



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Antivirales (a excepción del VIH y la hepatitis)

H. Agut, S. Burrel, P. Bonnafous, D. Boutolleau

Los antivirales son en la actualidad un sector esencial de la farmacopea antiinfecciosa. Incluso si no se tienen en cuenta los antirretrovirales y los antivirales dirigidos contra los virus de la hepatitis B y C, que constituyen una parte muy importante, existen varias moléculas que se utilizan en la práctica clínica que permiten luchar eficazmente contra las infecciones por virus herpes, adenovirus, poxvirus, virus del papiloma y virus de la gripe. La mayoría de estas moléculas se dirigen contra las enzimas virales implicadas en la replicación de los genomas virales. La mayoría de los análogos nucleosídicos (de los que el arquetipo es el aciclovir) y los análogos nucleotídicos (cuyo arquetipo es el cidofovir) requieren una fosforilación previa para inhibir, por un mecanismo de competición y, en ocasiones de terminación, la actividad de una polimerasa de ADN (ácido desoxirribonucleico). El foscarnet, análogo de pirofosfato, ejerce esta inhibición directamente sin modificación. En la actualidad, se dispone de menos antivirales para los virus ARN (ácido ribonucleico) que para los de ADN, aunque los inhibidores de la neuraminidasa han demostrado su eficacia contra los virus de la gripe. La especificidad de los antivirales suele ser estrecha, limitada por lo general para cada molécula a unos pocos virus relacionados. Las otras limitaciones del uso actual de los antivirales son la imposibilidad de erradicar las infecciones virales latentes, la aparición de resistencia, los efectos indeseables relacionados en gran parte con la toxicidad celular relativa de las moléculas y su coste. Se esperan avances tanto en la eficacia de los antivirales como en su tolerabilidad clínica y el número de las enfermedades virales tratadas. Es esencial que las exigencias económicas no restrinjan la dinámica de uno de los ámbitos más innovadores de la medicina contemporánea.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Análogo nucleosídico; Análogo nucleotídico; Inhibidor de neuraminidasa; ADN polimerasa; Resistencia; Citotoxicidad

Plan

■ Introducción	1
■ Principios y límites de la quimioterapia antiviral	2
Virus y replicación viral	2
Mecanismo general de acción de los antivirales	2
Clases terapéuticas de antivirales	2
Límites de la quimioterapia antiviral	3
Modalidades virológicas del seguimiento terapéutico	4
■ Antivirales disponibles actualmente	4
Virus ADN	4
Virus ARN	8
■ Desarrollos futuros	8
Nuevas moléculas de clases terapéuticas ya identificadas	8
Nuevas dianas virales	8
Dianas celulares	9
Estrategias de asociación	9
■ Conclusión	9

■ Introducción

La aparición de los antivirales es uno de los progresos médicos principales de los últimos 30 años. Gracias al impulso recibido en

este ámbito por el tratamiento de las infecciones debidas al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) y los virus herpes, el arsenal de los antivirales se ha ampliado a otros virus e incluye varias clases terapéuticas [1-3]. Esto abre la posibilidad de asociaciones más eficaces, pero expone también a efectos secundarios más numerosos.

Sin embargo, aún se está lejos de la diversidad y de la extensión del espectro de acción de los antibióticos. La quimioterapia antiviral sigue una estrategia original, aún limitada por el modo de multiplicación particular de los virus. La diana terapéutica es ante todo la célula infectada, lo que sitúa la quimioterapia antiviral a medio camino entre la quimioterapia antineoplásica y la antibioticoterapia, donde la diana bacteriana es un microorganismo procariota fundamentalmente diferente a las células eucariotas aunque se encuentra en su interior. La búsqueda de la mejor selectividad frente a las etapas del ciclo viral tiene como finalidad proteger las células sanas de los efectos colaterales del tratamiento, pero es un freno considerable para el desarrollo de los fármacos antivirales, lo que conlleva costes de investigación elevados y campos de aplicación a menudo estrechos. Aunque la prioridad de la investigación se centra aún en lograr moléculas con una alta especificidad por sus dianas virales, la atención se dirige también hacia compuestos susceptibles de modular el funcionamiento celular en un sentido desfavorable para el desarrollo del ciclo viral productivo, una estrategia que puede aumentar significativamente el número de fármacos utilizables. Sin embargo, incluso en este contexto, sólo la infección viral activa puede

recibir tratamiento, mientras que la infección latente persistente aún está fuera de su alcance. Además, la aparición inevitable de resistencias a los antivirales es otra causa de fracaso terapéutico que debe superarse.

