

*Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.*

# Progresos en el desarrollo y uso de medicamentos antivirales e interferones

---

Informe de un  
Grupo Científico de la OMS

Serie de Informes Técnicos  
754

---



Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1987

Traducido por la Organización Panamericana de la Salud

ISBN 92 4 320754 7

© Organización Mundial de la Salud 1987

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Los interesados en reproducir o traducir íntegramente o en parte alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización a la Oficina de Publicaciones, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, de parte de la Secretaría de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales en ciertos productos no implica que la Organización Mundial de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículos o productos de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

ISSN 0509-2507

PRINTED IN SPAIN

87/7487 - Gráficas Reunidas - 1700

# INDICE

	Página
1. Introducción .....	5
2. Desarrollo de medicamentos antivirales e interferones .....	6
2.1 Medicamentos antivirales .....	6
2.2 Interferones .....	10
3. Infecciones virales .....	13
3.1 Infecciones agudas .....	13
3.2 Infecciones crónicas .....	20
4. Infecciones para las que se necesitan medicamentos antivirales .....	24
5. Recomendaciones .....	25
Bibliografía .....	26

**GRUPO CIENTIFICO DE LA OMS SOBRE PROGRESOS EN EL  
DESARROLLO Y USO DE MEDICAMENTOS ANTIVIRALES E  
INTERFERONES**

*Ginebra, 10-13 de marzo de 1987*

*Miembros*

- Profesor G. Blaudin de Thé, Jefe, Laboratorio de Epidemiología e Inmunología de Tumores, Facultad de Medicina «Alexis Carrel», Lyon, Francia
- \*Dr. S. Broder, Programa de Oncología Clínica, Instituto Nacional del Cáncer, Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, MD, Estados Unidos de América
- Dr. K. Cantell, Instituto Nacional de Salud Pública, Helsinki, Finlandia
- Profesor E. De Clercq, Instituto Rega de Investigación Médica, Universidad de Lovaina, Lovaina, Bélgica (*Presidente*)
- Profesor H.J. Eggers, Profesor de Virología, Universidad de Colonia, Colonia, República Federal de Alemania (*Relator*)
- Dr. G.J. Galasso, Director Asociado, Asuntos Extramurales, Departamento de Salud y Servicios Humanos, Servicio de Salud Pública, Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, MD, Estados Unidos de América (*Relator*)
- Dr. A. Holy, Jefe de Departamento, Instituto de Química Orgánica y Bioquímica, Academia Checoslovaca de Ciencias, Praga, Checoslovaquia
- Profesor Y. Minamishima, Profesor de Microbiología, Colegio Médico de Miyazaki, Kiyotake, Miyazaki, Japón
- Dr. J.B. McCormick, Jefe, Dirección de Patógenos Especiales, División de Enfermedades Virales, Centros de Lucha contra las Enfermedades, Atlanta, GA, Estados Unidos de América
- Profesor B. Öberg, Director Principal, Quimioterapia Antiviral, Astra Alab, Södertälje, Suecia (*Relator*)
- Profesor W.H. Prusoff, Profesor de Farmacología, Sterling Hall of Medicine, Universidad de Yale, New Haven, CT, Estados Unidos de América
- Profesor H. Thomas, Profesor de Medicina, Departamento Académico de Medicina, Escuela Médica del Royal Free Hospital, Hampstead, Londres, Inglaterra
- Dr. D.A.J. Tyrrell, Director, Dependencia de Resfriados Comunes MRC, Hospital Harvard, Salisbury, Wiltshire, Inglaterra

*Secretaría*

- Dr. G. Torrigiani, Jefe, Servicios de Apoyo de Microbiología e Inmunología, OMS, Ginebra, Suiza
- Dr. Y. Ghendon, Virólogo Principal, Servicios de Apoyo de Microbiología e Inmunología, OMS, Ginebra, Suiza (*Secretario*)
- Dr. M. Indulen, Jefe, Departamento de Virología General, Instituto de Microbiología Kirschenstein, Riga, Kleisty, URSS (*Asesor temporero*)
- Profesor E. Kurstak, Profesor de Microbiología e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Montreal, Montreal, Provincia de Quebec, Canadá (*Asesor temporero*)
- \*Dr. P. López Saura, Director, Centro de Investigación Biológica, La Habana, Cuba (*Asesor temporero*)
- Dr. A.S. Monto, Médico, Tuberculosis e Infecciones de las Vías Respiratorias, OMS, Ginebra, Suiza

\* No pudo asistir a la reunión.

# **PROGRESOS EN EL DESARROLLO Y USO DE MEDICAMENTOS ANTIVIRALES E INTERFERONES**

## **Informe de un Grupo Científico de la OMS**

Un Grupo Científico de la OMS se reunió en Ginebra del 10 al 13 de marzo de 1987. En nombre del Director General, abrió la reunión el Dr. G. Torrigiani, Jefe de Servicios de Apoyo de Microbiología e Inmunología.

El Dr. Torrigiani explicó que se había convocado la reunión del Grupo Científico debido a que en los últimos años se había publicado mucha información nueva acerca de los agentes antivirales y a que, desgraciadamente, habían surgido nuevos problemas con algunos medicamentos, como efectos secundarios indeseados, influencia en el sistema inmunológico y la aparición de mutantes de virus resistentes a los medicamentos.

Se esperaba que el Grupo examinara los resultados de estudios recientes de medicamentos antivirales e interferones, identificara los tipos de infecciones de virus que requerían tratamiento con medicamentos antivirales y analizara la utilización más apropiada de agentes antivirales con objeto de formular recomendaciones a la Organización Mundial de la Salud acerca del desarrollo y aplicación de esos productos, en particular recomendaciones sobre el camino a seguir en relación con la investigación futura, la vigilancia de las especies de virus resistentes a los medicamentos y los sistema de ensayo de medicamentos.

### **1. INTRODUCCION**

El desarrollo de agentes antivirales para el tratamiento de infecciones víricas ha progresado con lentitud. Esto se debe en gran parte a la creencia inicial que tenían muchos virólogos de que los agentes que podían inhibir la replicación viral también serían tóxicos para las células normales. Además, se partía del supuesto no confirmado de que cuando aparecen los síntomas clínicos la multiplicación de los virus ya va en descenso y ya está hecho el daño ocasionado por éstos. Se ha evaluado la actividad antiviral de numerosos compuestos tanto en cultivos celulares como animales y la metisazona fue

uno de los primeros de que se informó que tiene actividad en sujetos humanos contra la viruela. La viruela fue erradicada por fin utilizando una vacuna eficaz, pero lamentablemente no se dispone de vacunas para todas las infecciones virales de importancia clínica y es necesario desarrollar medicamentos antivirales, ya sean de origen sintético o natural.

El descubrimiento del interferón en 1957 alentó las esperanzas de que era posible inhibir de manera específica la multiplicación de los virus. Esto quedó confirmado al descubrirse en 1962 que la síntesis del ARN de los picornavirus puede inhibirse selectivamente con derivados del bencimidazol, lo que constituyó la primera demostración de los efectos de un compuesto de baja masa molecular relativa en una enzima codificada por el virus, la replicasa del ARN.

