Herpes genital 1ª o Recurrentes**

**Queratitis herpética ( disminuye el dolor- acorta la duración)**

**Herpes-Zoster**

**Ebstein-Barr**

**GOTEO IV:**

**Herpes Genital Grave,**

**Encefalitis por herpes simple**

**Infecciones neonatales por herpes simple**

**ACV potencia AZT**

**Linfomas cut. L.T: S. de Sézary y Micosis fungoide**

**Profilaxis: Imunodeprimidos o transplantes**

## **GANCICLOVIR**

**MECANISMO DE ACCIÓN: (-) síntesis del DNA viral**

**Espectro antiviral: Herpesvirus      Citomegalovirus**

**FARMACOCINÉTICA:**

**Absorción: I.V.↑ t<sub>1/2</sub> 3-4 hs ( 30 hs. I.R.)**

**EFFECTOS COLATERALES:**

**Hematológico: Depresión de médula ósea: (20%)**

**- neutropenia      - trombocitopenia**

**Nefropatía obstructiva Atrofia-necrosis mucosa gastrointestinal.**

**SNC: cefalea, convulsiones y coma (15% ).**

**MUTAGÉNICO Y TERATOGÉNICO**

**USOS TERAPÉUTICOS:**

**Citomegalovirus (Inf. Graves):**

**-SIDA y: retinitis, esofagitis, colitis o neumonía.**

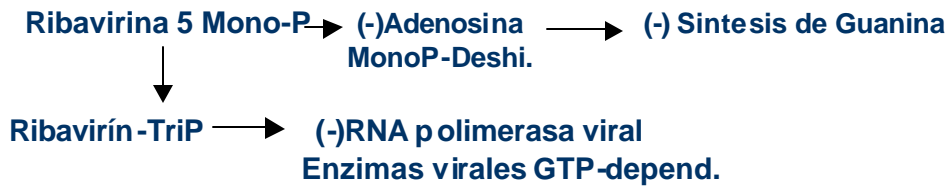
**Transplantado**

**No administrar con AZT en SIDA**

## **RIBAVIRIN : (Amplio espectro) Virostático** Análogo guanosina

### **MECANISMO DE ACCION**

Rivabirin ↓



**RESERVORIO:** glóbulos rojos (60-70 veces más)

### **ESPECTRO ANTIVIRAL**

*Virus DNA:* Adenovirus- Herpes virus- Poxvirus

*Virus RNA:* Respiratorios : A- B Influenza- Sincytial- Parainfluenza

Virus del sarampión

Hepatitis A y B

Virus arena y Bunya

HIV (SIDA),

V. Junín - Mapucho

### **FARMACOCINÉTICA:**

Absorción: V O: (45% biodisp)

IV – Aerosol ( 100 veces > concentración)

### **EFECTOS COLATERALES:**

Sangre : Anemia transitoria: (VO – IV)

↑ Reticulocitos - bilirrubina.

Aerosol: dificultades respiratorias transitorias

Embriotóxico y carcinógeno.

### **Usos terapéuticos:**

Virus sincytial R

A - B influenza y parainfluenza, sarampión, hepatitis A y B, adenovirus, herpesvirus, poxvirus.

SIDA: no con AZT (ciclos alternos)

R.N.- niño: (aerosol) (neumonías, bronquiolitis).

## **VIDARABINA O ADENOSINA ARABINÓSIDO (ICA-A o ARA-A)**

Análogo de adenosina.

Mecanismo de acción: inhibe la DNA polimerasa,(Viral-humana)