Por tanto, los progresos en los tratamientos antivirales deben continuarse obligatoriamente para superar estos obstáculos y contribuir, junto con la aportación de las vacunaciones y de las otras medidas de prevención, a garantizar el mejor control posible de las infecciones virales humanas. La química y la farmacología ofrecen una ayuda inestimable en estos avances, al igual que la virología médica, que proporciona en la actualidad herramientas eficaces, en particular moleculares, para diagnosticar, cuantificar, seguir en el tiempo y caracterizar en detalle las infecciones virales en los pacientes.

■ Principios y límites de la quimioterapia antiviral

Virus y replicación viral

Los virus son agentes infecciosos de una gran sencillez estructural y funcional. Las partículas virales están constituidas por un ácido nucleico de un único tipo (ácido ribonucleico [ARN] o ácido desoxirribonucleico [ADN]), de un ensamblaje de proteínas (cápside) que protege el ácido nucleico y, en el caso de los virus con envoltura, de una membrana fosfolipídica (envoltura) que rodea todo el conjunto. Las partículas virales son las formas libres de los virus en los medios biológicos extracelulares y no disponen de ningún orgánulo, ningún sistema de síntesis ni ninguna fuente de energía que permita su replicación autónoma. Para su multiplicación, deben infectar una célula que proporciona la práctica totalidad de los elementos esenciales para esta replicación. Las partículas virales desaparecen de hecho tras la penetración en la célula huésped, y su ácido nucleico dirige por sí solo la fabricación de nuevas partículas virales al desviar las síntesis celulares.

La primera etapa de la infección es la fijación del virus a la célula huésped gracias a una interacción específica entre una proteína de la superficie externa del virus y una o varias moléculas de la superficie celular, el receptor o receptores. Las células que expresan este receptor o receptores específicos se denominan sensibles al virus. Su número y su diversidad definen la extensión del tropismo de este virus. La penetración del virus en la célula se realiza por endocitosis o, sólo en el caso de los virus con envoltura, por fusión entre la envoltura viral y la membrana celular. Esta penetración se sigue de un proceso de decapsidación que expone total o parcialmente el genoma viral al ambiente intracelular. A continuación, se producen dos procesos imbricados: la transcripción de los ARN mensajeros virales seguida de su traducción en proteínas y la replicación del genoma viral en múltiples copias idénticas al genoma introducido. Para estos dos procesos, cada especie viral tiene una estrategia específica en la que intervienen a la vez componentes celulares y componentes virales ausentes de la célula normal. Entre estos últimos, se encuentra en particular las enzimas importadas a la célula con el genoma viral o sintetizadas por la célula infectada durante las etapas precoces de la multiplicación viral, como, por ejemplo, la transcriptasa inversa de los retrovirus, la ADN polimerasa dependiente de ADN de los virus herpes y la ARN polimerasa dependiente de ARN de los flavivirus. Las copias del genoma viral se asocian a las proteínas de la cápside por un proceso de autoensamblaje, que se sigue de la adquisición de la envoltura a partir de las membranas celulares en el caso de los virus con envoltura y que da lugar a la formación de nuevas partículas virales. Estas partículas, a su vez, infectan las células sensibles vecinas, lo que establece un modo cíclico de replicación exponencial de los virus que, en la mayoría de los casos, es el motor de los fenómenos patológicos observados en el seno del organismo humano. Con menos frecuencia, la infección viral no provoca un ciclo productivo y de muerte celular, sino que el genoma viral persiste en estado latente en la célula, con una transcripción mínima, incluso totalmente ausente, de sus genes. Esta latencia puede dar lugar más adelante a una reactivación viral o modificar las propiedades de la célula huésped, provocando, por ejemplo, su inmortalización.