La idoxuridina fue el primer medicamento aprobado por una autoridad nacional (en 1962) pero, debido a la toxicidad sistémica, su empleo se restringió al tratamiento local de la infección ocular por herpesvirus, la queratitis herpética, constituye una causa importante de ceguera. Poco después se encontró que la amantadina administrada por vía oral era eficaz para la profilaxis de las infecciones de las vías respiratorias debidas al virus de la gripe A. A mediados del decenio de 1970 se dio un fuerte impulso al desarrollo de medicamentos antivirales, cuando se demostró que la vidarabina era clínicamente efectiva de manera sistemática contra una enfermedad muy grave, la encefalitis por herpesvirus. Las enfermedades que tienen las mayores posibilidades de beneficiarse de la terapia antiviral son aquellas cuya patogenia depende de la replicación viral continua y que se prestan a un diagnóstico viral rápido.

Entre los temas examinados por el Grupo Científico figuraron los diversos métodos aplicados para el desarrollo y síntesis de agentes antivirales, su manera de actuar y farmacología, su inocuidad y eficacia, las enfermedades virales para las que se requieren agentes antivirales, y las mejores estrategias para el tratamiento.

## **2. DESARROLLO DE MEDICAMENTOS ANTIVIRALES E INTERFERONES**

### **2.1 Medicamentos antivirales**

El desarrollo de medicamentos antivirales se ha concentrado en gran medida en los medicamentos que son útiles en el tratamiento

de enfermedades causadas por herpes virus. La gripe y las infecciones por rinovirus han merecido menos atención, aunque también se han considerado objetivos importantes para quimioterapia o profilaxis. El tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) con medicamentos antivirales ha adquirido recientemente una importancia crítica y hay varias otras infecciones virales para las que se necesita establecer una terapia, dada su gravedad médica.

En la búsqueda de medicamentos antivirales se ha tratado de utilizar como mecanismo de acción la inhibición de la síntesis del ácido nucleico viral, ya sea por inhibición de las polimerasas o por la incorporación del medicamento al genoma viral. Casi todos los inhibidores son análogos de los nucleósidos, que a menudo se fosforilizan por las quinasas virales y celulares a trifosfatos antes de actuar como inhibidores. Compuestos como el aciclovir son activados de preferencia en la célula infectada por una timidinquinasa viral.

Por razones prácticas, el estudio de la posible actividad viral de una sustancia se lleva a cabo usualmente en cultivos de células infectadas con el virus. Esto es fácil cuando se trata de herpes virus, virus gripales y picornavirus pero, debido al número limitado de laboratorios de bioseguridad (P-3), se ha restringido el estudio de compuestos para combatir el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Desgraciadamente también hay otros virus para los que no se dispone de un medio fácil de seleccionar compuestos, ya que no se cuenta con métodos de ensayo sencillos en cultivos de células.

Los compuestos que se presentan como eficaces en cultivos de células se evalúan entonces en animales de laboratorio infectados con el virus en cuestión. Ahora bien, no existen modelos experimentales para algunas infecciones virales o, si los hay, es posible que escaseen los animales, como ocurre en el caso de la infección por el VIH. Un problema importante es que un agente que es eficaz en cultivos celulares así como en animales de laboratorio puede, por diversas razones, no ser de utilidad en el hombre debido a falta de eficacia o a una imprevisible toxicidad.

En la actualidad, el azar sigue desempeñando todavía un papel de importancia en la búsqueda de medicamentos antivirales pero, a medida que aumente nuestra comprensión de la biología molecular de la reproducción viral y de las interrelaciones virus-huésped, será posible hacer una selección más racional de compuestos para ultteriores estudios y también, quizás, diseñar nuevos compuestos para atacar virus específicos y para corregir las alteraciones causadas en los huéspedes.

En un futuro cercano será posible basar el diseño de inhibidores en el conocimiento de la estructura tridimensional del sitio de reacción, la que puede determinarse por cristalografía de rayos X, por estudios de resonancia magnética nuclear, y el cálculo subsiguiente de estructuras moleculares con ordenador. Por ejemplo, parece probable que los esfuerzos por clonar el gen que expresa la estructura de proteínas del VIH y la determinación de su estudio proporcionarán, dentro de unos pocos años, una base molecular para el diseño racional de nuevos inhibidores. Otros datos acerca de las proteínas estructurales y las enzimas virales podrían conducir a la preparación de inhibidores que afecten al recubrimiento proteínico estructural del virus, como se ha logrado en fecha reciente con los picornavirus, así como al desarrollo de nuevos inhibidores de enzimas virales.

La evaluación de medicamentos antivirales en cultivos celulares ha demostrado que el tipo de célula, las condiciones del cultivo, el tipo de valoración, la cepa viral, la multiplicidad de la infección, la presencia de diferentes metabolitos y otras variables ejercen una influencia considerable en el efecto de un compuesto en la multiplicación de virus. Así pues, deben utilizarse diversos tipos de células, incluidas las humanas, y diferentes concentraciones de virus infectante.

Cuando se utilizan animales infectados con diferentes virus como modelos para evaluación de medicamentos antivirales, hay varios aspectos que deben considerarse con todo detenimiento. Si un compuesto se comporta de manera diferente en células animales y humanas, esto indica que *in vivo* también puede variar la eficacia. El curso temporal de la infección es asimismo importante. Una infección primaria por herpes simple en un animal tiene un curso más prolongado que una infección recurrente por herpes virus en el hombre y, por tanto hay más posibilidades de intervenir en animales con un medicamento que inhiba la replicación. También es posible que el metabolismo de un medicamento difiera considerablemente en los animales y en el ser humano. Igualmente, cabe esperar grandes diferencias entre individuos. Revisten importancia fundamental las propiedades farmacocinéticas del medicamento, que afectan a su capacidad para llegar al tejido infectado en una concentración suficientemente elevada y al mantenimiento de esa concentración en el lugar considerado como objetivo durante el periodo necesario.

Se requieren métodos de análisis más perfeccionados para cuantificar el medicamento y sus metabolitos en el sitio considerado como objetivo en la célula infectada porque, si el medicamento tiene un sitio intracelular de acción, la concentración celular es más importan-

te que los niveles en el suero. Se ha informado, por ejemplo, de que con medicamentos como el aciclovir, la vidarabina y el ganciclovir una concentración en el plasma sanguíneo por debajo de  $DE_{50}$ , dosis requerida para inhibir el virus en un 50 % en los cultivos celulares, puede ser suficiente para el tratamiento eficaz de las infecciones virales.

Es importante contar con mejores sistemas de administración de medicamentos por dos razones: *a*) para incrementar la concentración del principio activo en el lugar de la réplica viral, y *b*) para reducir dicha concentración en otros tejidos y, de ese modo, limitar la toxicidad potencial. Por razones prácticas, pueden requerirse sistemas de administración que den resultados en una absorción lenta o una liberación lenta del medicamento en la sangre. La administración directa en zonas específicas de tejidos como el sistema nervioso central y las membranas mucosas parece ser un campo importante de investigación y progreso.