### **ESPECTRO ANTIVIRAL:**

**Herpes simple tipo I y II - Varicela-Zoster**

**Vaccinia virus**

**Variola virus, rabdovirus**

**(No virus DNA )**

**FARMACOCINÉTICA:**

**Tópica- oftálmica - goteo i.v. lento.**

**Metaboliza arabinósido de hipoxantina (ARA-Hx)**

**Elimina: riñón**

**EFFECTOS COLATERALES:**

**Náuseas- vómitos - diarrea**

**Disminución peso.**

**SNC: alucinaciones, psicosis, ataxia, temblor, mareos.**

**Anemia megaloblástica, leucopenia, trombocitopenia**

**USOS TERAPÉUTICOS:**

**Herpes: 2ª línea**

**Neonatos: encefalitis por herpes.**

**AMANTADINA (Virosol)**

**Espectro reducido: V. tipo A (A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub>) de la influenza, ( gripes)**

**Mecanismo de acción: inhibe la cubierta viral**

**Farmacocinética: vía oral - T/M:16 horas- no se biotransforma**

**Efectos colaterales: SNC: (excitación)- anorexia, náuseas.**

**Usos terapéuticos:**

**Profilaxis influenza tipo A(epidemias) (Mejor vacuna)**

**Parkinson ( agonista DA)**

**RIMANTADINA (análogo amantadina)**

**Espectro, indicaciones y mecanismo de acción, efectos colaterales :similar**

**Farmacocinética: V.O. buena, T/M: 28 hs**

**IDOXURIDINA (Idulea) y TRIFLURIDINA(Trifluorotimidina Poen)**

**Análogos de timidina.**

**Prodrogas: fosforilan → incorpora DNA viral y mamíferos.**

**Espectro: virus DNA( herpes poxvirus)**

**Farmacocinética:**

**Tópica:sol. oftálmicas (dolor, prurito, inflamación y fotofobia.**

**Usos terapéuticos: queratitis herpética.**

**FOSCARNET: o Foscarnet sódico o fosfonoformato trisódico (Foscavir).**

**Mecanismo de acción: inhibe DNA polimerasa viral  
transcriptasa reversa**

**PENETRA A LOS MACROFAGOS (-) REP. VIRAL ( Dif. AZT)**

**Espectro :**

**HIV Herpes virus Citomegalovirus Virus hepatitis B . No resistencia**

**Farmacocinética:**

vía i.v.(infusión continua) t 1/2 corta

**SNC ++**

**Efectos colaterales:**

**Trastornos renales: nefrotóxica**

**Náuseas, vómitos, fatiga y cefaleas.**

**Anemia**

**Usos terapéuticos:**

**HIV ( Tipo I) Herpes**

**INTERFERONES**

**Huésped: antiviral- antiproliferativo o antitumoral e inmunomodulador.**

**Tipos: alfa, beta y gamma.**

**En terapéutica: interferon alfa recombinante humano (IFN- $\alpha$ -rh).Via IM**

**Usos terapéuticos:**

**Leucemias a células vellosas**

**sarcoma de Kaposi ( SIDA)**

**INH. NO NUCLEOSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA**

(Inhibidores no competitivos)

**Nevirapine (Viramune)**

**Potente actividad antiviral in vivo → HIV 1**

**USOS: EN COMBINACIÓN CON**

**Análogos de nucleósidos**

**Inhibidores de la Proteasa**

**↓Carga viral ( ↓24)  
Replicación viral**

**PERFIL DE USO SEGURO**

**DELAVIRDINE**

**FOSCARNET**

**INHIBIDORES DE PROTEASA**

**NELFINAVIR (Viracept)**

**SAQUINAVIR (Fortovase)**

**INDINAVIR (Critivan)**

**↓Carga viral  
↓Carga viral ↑CD4**

**COMBINACION CON:**

**ANALOGOS DE NUCLEOSIDOS  
INH. RETROTRANSCRIPTASA NO NUCLEOSIDOS**

**AZT o Azidotimidina o zidovudina:**(análogo de timidina)

**MEC. ACCION:**

Inhibe la replicación del HIV → *Transcriptasa reversa o inversa*,  
(DNA polimerasa)

**Espectro antimicrobiano:**

HIV-1 ( NO EN MACROFAGOS)

E.Barr

**Farmacocinética:**

Absorción: oral - 50-75%

T/M corta: 1h.- Metabolismo y excreción: conjuga glucurónico  
100 mg/cada 4 horas, 5 veces al día (se descansa a la noche).

**Eficacia de AZT :**

Aumento L- TCD4+

↓ infecciones oportunistas (Pneumocystis, CMV, TX)

Mejora la calidad de vida y sobrevida

Reduce concentraciones sanguíneas de proteínas virales (antígeno p24).

Demencia y la neuropatía periférica mejoran

Trombocitopenia, psoriasis y la neumonía linfocítica intersticial

**Efectos adversos de AZT:**

-Anemia: hipoplasia eritroide o aplasia (45%)/↓ hemoglobina

-Leucopenia: -neutropenia.