Mecanismo general de acción de los antivirales

Es importante distinguir el modo de acción de los antivirales del de los agentes virucidas y del de los anticuerpos, efectores de la respuesta inmunitaria humoral. Los virucidas son sustancias químicas, como la lejía, algunos derivados yodados, aldehídos, alcoholes o detergentes que interactúan directamente con los componentes estructurales de las partículas virales y destruyen de forma inespecífica e irreversible su poder infeccioso en el medio extracelular [4]. Se utilizan, por ejemplo, para la desinfección de los dispositivos médico-quirúrgicos y la antisepsia de la superficie de la piel o de las mucosas. Los anticuerpos son proteínas capaces de reconocer específicamente los motivos antigénicos de los virus y pueden inhibir la fijación y la penetración intracelular de las partículas virales, así como contribuir a la destrucción de las células infectadas por medio de las células efectoras inmunitarias.

Por su parte, los antivirales son sustancias químicas que inhiben la multiplicación intracelular de un virus determinado al bloquear específicamente algunas etapas de su ciclo replicativo. Por tanto, su modo de acción no induce la destrucción física o química de las partículas virales, lo que explica el término que se utiliza en ocasiones, aunque de forma impropia, de virustáticos. El objetivo de su acción inhibitoria puede ir de la fijación de las partículas virales a su liberación y su maduración, pasando por las etapas intermedias de penetración, decapsidación, replicación y ensamblaje, lo que permite definir varias clases de antivirales correspondientes a otros tantos mecanismos de acción diferentes (Cuadro 1). Sin embargo, todos los inhibidores experimentales del ciclo viral no se convierten de inmediato en fármacos antivirales que pueden administrarse al ser humano. Aún es necesario que sus propiedades farmacológicas sean favorables y que su toxicidad sea aceptable. La mayoría de los antivirales aprobados en la actualidad para utilizarse en el ser humano se dirigen contra la replicación del genoma viral más que contra las etapas precoces o tardías del ciclo viral.

Por tanto, los antivirales no tienen actividad sobre las partículas virales extracelulares ni sobre los virus en situación de latencia intracelular. Sin embargo, la patogenicidad de los virus se relaciona directamente en la mayoría de los casos con su capacidad de inducir un ciclo replicativo letal para la célula huésped [5]. En este contexto, la inhibición de la replicación viral por antivirales específicos es eficaz en la práctica en el tratamiento o la prevención de muchas enfermedades inducidas por los virus.

Clases terapéuticas de antivirales

Se distinguen varias clases y subclases terapéuticas en función de la etapa del ciclo viral inhibido por el antiviral considerado.

Los inhibidores de la penetración viral pueden actuar en una o varias de las etapas precoces, que son la fijación al receptor, la penetración intracelular y la decapsidación [3]. Entre los inhibidores de la fijación se incluyen los análogos de receptores celulares como el CD4 recombinante soluble, forma troncada y soluble del receptor del VIH-1 que, al fijarse a la proteína viral de la envoltura gp120, impide la interacción de esta última con el receptor celular natural. El maraviroc, que se une al CCR5, correceptor del VIH-1, disminuye también la unión de la gp120 al receptor. De forma menos específica, los polianiones, como los sulfatos de dextrano o de heparano, los polisulfonatos, los policarboxilatos o los polioxometalatos, son capaces de interactuar con los aminoácidos cargados positivamente de las glucoproteínas de la envoltura viral y, experimentalmente, tienen un espectro de actividad antiviral muy amplio. Sin embargo, su actividad es muy dependiente de parámetros fisicoquímicos complejos y se asocia a efectos secundarios importantes, como una actividad anticoagulante, cuando se administran por vía sistémica. Hasta el momento, esta actividad se ha utilizado poco con fines terapéuticos. Algunos polianiones también pueden inhibir la fusión entre la envoltura viral y la membrana celular. Entre estas moléculas, se pueden citar la seroalbúmina humana modificada por la succinilación o aconitilación, los derivados triterpénicos como el ácido betulínico y los biciclamos. Esta actividad los asemeja a los péptidos que interactúan

Cuadro 1.

Mecanismos generales de acción de los antivirales.