El desarrollo de resistencia viral a los medicamentos no ha planteado hasta ahora un gran problema y se ha visto sólo en unos pocos pacientes, en su mayoría inmunocomprometidos. El uso en gran escala de medicamentos antivirales en pacientes inmunocomprometidos (por ejemplo, enfermos de cáncer o individuos sometidos a un trasplante de órganos que están recibiendo medicamentos inmunosupresores) puede dar por resultado la aparición más frecuente de virus resistentes a los medicamentos. Esto bien puede obligar a buscar nuevos compuestos antivirales con diferentes modos de acción y tal vez el uso de tratamientos combinados.

Como se ha mencionado antes, es esencial para la investigación descubrir nuevos sitios de acción de los medicamentos antivirales y, por fortuna la situación actual de la biología molecular viral es muy favorable a este respecto. El modo de acción de los medicamentos antiherpéticos de uso clínico actual depende en general del rápido incremento de la timidina quinasa codificada por el virus en la célula infectada, la cual capta el medicamento por fosforilación o bien la activa preferentemente en la célula infectada.

La zidovudina<sup>1</sup> fue sintetizada por primera vez en los primeros años del decenio de 1960 y más tarde se mostró que inhibía la replicación del retrovirus murino. Se ha postulado que la sustancia activa se incorpora al ADN viral como finalizador de la cadena. La necesidad de la reverso transcriptasa codificada por el VIH para que

---

<sup>1</sup> A veces denominada AZT.

se produzca la replicación de este virus alentó los estudios sobre la zidovudina como inhibidor potencial de ese retrovirus.

El desarrollo de agentes antivirales para atacar otros sitios de acción potenciales se lleva adelante en organismos gubernamentales, universidades y empresas farmacéuticas. Por ejemplo, el desarrollo de polipéptidos que interfieren con las proteínas reguladoras o con enzimas como las proteasas que son necesarias para la síntesis de proteínas es un enfoque factible para lograr la inhibición no sólo del VIH, sino también de otros virus de importancia clínica.

Varios virus, como los herpes virus, el del papiloma humano, el virus de la hepatitis B y el virus de la inmunodeficiencia humana, provocan una infección persistente o latente en la que el genoma viral se integra generalmente en el genoma celular, o bien persiste dentro de la célula en forma episomal. Esto demanda el despliegue de mayores esfuerzos de investigación con el objeto de comprender los mecanismos que entran en juego en las infecciones persistentes y en latencia. Es probable que sea necesaria una comprensión mejor de esos mecanismos para el desarrollo de las terapéuticas apropiadas. Por ejemplo, el saber cómo se regula la latencia dentro de la célula puede posibilitar la evitación de recurrencias; si se requiere una proteína específica para activar el genoma viral latente quizá se pueda sintetizar un polipéptido para interferir con esa activación. Será especialmente importante analizar las posibilidades de interferir con las infecciones persistentes causadas por el VIH, el virus del papiloma humano y el virus de la hepatitis B.

Una mejor comprensión del papel que desempeñan la replicación del virus y las reacciones de inmunidad en las enfermedades humanas, así como en los modelos animales, contribuirá a mejorar la utilización de medicamentos antivirales. También es necesario saber cuándo y dónde se produce la replicación de virus en el hombre y en los animales con el fin de elegir los medicamentos más apropiados para los ensayos clínicos.

## **2.2 Interferones**

Al principio se creyó que el interferón (IFN) era una sustancia antiviral sencilla, altamente específica, atóxica y de amplio espectro. Treinta años de investigación han revelado que todos los miembros de la superfamilia del IFN tienen actividades antivirales, citostáticas, inmunomoduladoras y de otra índole. Los interferones son úni-

cos entre las sustancias antivirales, ya que inducen un estado antiviral en las células e inhiben la replicación intracelular de casi todos los virus conocidos. Además, estimulan varios mecanismos de defensa del huésped para destruir células infectadas por el virus. Así, los interferones pertenecen al grupo heterogéneo de modificadores de la respuesta biológica que se vienen utilizando cada vez más en el tratamiento de infecciones y enfermedades virales.

Hay por lo menos quince alfa-IFN humanos diferentes, por lo menos dos beta-IFN y un gamma-IFN. Entre los diferentes alfa-IFN la homología con aminoácidos es de alrededor del 80 %; existe cierta homología entre los alfa-IFN y los beta-IFN, pero muy poca entre los gamma-IFN y los demás. Todos los interferones contienen alrededor de 150 aminoácidos. Algunos interferones están glucosilados, otros no.

Los virus y los polinucleótidos inducen la síntesis de los alfa-IFN en ciertos leucocitos y la síntesis del beta-1-interferón en células epiteliales y fibroblastos. La exposición de células asesinas naturales a células malignas o infectadas por virus estimula la síntesis de los alfa-IFN; el gamma-IFN es inducido por mitógenos y antígenos en linfocitos T. El beta-2-interferón, recientemente encontrado, es inducido en fibroblastos por varios factores del crecimiento y puede ser un importante regulador fisiológico del crecimiento de las células.

Los interferones pertenecen a la primera línea de defensa contra las infecciones virales y se cree que desempeñan un papel importante en el resultado de muchas infecciones virales. Los interferones inducen reacciones inflamatorias e incrementan la citotoxicidad de los macrófagos, linfocitos T y células asesinas naturales. Al parecer, los interferones, en especial el gamma-IFN, parecen participar en la respuesta inmunitaria. Es mucho todavía lo que queda por saber acerca de las funciones fisiológicas de los interferones.

Los interferones alfa y beta se unen al mismo receptor de la superficie de la célula, pero existe un receptor separado por el gamma-IFN. Todos los interferones inducen la síntesis de muchos polipéptidos, pero se desconoce la función de la mayoría de ellos. Entre esto se encuentran una proteína quinasa que afecta a la traducción del ARN y una 2'5'oligoadenilato sintetasa que afecta la estabilidad del ARN. No se conoce todavía su relación con la inhibición viral. Los interferones intensifican la expresión de ciertos antígenos, por ejemplo el HLA, en la superficie de la célula.

Los problemas iniciales de disponibilidad de interferones se han superado mediante el uso de métodos de producción en gran escala

en cultivos celulares y la aparición de la tecnología del ADN recombinante. En la actualidad se vienen llevando a cabo ensayos clínicos con IFN naturales alfa y beta y los interferones recombinantes alfa-2 que difieren entre sí respecto a uno o dos aminoácidos. También están siendo sometidos a ensayos clínicos el interferón beta recombinante, en el que la serina ha sustituido a la cisteína para incrementar la estabilidad y el gamma-IFN. Todos estos preparados de recombinación se derivan de *Escherichia coli* y por lo tanto no están glucosilados. Se está tratando de aumentar las posibilidades beneficiosas de los interferones y de reducir sus efectos adversos mediante la introducción de modificaciones estructurales.

Tanto los interferones como los leucocitarios linfoblastoides son mezclas de por lo menos diez subtipos alfa distintos, pero la composición de los dos preparados es diferente. Los subtipos alfa-IFN difieren en su actividad biológica y puede que actúen sinérgicamente.