-SNC

No terato génica en animales

**Otros inhibidores de transcriptasa inversa:**

**ddI DIDANOSINA o dideoxiinosina (Videx) → ddA**

VO: tabletas masticables (++)Na + antiácidos p/ evitar su inactivación

EA: Neuropatía (↑ isoniazida)

Pancreatitis (↑ Alcohol- Sulfas)

+AZT: - Enf. Avanzada – respuesta escasa al AZT

**ddC (dideoxicitidina) o zalcitabina:**

**ddA. (dideoxiadenosina):**

**OTROS AGENTES: ACICLOVIR RIBAVIRINA SURAMINA INTERFERON  
ALFA EPO- recombinante**

## INMUNOTERAPIA

**Complemento de los antivirales Utilidad: Disminuye la progresión e enfermedad  
Prevenir infec. Oportunistas**

**\* I.G.: IV- útil – poco tóxica- Inf. SIDA pediátrico**

**\* INTERLEUKINA 2**

**\* IM REG- 1: Extracto de linfocitos dializados**

**• DIETIL-DI-TIOCARBAMATO: timomimética**

**• ISOPRENOSINA**

**• TIMOPENTINA**

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Graham N; Zegger S.; Park L.; Vermund S.; Detels R. Rinaldo C.; Phair J. The effects on survival of early treatment of human immunodeficiency virus infection. (N Engl J Med 1992;326:1037-42).
2. Moore R.; Hidalgo J.; Sugland B.; Chaisson R. Zidovudine and the natural history of acquired immunodeficiency syndrome. (N Engl J Med 1991 324:1421-6).
3. Burkes R.; Abo W.; Levine A.; Linker-Israeli M.; Parker J.; Gill P; Krailo M.; Horwitz D. Characterization of Immunologic Function in Homosexual Men with Persistent, Generalized Immune Deficiency Syndrome. (Cancer 59:731-738, 1987)
4. Sjövall J.; Karlsson A.; et al Pharmacokinetics and absorption of Foscarnet after intravenous and oral administration to patients with human immunodeficiency virus. (CLIN PHARMACOL THER 1988; 44:65-73)
5. Cortes E.; Detels R.; Aboulafia D.; et al. HIV-1, HIV-2 and HTLV-I infection in high-risk groups in Brazil. (N Engl J Med 1989, 320:953-8).
6. Fischl M.; Galpin J.; Levine J.; et al Recombinant human erythropoietin for patients with AIDS treated with zidovudine. (N Engl J Med 1990; 322:1488-93).
7. Merigan T.; Rendlund D.; Keay S. et al . A controlled trial of ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation. (N Engl J Med 1992, 326:1182-6)
8. Hughes Walter. A new drug (566C80) for treatment of Pneumocystis carinii pneumonia. (Annals of Internal Medicine, 1992; 116:953-954).
9. Surbone A.; Yarchoan R.; et al. Treatment of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS related complex with a regimen of 3'-Azido- 2',3'-Dideoxithymidine (Azidothymidine or Zidovudine) and Acyclovir. (Annals of Internal Medicine, 1988; 108: 534-540).
10. Vaishnav Y. and Wong-Staal F. The biochemistry of AIDS. Annu. Rev. Biochem. 60:577-630, 1991.
11. Hughes Walter. Prevention and treatment of Pneumocystis carinii pneumonia. Ann. Rev. Med. 1991, 42:287-95.
12. De Clercq E. New selective antiviral agents active against the AIDS virus. TIPS, vol.8, 339-344, 1987.
13. Yarchoan R.; Mitsuya H.; Broder S.. Clinical and basic advances in antiretroviral therapy of Human immunodeficiency virus infection. The American J. of Med. (Vol;87, 191-200), 1989.
14. Redfield R. Bix D. et al. A phase I evaluation of the safety and immunogenicity of vaccination with recombinant gp160 in patients with early human immunodeficiency virus infection. (N Engl J Med 1991, 324:1677-84).
15. De Clercq E. Target and strategies for the antiviral chemotherapy of AIDS. TIPS, Vol:11. 198-204, 1990.
16. Richman D. Antiviral therapy of HIV infection. (Ann. Rev. Med. 1991, 42 :69-90)
17. Carballal G.; Oubiña J. Virología Médica. Capítulo 5 y 26. El Ateneo. 1991.
18. Whitley R.; Arvin A.; et al. A controlled trial comparing vidarabina with acyclovir in neonatal herpes simplex virus infection. (N Engl J Med 1991, 324:444-9)

19. Goodman and Gilman . Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Capítulo de Agentes antivirales . 8a. edición. 1991.

20. Reiries E.; Gross P.: Antivirales. Clínica de NA. Actualización en antibióticos II. 1990.

21. Rinaldo C. Immune suppression by herpesviruses. (Ann. Rev. Med. 1990. 41:331-38).