Clase terapéutica	Etapas diana del ciclo viral	Ejemplo (s) molécula(s) antiviral(s) [virus diana(s)]
Inhibidor de entrada	Fijación sobre el receptor celular	Sulfato de dextrano (virus con envoltura) Pleconarilo (enterovirus)
	Fijación sobre el correceptor celular	Maraviroc (VIH-1 que utiliza el CCR5 como correceptor)
	Fusión de la envoltura con la membrana celular	Enfuvirtida (VIH-1) Docosanol (virus con envoltura)
Inhibidor de la replicación	Decapsidación	Rimantadina (gripe A)
	Integración del genoma	Raltegravir (VIH-1)
	Replicación del genoma	Aciclovir (VHS) Efavirenz (VIH-1) Entecavir (VHB) Sofosbuvir (VHC)
	Transcripción de los ARN mensajeros	Ribavirina (virus ARN)
	Traducción de los ARN mensajeros	Oligonucleótido antisentido (VIH-1)
	Escisión de los precursores proteicos	Boceprevir (VHC)
	Inhibición del ensamblaje	Encapsidación
Inhibición de la liberación y de la maduración	Escisión de los precursores proteicos	Lopinavir (VIH-1) Bevirimat (VIH-1) BMS-955176 (VIH-1)
	Adquisición de la envoltura	Tecovirimat (poxvirus)
	Liberación del virus.	Oseltamivir (gripe A)

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHS: virus herpes simple; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; ARN: ácido ribonucleico; CMV: citomegalovirus.

específicamente con la proteína viral de fusión gp41 del VIH-1, como la enfuvirtida [3]. La decapsidación viral es la diana de moléculas como la amantadina y la rimantadina, que interactúan con la proteína de matriz M2 del virus de la gripe A, o la rodanina, la arildona, la chalcona y el pirodávir que se unen a la cápside de los enterovirus y rinovirus.

Los inhibidores de la replicación del genoma viral difieren según la naturaleza de dicho genoma (ADN o ARN) y su estrategia de replicación. Entre ellos, los inhibidores de las ADN polimerasas, enzimas que incluyen las ADN polimerasas dependientes de ADN y la ADN polimerasa dependiente de ARN o transcriptasa inversa de los retrovirus son actualmente una clase terapéutica muy importante [3]. Se clasifican a su vez en dos categorías: por una parte, los análogos estructurales de los sustratos o productos de la enzima que engloban los análogos de nucleósidos, de nucleótidos o de pirofosfato que interfieren con el sitio catalítico; por otra parte, las moléculas que tienen una afinidad por la enzima, pero que no son análogos de sustrato o de productos, denominados a menudo inhibidores no nucleosídicos. Los análogos nucleosídicos o nucleotídicos inhiben la ADN polimerasa viral por un mecanismo competitivo y/o de terminación prematura de la síntesis de ADN. Antes de ello, deben fosforilarse en la célula por la acción de cinasas celulares, o en ocasiones de una enzima codificada por el propio virus diana. Los análogos de pirofosfato ejercen su inhibición sin necesidad de esta modificación. Lo mismo sucede para los inhibidores no nucleosídicos de las ADN polimerasas, que engloban moléculas de estructuras muy diversas y que se han descrito esencialmente en el caso de la transcriptasa inversa del VIH-1 [1, 3]. Los inhibidores de las ARN polimerasas dependientes de ARN son en comparación menos numerosos que los inhibidores de las ADN polimerasas, pero recientemente han tenido un éxito espectacular en el tratamiento de la hepatitis C; también incluyen inhibidores nucleosídicos y no nucleosídicos [6]. Asimismo, hay inhibidores eficaces que se dirigen contra otras proteínas virales que participan directa o indirectamente en la replicación de los genomas virales, como la helicasa que separa las cadenas complementarias del ADN antes de su replicación, la ribonucleótido reductasa que cataliza la producción de desoxirribonucleótidos difosfato y trifosfato, la integrasa del VIH que permite la integración de la ADN proviral en los cromosomas celulares o la proteína NS5A del VHC, cuyo papel funcional aún no se conoce con detalle [2, 3, 7].

Los inhibidores del ensamblaje, de la maduración y de la liberación de las partículas virales fuera de la célula incluyen, en

particular, los inhibidores de la terminasa que permite la encapsidación del ADN del citomegalovirus (CMV) y los inhibidores de proteasas que han demostrado una eficacia biológica y clínica considerable contra el VIH y el VHC [3]. También pertenecen a esta clase los inhibidores de la neuraminidasa de los virus de la gripe, enzima que favorece la liberación de las partículas virales por escisión del ácido siálico que sirve de receptor al virus.

Algunos fármacos antivirales tienen un modo de inhibición más complejo, porque pueden intervenir en diferentes etapas del ciclo replicativo o conjuntamente tanto sobre la multiplicación viral como sobre la respuesta inmunitaria antiviral. En esta categoría se clasifican los distintos interferones, la ribavirina, el imiquimod y los oligonucleótidos antisentido, a semejanza del fomivirsen dirigido contra el CMV, que inhibiría a la vez la fijación de las partículas virales, la actividad de las ARN polimerasas y la traducción de los ARN mensajeros [8].