Como los interferones humanos tienen poca o ninguna actividad en la mayoría de las especies animales, los estudios en animales se han visto obstaculizados por falta o escasez de interferones homólogos. En la actualidad vienen efectuándose estudios para producir diferentes interferones mediante la tecnología del ADN recombinante. También está tratándose de modificar la farmacocinética y de mejorar la búsqueda de un sitio de acción de los interferones.

Todos los interferones causan síntomas semejantes a los de la gripe, como fiebre, escalofríos, fatiga, dolor de cabeza, mialgias y artralgias. Las primeras inyecciones causan efectos secundarios más acentuados y los síntomas tienden a reducirse con la administración continuada. El tratamiento con dosis muy elevadas durante un periodo corto o con dosis moderadas durante largo tiempo afecta al sistema nervioso central. Los síntomas incluyen vértigo, somnolencia, náuseas y disminución de la capacidad mental. Los efectos secundarios están relacionados con la dosis y desaparecen cuando cesa el tratamiento. Los hallazgos de laboratorio incluyen leucopenia, trombocitopenia y anemia. No es rara la elevación de los niveles de enzimas del hígado. Los efectos en el sistema nervioso central pueden estar asociados con cambios en el electroencefalograma.

### 3. INFECCIONES VIRALES

#### 3.1 Infecciones agudas

##### 3.1.1 *Infecciones por herpes virus*

Los estudios más extensos sobre quimioterapia antiviral se han dedicado a las infecciones producidas por miembros del grupo de herpes virus. Los agentes antivirales que se mencionan a continuación se emplean ya en la práctica clínica o se están considerando para el tratamiento de infecciones producidas por herpes virus:

- idoxuridina (IDU)
- trifluridina(TFT)
- vidarabina (AraA)
- aciclovir (ACV)
- E-5-(2-bromovinil-2'-desoxiuridina) (BVDU)
- ganciclovir
- 1-2(-desoxi-2-fluoro-β-D-arabinofuranosil)-5-yodicitosina (FIAC)
- foscarneto sódico
- interferones
- inmunoglobulinas.

##### 3.1.2 *Infecciones herpéticas del ojo*

En los países desarrollados son muy frecuentes las infecciones de la córnea por el virus del herpes simple (infecciones primarias o recurrentes), que constituyen la principal etiología infecciosa de ceguera. Es factible el tratamiento tópico debido a la ubicación de la infección. La idoxuridina se introdujo por primera vez en 1962, pero ha dejado de ser el medicamento de elección para el tratamiento de la queratitis herpética ya que puede entorpecer la curación de la herida corneal. La vidarabina, la trifluridina, el aciclovir y el BVDU han demostrado ser eficaces en el tratamiento de las infecciones herpéticas de los ojos. Muchos oftalmólogos prefieren la trifluridina como el medicamento más eficaz, pero es bastante costoso y en muchos países no está autorizado.

En estudios controlados el interferón ha demostrado ser inactivo, en tanto que la asociación de interferón con trifluridina o aciclovir ha resultado más eficaz que el medicamento antiviral solo.

### 3.1.3 *Encefalitis herpética*

Esta enfermedad es mortal en alrededor del 70 % de los pacientes de los grupos tratados con placebo en ensayos controlados. La vidarabina fue el primer compuesto que se mostró activo en un estudio doble ciego controlado con placebo efectuado en un pequeño número de pacientes y ulteriormente se mostró que reducía la mortalidad en un ensayo abierto. En una comparación ulterior de aciclovir y vidarabina se encontró que éste era mejor que la vidarabina. Además, el aciclovir se puede administrar con más facilidad que la vidarabina, que no es muy soluble en el agua y requiere la infusión de grandes cantidades de fluido. Por otra parte, el aciclovir es menos tóxico que la vidarabina.

El tratamiento precoz es un factor importante para obtener un resultado satisfactorio. Esto requiere obviamente un rápido diagnóstico de la virosis. En vista de la baja toxicidad del aciclovir y dada la importancia del tratamiento temprano, muchos clínicos comienzan el tratamiento antes de haberse establecido el diagnóstico.

### 3.1.4 *Herpes neonatal*

Los resultados preliminares de un estudio comparativo de los efectos del aciclovir y la vidarabina indican que ambos compuestos son igualmente eficaces. Las consecuencias de la enfermedad dependían del cuadro clínico: todos los niños con infecciones localizadas de la piel, los ojos o la boca sobrevivieron, y el 85 % de los tratados con vidarabina y el 93 % de los lactantes tratados con aciclovir se desarrollaban normalmente un año después de la infección.

La enfermedad diseminada resultó ser letal (50 %-65 % de los pacientes) y sólo el 23 % de los tratados con vidarabina y el 29 % de los tratados con aciclovir presentaban un desarrollo normal al cabo de un año. Aunque la proporción de niños con afectación del sistema nervioso central que fallecieron fue del 13 % con la vidarabina y del 8 % con el aciclovir, respectivamente, sólo el 37 % en el primer caso y el 34 % en el segundo se desarrollaban normalmente un año después.

### 3.1.5 *Herpes oral/genital*

Es sabido que el tratamiento del herpes orogenital primario con aciclovir acelera la desaparición de los síntomas (dolor) y lesiones,<sup>8</sup> y que reduce la diseminación del virus. En casos graves de herpes genital primario, parece preferible la administración de aciclovir por vía intravenosa, pero en el tratamiento de episodios recurrentes de herpes oral y genital es de valor limitado. El tratamiento con aciclovir no parece afectar la tasa de recurrencia en pacientes de herpes primario tratados satisfactoriamente.

Se ha comprobado que el aciclovir (2-5 cápsulas de 200 mg al día por vía oral) es eficaz desde el punto de vista profiláctico en pacientes con episodios frecuentes y recurrentes graves de herpes. Las recurrencias se producen después de haber cesado el tratamiento. Todavía está por demostrarse si el tratamiento a largo plazo con aciclovir es inocuo.

El aciclovir ha demostrado ser muy útil y con frecuencia ha salvado la vida de pacientes inmunocomprometidos con infecciones de herpes. Se han observado mutantes resistentes al medicamento y esto es motivo de gran preocupación.

### 3.1.6 *Varicela y varicela-zóster*

La varicela y la varicela-zóster pueden ser una amenaza para la vida de pacientes inmunocomprometidos y tanto el aciclovir como en menor grado la vidarabina han demostrado ser eficaces en ambas enfermedades. Ambos reducen la diseminación cutánea y sistémica, así como la diseminación viral. Aunque el periodo de dolor también se abrevia en los pacientes tratados, la neuralgia posherpética no parece ser afectada.

Entre los medicamentos que están desarrollándose, el BVDU y el FIAC son muy potentes contra el virus del herpes humano (alfa) 3, que causa la varicela zóster. En ensayos clínicos que se realizan en la actualidad están evaluándose su eficacia e inocuidad.

El tratamiento precoz de la varicela y del zóster con interferón alfa reduce la diseminación cutánea y visceral en pacientes inmunocomprometidos. La aparición de sustancias antivirales sintéticas ha reducido el interés del interferón en el tratamiento de estas enfermedades, aunque todavía podría emplearse en tratamientos combinados.

### 3.1.7 *Infecciones por citomegalovirus*

La vidarabina y el aciclovir producen poco o ningún efecto contra el citomegalovirus.

El ganciclovir, que es un análogo acíclico de un nucleósido, y el foscarnato sódico parecen ser eficaces en algunos tipos de infecciones de citomegalovirus en pacientes inmunocomprometidos. Los enfermos de SIDA con retinitis citomegaloviral parecen beneficiarse del tratamiento con ganciclovir y foscarnato sódico, pero son frecuentes las recaídas y se necesita una profilaxis. Pese a esas imperfecciones, dicho tratamiento es importante para mejorar las condiciones de vida de los pacientes. Un avance probable es el uso concomitante en algunos pacientes de medicamentos contra el virus de la inmunodeficiencia humana y el citomegalovirus. La neumonitis citomegaloviral en receptores de trasplantes de médula ósea no parece haber respondido al ganciclovir ni al foscarnato sódico, en tanto que la neumonitis en pacientes menos inmunocomprometidos pudieran beneficiarse de esos medicamentos. Queda por ver si los beneficios clínicos del uso de estos medicamentos contrapesan la posible toxicidad.

Han fracasado los intentos de tratar las infecciones por citomegalovirus con interferones en pacientes a quienes se ha hecho un trasplante de médula ósea, pero la profilaxis con interferones ha ejercido algún efecto en cuanto a prevenir infecciones graves por citomegalovirus en pacientes con un trasplante renal seropositivos.

También se cree que es útil la administración de inmunoglobulinas con elevadas concentraciones de anticuerpos neutralizantes en el tratamiento de las infecciones por citomegalovirus en casos de trasplantes.

### 3.1.8 *Mononucleosis gamma herpesviral*

En un ensayo controlado efectuado en pacientes con esta enfermedad el aciclovir no mostró ningún efecto clínico significativo. No obstante, la diseminación viral fue menor en el grupo tratado con aciclovir.

### 3.1.9 Infecciones virales de las vías respiratorias

*Resfriado común.* Causado principalmente por rinovirus, es una de las causas principales de morbilidad y absentismo en el trabajo y la escuela. La vacunación no es factible en la actualidad debido al gran número de serotipos del virus. Un problema específico de la quimioterapia antiviral del resfriado común es la levedad de la infección y la breve duración de la enfermedad. En consecuencia, sólo son aceptables los medicamentos antivirales que estén prácticamente exentos de toxicidad. En condiciones ideales deberían poderse adquirir sin necesidad de receta médica.

El resfriado común fue una de las primera infecciones en las que se ensayaron los interferones. La escasez de interferón ya no es un problema hoy en día. Varios estudios han mostrado que el tratamiento local con interferones (aerosol) no produce efecto en las infecciones por rinovirus. Sin embargo, más tarde se demostró en voluntarios infectados por rinovirus con carácter experimental, cierto efecto profiláctico del interferón aplicados localmente. Otros experimentos con voluntarios dieron mejores indicaciones sobre la dosificación óptima y la periodicidad de la administración. Se demostró que el interferón alfa era eficaz desde el punto de vista profiláctico en un marco familiar cuando el tratamiento tópico se iniciaba con una dosis de  $5 \times 10^6$  UI al día dentro de las 48 horas siguientes al brote de la enfermedad en el caso índice.

Sin embargo, los interferones administrados en esas dosis durante un periodo de más de una semana tienen efectos secundarios que se asemejan a los síntomas del resfriado común —congestión nasal y hemorragia de la mucos-nasal— y, por lo tanto, no se justifica el tratamiento a largo plazo del resfriado común con interferón. La profilaxis inmediata tras la exposición, de las infecciones por rinovirus con interferón intranasal podría ser importante para ciertos grupos de riesgo especial como los que sufren asma o bronquitis crónica. Los estudios futuros deben dirigirse hacia la obtención de interferones menos tóxicos entre los interferones naturales o también entre los derivados producidos por medio de modificaciones estructurales. Debe investigarse también el tratamiento asociado como un medio de mejorar la eficacia y reducir la toxicidad.

Se ha demostrado que varios productos químicos sintéticos, como la 4'6-dicloroflavan, la 4'-etoxi-2'-hidroxi-4.6'-dimetoxichalcona (Ro-09-410) y un derivado del bencimidazol, la enviroxima, aunque son muy activos en cuanto a inhibir la replicación de rinovirus

en cultivos celulares, resultan ineficaces en el tratamiento del resfriado común, tanto si se aplican en forma sistémica como local. La razón parece ser que los compuestos no son todavía lo bastante activos para presentar toxicidad sistémica o local, o bien que no llegan al epitelio nasal.

Se han obtenido resultados prometedores en lo que se refiere a controlar la transmisión de rinovirus cuando se han utilizado de manera regular tejidos impregnados con un agente antiviral.

*Gripe.* En numerosos ensayos controlados la amantadina ha mostrado ser eficaz contra las infecciones de gripe A, tanto profiláctica como terapéuticamente (administrada dentro de las 48 horas del comienzo de los síntomas). En los ensayos profilácticos se ha logrado a menudo una reducción de 70 %-90 % en el número de infecciones de gripe A confirmadas en el laboratorio por comparación con el grupo placebo. En los estudios terapéuticos se han reducido en grado significativo la fiebre, los síntomas y la diseminación de virus y se ha abreviado la enfermedad.

La rimantadina, un derivado de la amantadina, ha demostrado tener un valor clínico similar. Si bien la amantadina produce a menudo efectos secundarios, como mareo, nerviosismo e incapacidad de concentrarse, la rimantadina no parece tener ningún efecto secundario.

Dada la eficacia de estos medicamentos es lamentable que se utilicen tan poco en el tratamiento de infecciones de gripe A.

Se ha demostrado que la ribavirina también es activa contra la gripe A y B. Como se tiene que administrar en aerosoles, es probable que su utilidad se restrinja a los enfermos hospitalizados que sufran infecciones de gripe B.

*Infecciones por virus sincitiales de las vías respiratorias.* El virus respiratorio sincitial es el principal agente patógeno de las vías respiratorias en los lactantes y causa enfermedades graves con bronquiolitis y neumonía. En un estudio doble ciego se demostró que la ribavirina administrada en aerosol continuamente por espacio de 18 horas tenía una utilidad clínica modesta pero significativa en los lactantes de 3-4 meses que presentaban ese tipo de infección.

Se están llevando a cabo estudios de inmunoterapia. La administración simultánea de ribavirina y antisuero puede mejorar en grado considerable los efectos terapéuticos en comparación con el tratamiento con una u otra sustancia aislada.

### 3.1.10 *Infecciones por arenavirus, arbovirus y otras infecciones virales graves*

Muchos de los pacientes con enfermedades graves causadas por una infección por virus de ARN encapsulados podrían beneficiarse en grado significativo de la terapia antiviral. Esas enfermedades comprenden la rabia, causada por un rhabdovirus, la fiebre de Lassa, las fiebres hemorrágicas argentina y boliviana causadas por arenavirus, las fiebres hemorrágicas de Ebola y de Marburg causadas por Filoviridae, otras fiebres hemorrágicas asociadas con infecciones por bunyavirus (fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, fiebre del valle del Rift y fiebre hemorrágica con síndrome renal), así como muchas de las enfermedades causadas por togavirus y flavivirus, como la encefalitis japonesa, la fiebre amarilla y el dengue. La eficacia de la terapia antiviral difiere en cada una de estas enfermedades pero, en general, son pocos los ensayos clínicos realizados y conocidos.