Límites de la quimioterapia antiviral

La especificidad de la acción antiviral, propiedad indispensable para las moléculas que ejercen su actividad en el interior de la célula, se asocia en la mayoría de los casos a un espectro de actividad estrecha que obliga a realizar un diagnóstico preciso de la infección que se va a tratar y se opone al concepto de un tratamiento antiviral de amplio espectro, que puede realizarse a ciegas llegado el caso.

La intensidad de la acción antiviral de una molécula determinada suele ser modesta, si bien esta molécula conserva su interés si sus efectos son muy específicos del virus diana, muy poco tóxicos para las células y se asocian a los de otros fármacos antivirales o de los efectores inmunitarios. En estos casos, la utilización en monoterapia puede ser insuficiente para contrarrestar la amplificación exponencial del virus, sobre todo si el paciente presenta una inmunodepresión. La ineficacia sobre los virus en estado latente, cuyo genoma no se replica ni se transcribe, es otra gran limitación de los fármacos antivirales actuales. Esto hace que proyectos de erradicación (curación) de ciertas infecciones virales crónicas, como las infecciones por VIH, VHB y virus herpes, sean muy hipotéticos. El objetivo es más difícil de lograr porque estas infecciones crónicas se localizan en reservorios tisulares o celulares del organismo en los que las barreras fisiológicas o farmacológicas pueden protegerlos de la acción de los antivirales circulantes. Sin embargo, el control de la reactivación viral a partir del estado de latencia, si no

se logra la erradicación total, basta en ocasiones para prevenir la aparición de signos clínicos. Esta estrategia se apoya en el uso de la quimioterapia antiviral convencional, como lo ha demostrado la prevención de la enfermedad por CMV por los antivirales en los trasplantados de órganos [9].

La resistencia a un antiviral se debe a la selección de virus mutantes que presentan alteraciones de las proteínas virales que son la diana del fármaco [10]. Esto es una consecuencia directa de la variabilidad genética de los genomas virales, en particular los de los virus ARN, y a la especificidad de acción de los fármacos utilizados. La aparición de mutantes resistentes es en gran medida inevitable y suele considerarse además la mejor prueba de la especificidad de acción de un antiviral. Sin embargo, se debe limitar obligatoriamente su promoción en el seno de las poblaciones virales del organismo infectado. La aparición de mutantes resistentes y la replicación viral están íntimamente relacionadas: el mantenimiento de un nivel elevado de replicación viral, causante de mutaciones en todo el genoma, en presencia de una molécula antiviral, que ejerce una presión de selección sobre estos mutantes, es la situación más adecuada para favorecer el desarrollo de la resistencia. La inmunodepresión, que disminuye la actividad de los efectores inmunitarios antivirales, contribuye en la mayoría de los casos a la aparición de la resistencia [9]. Algunas mutaciones son además susceptibles de inducir una resistencia cruzada a varios fármacos de la misma clase, lo que agrava el impacto negativo del fenómeno. Por tanto, es esencial en teoría disponer de fármacos antivirales dirigidos contra el mismo virus, pero que pertenezcan a clases terapéuticas diferentes. Las mutaciones de resistencia confieren una ventaja selectiva al virus mutado en presencia del antiviral, mientras que en ausencia del fármaco, algunas de ellas tienden a disminuir la eficacia de la replicación (*fitness*) respecto a la de los virus que no poseen estas mutaciones. Por tanto, la dinámica de las subpoblaciones virales sensibles y resistentes puede ser compleja y su impacto variable en el seno de un individuo infectado, pero la aparición de la resistencia a los antivirales suele dar lugar a un fracaso terapéutico.

El fracaso terapéutico se debe en ocasiones a las propiedades farmacológicas desfavorables de la molécula antiviral administrada. Una de estas propiedades en particular es la biodisponibilidad oral del producto que, si es reducida, puede mejorarse mediante la asociación a otras moléculas: esto permite definir un profármaco que se absorbe mejor por vía digestiva y que se metaboliza a continuación en el organismo para dar lugar a la molécula antiviral inicial (Cuadro 2). Estas propiedades farmacológicas pueden consistir también en las interacciones con otros fármacos, que sean a su vez antivirales o que tengan otra función terapéutica: estas interacciones son susceptibles de modificar las concentraciones sanguíneas circulantes de las moléculas administradas o las concentraciones intracelulares de las formas activadas de estas moléculas.