Muchas de estas infecciones causan cientos de miles de casos y miles de fallecimientos cada año y todas están asociadas con una elevada tasa de letalidad. Por ejemplo, esta tasa es de casi 100 % para la rabia, 90 %, aproximadamente, para la fiebre hemorrágica de Ebola, y 15 %-20 % para los enfermos hospitalizados con fiebre de Lassa.

Hasta ahora uno de los éxitos clínicos contra estos virus ha sido la terapia de algunas infecciones por arenavirus. Las infecciones por el virus de Lassa en el hombre son frecuentes en Africa occidental, con una prevalencia de anticuerpos que llega hasta el 50 % en algunos poblados. En dos ensayos se redujo en escala significativa la tasa de letalidad mediante el tratamiento con ribavirina. El resultado guarda estrecha relación con la inhibición de la replicación viral. Aunque la ribavirina es útil en cualquier etapa de la infección, es más eficaz cuando se administra la primera semana; la patogénesis de la infección parece ser menos fácilmente reversible más tarde en el curso de la enfermedad. Se han logrado éxitos similares contra la infección del virus Junín en la Argentina utilizando plasma de convalecientes. En los pacientes así tratados durante la primera semana de enfermedad la tasa de letalidad fue de 1%, en comparación con 14% en los no tratados.

## 3.2 Infecciones crónicas

### 3.2.1 Infecciones por papilomavirus

Varios estudios con pequeños grupos de pacientes indican que el tratamiento sistémico a largo plazo con interferones de enfermos de papilomatosis laríngea reduce el tamaño de esos tumores benignos aunque potencialmente letales o retrasa el desarrollo de nuevas lesiones. Dos vastos estudios que están en vías de ejecución con diferentes interferones alfa apoyan las primeras experiencias favorables, pero no está claro cuánto dura la mejoría.

La administración de interferón alfa o beta directamente en la lesión parece dar por resultado la eliminación de las verrugas genitales en 50 % de los pacientes aproximadamente. Están efectuándose otros ensayos para evaluar tanto el tratamiento sistémico como la asociación de interferones con otras modalidades de tratamiento.

### 3.2.2 Hepatitis viral crónica

El virus de la hepatitis B, con o sin infección por virus delta (HDV), y los virus ni A ni B transmitidos parenteralmente dan lugar a hepatitis crónica que pueden llegar a convertirse en cirrosis y, en el caso de la hepatitis B, en carcinoma hepatocelular.

En la infección aguda de hepatitis por virus B, la recuperación puede depender de la producción temprana de interferón alfa, con lisis ulterior de hepatocitos infectados por linfocitos T citotóxicos sensibilizados por antígenos virales (nucleocápsidas).

En algunos casos de hepatitis crónica por infección de virus B contraída en la edad adulta se han identificado deficiencias parciales de producción de interferón alfa; en la infección neonatal pueden encontrarse anomalías de la respuesta inmune a los antígenos de la nucleocápsida. La heterogeneidad del estado del portador de virus de la hepatitis crónica indica que en estos subgrupos es posible que haya necesidad de enfoques diferentes para el tratamiento.

Se dispone en la actualidad de compuestos antivirales tanto sintéticos como naturales capaces de inhibir la replicación del virus B de la hepatitis, y se están evaluando varias pautas de administración en estudios controlados. Al parecer, los resultados del tratamiento dependen de la integridad de la respuesta inmunitaria del huésped. La seroconversión espontánea del antígeno HBe en anticuerpos, aso-

ciada con una exacerbación transitoria seguida por el mejoramiento a largo plazo de la enfermedad, aparece en 0 %-15 % de los casos por año. Teniendo presentes esas características, tanto el interferón alfa (leucocitario, linfoblastoide y recombinante) como el interferón-beta administrados durante varios meses en dosis moderadas parecen haber tenido un efecto significativamente beneficioso en portadores tanto heterosexuales como homosexuales infectados en la edad adulta, pero no en portadores chinos y japoneses que probablemente fueron infectados al nacer. El monofosfato de vidarabina también puede ser eficaz en los portadores heterosexuales, pero no en homosexuales ni en los infectados al nacer. El tratamiento previo con esteroides puede intensificar la respuesta a los regímenes antivirales.

La inhibición de la replicación viral, asociada a la seroconversión del antígeno HBe en anticuerpos es, por lo común, de larga duración y va acompañada, después de una exacerbación transitoria, de mejoría de la enfermedad inflamatoria del hígado. Puede producirse la reactivación, en particular en pacientes homosexuales con o sin infección por el VIH. Si la integración de secuencias del virus de la hepatitis B en el genoma de la célula huésped ocurre antes de comenzar el tratamiento, la antigenemia HBs continuará aún después de cesar la replicación detectable del virus de la hepatitis B. Sin embargo, la enfermedad inflamatoria del hígado mejorará en esos pacientes si se logra una inhibición duradera de la replicación viral B. Los pacientes tratados en una etapa precoz de la enfermedad perderán los antígenos HB en su suero si se logra inhibir la replicación del virus.

En todos los estudios controlados conocidos hasta la fecha menos del 50 % de los pacientes han desarrollado la seroconversión de antígeno HBe en anticuerpos. Es importante, por lo tanto, identificar indicadores de una respuesta positiva: éstos incluyen la enfermedad activa del hígado y la duración corta de la infección. Cuando se conozcan mejor los mecanismos de replicación viral (participación de una reverso transcriptasa) y la índole de los defectos en la defensa del huésped que permiten el desarrollo del estado de portador crónico, se podrá avanzar con más rapidez en este sector. Ciertas similitudes entre el virus de la hepatitis B y el VIH en la estrategia de replicación y la historia natural de los virus pueden proporcionar un conocimiento más completo del tratamiento de esta infección.

Los interferones alfa también tienen cierta actividad contra el virus delta y el virus ni A ni B de la hepatitis, pero todavía no se tienen suficientes datos clínicos.

### 3.2.3 Infecciones por retrovirus

La epidemia actual del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ha intensificado en gran medida las investigaciones sobre agentes antivirales. Como existen millones de personas ya infectadas en el mundo entero, la mejor esperanza que tienen esas personas es que se consiga un régimen de tratamiento eficaz. Todos los compuestos antivirales más prometedores utilizados hasta la fecha contra el VIH fueron desarrollados con otras finalidades. Los compuestos de los cuales ya se sabía que ejercían un efecto inhibitor sobre la reverso transcriptasa fueron evaluados para determinar su actividad contra el VIH en estudios de selección de sustancias por medio de cultivos celulares. Lamentablemente no existe un ensayo estándar para la selección y, por lo tanto, debe procederse con gran cuidado al evaluar los resultados. Como las diferentes células metabolizan de manera distinta estos compuestos, deberían usarse diversos sistemas de ensayo.

La surammina, que fue el primer agente recomendado contra el VIH, se introdujo en 1916 como medicamento antiparasitario. En 1979 se demostró que ejercía un efecto inhibitor de la reverso transcriptasa, pero no se había ensayado previamente contra ninguna enfermedad viral. Se probó clínicamente en enfermos de SIDA y se vio que ejercía un efecto viroestático. Por espacio de un año fueron tratados casi 100 enfermos con SIDA o con el complejo relacionado con el SIDA; 30 % de ellos llegaron a quedar libre del virus durante el tratamiento, pero la viremia volvió a establecerse después. Debido a la falta de eficacia clínica y al grado considerable de toxicidad observada, no se realizaron estudios ulteriores con el medicamento.

Se ha demostrado que el HPA-23 (amonio-21-tungsto-2-antimonio), que tiene actividad contra algunos virus de ARN en animales, es un inhibitor competitivo de la reverso transcriptasa del VIH. Sin embargo, la toxicidad clínica observada, sobre todo la plaquetopenia y la ausencia de un efecto clínico significativo hicieron que se abandonara el estudio.

El foscarneto sódico, antes mencionado por su actividad contra los herpesvirus, es también un inhibitor potente de la reverso transcriptasa. Los estudios realizados *in vitro* e *in vivo* han demostrado: a) cierta actividad contra el VIH y b) su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica. Esta última característica debe ser una propiedad importante de los compuestos antivirales en el caso

del SIDA porque el cerebro es un lugar de replicación viral. Se están efectuando ensayos clínicos de este compuesto.

La zidovudina fue propuesta originalmente como medicamento contra el cáncer y más tarde se encontró que inhibía la replicación de los retrovirus. Se inició un estudio clínico controlado doble ciego con grupos placebos de los efectos de la administración oral de zidovudina y se dio por terminado cuando un comité de observación se percató de un efecto benéfico en el grupo tratado. Los pacientes que recibieron zidovudina mostraron un número mayor de células T auxiliares circulantes, mayor capacidad inmunológica como, por ejemplo, reactividad a las pruebas cutáneas, efecto viroestático, aumento de peso y mejora del estado general. Los efectos secundarios tóxicos incluyen anemia grave y leucopenia, que pueden hacer necesaria la terminación del tratamiento y/o transfusiones de sangre. Aunque los datos son suficientemente positivos para justificar el uso del medicamento en los enfermos de SIDA, hacen falta medicamentos más eficaces y menos tóxicos. Otro problema que se plantea con la zidovudina, además de su toxicidad, es la dificultad de obtener un suministro suficiente de timidina, que se requiere para sintetizar el medicamento. Se necesitan grandes cantidades de zidovudina para tratar a los pacientes (1 kg por año para 8 pacientes), lo que se traduce en gastos anuales de varios miles de dólares por paciente. De todos modos, están llevándose a cabo estudios clínicos ampliados y complementarios.

También se han estudiado el interferón frente al VIH debido a sus propiedades antivirales de amplio espectro. Los estudios *in vitro* resultaron alentadores, pero hasta ahora no se han obtenido beneficios clínicos en el tratamiento del SIDA. Puede ser válido en asociación con otros medicamentos. Los estudios clínicos han demostrado que el interferón alfa es eficaz contra el sarcoma de Kaposi en enfermos de SIDA.

Se ha ensayado una amplia gama de otros agentes, como la rifamicina (lípidos compuestos de glicéridos neutros) y la ciclosporina sin ningún beneficio clínico significativo. En la actualidad se está evaluando una larga lista de inmunomoduladores, incluidos el interferón gamma, la interleucina-2, los factores humorales tímicos, el ditiocarbo sódico, etc.

Entre los nuevos antivirales más prometedores se encuentran la 2',3'-dideoxicitidina, la 2',3'-didesoxiadenosina y la 2',3'-didesoxitimidina. Ya se han iniciado los ensayos clínicos con dideoxicitidina.

La necesidad urgente de nuevos compuestos antivirales para el

tratamiento del SIDA y de otras enfermedades ha estimulado la expansión de la búsqueda de nuevos agentes eficaces. Además de la evaluación de compuestos ya conocidos contra el VIH, la urgencia del problema del SIDA ha dado por resultado que se adopte para esa búsqueda un enfoque claramente basado en ese objetivo. Ha contribuido en grado considerable a esto el notable progreso logrado en la biología molecular del virus y la identificación de varios sitios de acción específicos del virus como enzimas o proteínas reguladoras.

#### **4. INFECCIONES PARA LAS QUE SE NECESITAN MEDICAMENTOS ANTIVIRALES**

Aunque en los últimos veinte años se han logrado progresos considerables en el desarrollo de agentes antivirales, la tarea está aún en sus comienzos. Los rotavirus, los virus de las vías respiratorias, los herpes virus, los virus de la hepatitis, el virus de la inmunodeficiencia humana y los arnavirus, que son sumamente patógenos, causan una gran mortalidad y morbilidad y en todos estos casos hay una gran necesidad de contar con agentes antivirales eficaces. En particular hacen falta compuestos antivirales contra aquellos virus que tienen antígenos de superficie rápidamente cambiantes, como la gripe, y con respecto a aquellos que tienen reservorios humanos, ya que esto complica las medidas de control. También es de suma importancia el desarrollo de medicamentos antivirales para enfermedades como la diabetes, la artritis, la esclerosis múltiple, el cáncer y muchas otras de índole crónica y degenerativa, con respecto a las cuales hay algún indicio de que puede estar involucrado un agente etiológico viral.

El agente antiviral ideal sería uno, como un interferón, que tiene un amplio espectro de actividad. Sin embargo, es probable que los compuestos menos tóxicos sean aquellos que son más específicos para un virus.

El mayor obstáculo para un tratamiento antiviral eficaz es la latencia del virus. Después de la infección, el genoma de algunos virus, como el de la hepatitis B, el herpes virus y el VIH, llega a integrarse en la célula normal y se mantiene latente hasta que algún estímulo desconocido induce la multiplicación viral. Ya es posible inhibir la réplica de algunos virus en la etapa activa pero hasta ahora no se ha podido afectar al virus en su etapa latente.

## 5. RECOMENDACIONES

1. Con objeto de desarrollar agentes antivirales de manera racional, debe alentarse la investigación básica para definir la estructura de los virus considerados como objetivo y poner en claro los mecanismos de replicación de los virus y las interrelaciones virus-huésped.

2. Los agentes antivirales deben utilizarse en una fase temprana de la infección a fin de obtener la máxima eficacia. Es importante, por consiguiente, desplegar mayores esfuerzos para desarrollar técnicas sencillas y rápidas de diagnóstico viral.

3. Para hacer una demostración estadísticamente válida de eficacia con la mayor rapidez posible, con un número mínimo de enfermos, deben efectuarse estudios clínicos controlados de doble ciego en infecciones virales bien caracterizadas, con determinaciones objetivas de las respuestas virológica y clínica.

4. Han de alentarse las investigaciones para el desarrollo de sistemas de liberación controlada y la orientación del agente hacia las células afectadas. Por ejemplo, deben investigarse los anticuerpos monoclonales y el flujo axónico retrógrado de agentes ligados a proteínas apropiadas.

5. Debe estudiarse y vigilarse estrechamente la aparición de mutantes virales resistentes a los medicamentos. Para el tratamiento de infecciones en las que intervienen tales mutantes de virus sería necesario desarrollar compuestos con diferentes mecanismos de acción y la asociación de distintos compuestos.

6. Existen diferencias biológicas entre los tipos y los subtipos de interferones, y un tipo de interferón puede potenciar la acción de otros. Debe compararse el comportamiento clínico de diferentes interferones naturales y recombinantes, y también deben investigarse los interferones modificados estructuralmente.

7. Se ha demostrado que los medicamentos utilizados en combinación con otros pueden tener una acción sinérgica. Deben estimularse nuevas investigaciones sobre distintas asociaciones de medicamentos antivirales, incluidos los interferones. Entre las posibles ventajas de tales asociaciones se encuentran la mayor eficacia, un nivel más bajo de toxicidad y menos posibilidades de que surjan virus resistentes a los medicamentos. Sin embargo, los efectos de algunas combinaciones podrían ser antagónicos.

8. Hay que fomentar el desarrollo de agentes antivirales e inmunomoduladores para el tratamiento de infecciones crónicas, recurrentes y latentes. Esto se facilitaría investigando por qué fallan

los mecanismos de defensa del huésped en el curso de tales infecciones.

9. Deben compararse varios sistemas de evaluación y selección *in vitro* y de ensayo de animales para el estudio de los agentes antivirales contra el VIH con la mira de desarrollar procedimientos estándar para la predicción de actividad en el hombre.

10. Debe alentarse a las autoridades nacionales para que aceleren la evaluación clínica rigurosa de compuestos antivirales prometedores para el tratamiento de enfermos del SIDA, al mismo tiempo que asumen la responsabilidad de asegurar la inocuidad clínica de los compuestos.

11. Debe estimularse a la comunidad científica y a los organismos de financiación para que apoyen y lleven a cabo nuevas investigaciones sobre el desarrollo de agentes antivirales y del tratamiento antiviral para todos los virus patógenos y, en particular, para aquellos que revisten importancia especial en los países en desarrollo, independientemente de que esas investigaciones sean o no comercialmente rentables.

12. La OMS debe participar de manera activa en la difusión de información sobre el uso de medicamentos antivirales de eficacia probada, como la amantadina y la rimantadina para la gripe A, el aciclovir y la vidarabina para las infecciones por virus de la varicela, el zóster y el herpes simple, la ribavirina para las infecciones causadas por virus respiratorio sincital y algunos arenavirus, y la trifluridina, el aciclovir, la vidarabina y la idoxuridina, solos o asociados con interferón, para algunas infecciones oculares por herpes virus.

13. No debe fomentarse el uso de agentes que no han mostrado ser clínicamente eficaces en estudios clínicos bien fundamentados. El uso de tales compuestos, aun en el caso de que no sean tóxicos, ocasiona un daño considerable al inducir a error a los médicos y al público.

## BIBLIOGRAFIA

- BILLIAU, A. y FINTER, N.B., ed. *General and applied aspects (Interferon Series, Vol. 1)*. Amsterdam, Elsevier, 1984.
- CANTELL, K. Clinical performance of natural human leukocyte interferon. *Immunobiology*, **172**: 231-242 (1986).
- COEN, D.M. General aspects of virus drug resistance with special reference to herpes simplex virus. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, **18** (supl. B): 1-10 (1986).

- COVEY, L. SPEAR, P. Infections with herpes simplex virus. *New England journal of medicine*, **314**: 749-755 (1986).
- DE CLERCQ, E. Antiviral nucleoside analogs. *ISI (Institute for Scientific Information) atlas of science (pharmacology)*, **1**: 20-27 (1987).
- DE CLERCQ, E. ET AL. A novel broad-spectrum anti-DNA virus agent. *Nature (London)*, **323**: 464-467 (1986).
- FERNÁNDEZ, H. ET AL. Ribavirin: a clinical overview. *European journal of epidemiology*, **2**: 1-14 (1986).
- FINTER, N.B. OLDHAM, R.K., ed. *In vivo and clinical studies (Interferon Series, Vol. 4)*. Amsterdam, Elsevier, 1985.
- FISHER-HOCH, S.P. SIMPSON, D.I.II. Dangerous pathogens. *British medical journal*, **41**: 391-395 (1985).
- FRIEDMAN, R.M. FINTER, N.B. ed. *Mechanisms of production and action (Interferon Series, Vol. 3)*. Amsterdam, Elsevier, 1984.
- GALASSO, G.J. ET AL. *Antiviral agents and viral diseases of man*, 2<sup>a</sup> ed. Nueva York, Raven Press, 1984.
- GILBERT, B.E. KNIGHT, V. Biochemistry and clinical applications of ribavirin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **30**: 201-205 (1986).
- GUINAN, M.E. Oral acyclovir for treatment and suppression of genital herpes simplex virus infection. *Journal of the American Medical Association*, **255**: 1747-1749 (1986).
- HAY, A.J. ET AL. The molecular basis of the specific anti-influenza action of amantadine. *EMBO (European Molecular Biology Organization) journal*, **4**: 3021-3024 (1985).
- INDULEN M.K. ET AL. Differences in sensitivity of recently isolated influenza A virus strains to rimantadine and other anti-influenza compounds. In: *Abstracts of the International Meeting on Advances in Virology, Catania, Italy, May 1985*, 1985, p. 42.
- MCCORMICK, J.B. ET AL. Lassa fever: effective therapy with ribavirin. *New England journal of medicine*, **314**: 20-26 (1986).
- MITSUYA, H. y BRODER, S. Strategies for antiviral therapy in AIDS. *Nature (London)*, **325**: 773-778 (1987).
- OXFORD, J.S. y BERG, B. Conquest of viral diseases. A topical review of drugs and vaccines. Amsterdam, Elsevier, 1985, pp. 463-598.
- PEMBERTON, R.M. ET AL. Amantadine resistance in clinical influenza A (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) and (H<sub>1</sub>N<sub>3</sub>) virus isolates. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, **18** (suppl. B): 135-140 (1986).
- PRUSOFF, W.H. ET AL. Potential target for antiviral chemotherapy. *Antiviral research*, **6**: 311-338 (1986).
- SPINELLI, M. ET AL. Efficacy of ribavirin for treating respiratory syncytial virus pneumonia in high-risk infants. *Pediatric research*, **19**: 304A (1985).
- THOMAS, H.C. SCULLY, L.J. Antiviral therapy in hepatitis B infection. *British medical bulletin*, **71**: 374-380 (1985).
- THOMAS, H.C. ET AL. Approaches to the treatment of hepatitis B virus and delta-related liver disease. *Seminars in liver diseases*, **6**: 34-41 (1986).
- TYRRELL, D.A.J. AL-NAKIB, W. Prophylaxis and treatment of rhinovirus infections. In: De Clercq, E. ed. *Clinical use of antiviral drugs*. Boston, Martinus Nijhoff (en prensa).
- VILČEK, J. y DE MAEYER, E., ed. *Interferon and the immune system (Interferon Series, Vol. 2)*. Amsterdam, Elsevier, 1984.