La toxicidad celular de los antivirales se explica por el hecho de que actúan en el interior de las células y, a pesar de su especificidad, interfieren en cierta medida con el funcionamiento de las enzimas celulares homólogas de las enzimas virales diana. Un ejemplo clásico es la actividad inhibitoria de ciertos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH sobre la ADN polimerasa gamma de las mitocondrias. El índice de selectividad que relaciona el efecto antiviral de una molécula con su toxicidad celular en un modelo experimental celular o animal es, por otra parte, uno de los parámetros más importantes y más precoces que deben considerarse en el desarrollo de un fármaco antiviral [3]. Esta toxicidad suele restringir las posologías máximas administrables a diario y la administración prolongada de ciertos antivirales, en el caso de las infecciones virales persistentes, aumenta aún más el riesgo de revelar efectos secundarios que han pasado desapercibidos durante tratamientos cortos de infecciones agudas. Por el contrario, la utilización de dosis elevadas o la administración de compuestos que tengan una alta toxicidad por vía sistémica son posibles por vía tópica, como en los colirios oftálmicos prescritos para las infecciones virales oculares.

Por último, la consideración de todas estas limitaciones en la creación y el desarrollo de un fármaco antiviral explican el coste elevado de este proceso y la importancia del retorno de la inversión para las empresas farmacéuticas que lo llevan a cabo. Las

previsiones de resultados económicos, al menos en igual medida que la pertinencia médica, son elementos decisivos para los progresos de la quimioterapia antiviral.

Modalidades virológicas del seguimiento terapéutico

Además de la evolución de la semiología clínica asociada, una infección viral tratada se sigue por la medición de la carga viral, cuya disminución refleja la eficacia terapéutica [9]. Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa pueden aplicarse a una gran diversidad de muestras biológicas y permiten informar con una precisión aceptable de la variación en el tiempo del número de copias del genoma viral en la sangre circulante o en un compartimento dado del organismo. Se definen los umbrales y las cinéticas de reducción que son predictivas de la respuesta al tratamiento. El mantenimiento de la carga viral en su nivel de origen o su rebote después de una disminución inicial reflejan un fracaso terapéutico. Como se ha indicado antes, una de las razones posibles de este fracaso es la aparición de una resistencia a los antivirales. Esta resistencia se busca ahora de forma empírica por la secuenciación nucleotídica de los genomas virales cuando se conoce adecuadamente la serie de mutaciones de resistencia para el virus y el antiviral implicados. En su defecto, la caracterización fenotípica de la resistencia gracias a las pruebas de sensibilidad a los antivirales en cultivo celular es una opción más costosa desde los puntos de vista técnico y económico, que sólo puede utilizarse si el virus implicado es cultivable [10]. Obliga al aislamiento previo de la cepa viral en el paciente en quien ha fracasado el tratamiento y a la comparación de los resultados de las pruebas con los de las cepas sensibles de referencia.

■ Antivirales disponibles actualmente

Virus ADN

Dado que el VHB está excluido de este artículo, los principales virus ADN para los que existe una quimioterapia antiviral eficaz y bien validada para su uso médico son los virus herpes y, en menor medida, los adenovirus, los virus del papiloma (virus del papiloma humano [VPH]) y los poxvirus. La mayoría de los fármacos utilizados en este contexto son inhibidores de la síntesis del ADN viral, a la cabeza de los cuales se sitúan los análogos nucleosídicos, cuyo representante prototípico es el aciclovir (Cuadros 2 y 3).

El aciclovir ([ACV], acicloguanosina) es un análogo nucleosídico de la 2'-desoxiguanosina, de la que se diferencia por la presencia de un azúcar acíclico. Es activo contra el virus herpes simple de tipo 1 y 2 (VHS-1, VHS-2) y el virus varicela-zóster (VVZ), para los que es el tratamiento de referencia [2, 3]. El ACV en forma trifosforilada inhibe la síntesis del ADN por competición con la 2'-desoxiguanosina trifosfato, sustrato natural de la ADN polimerasa viral, enzima codificada respectivamente por los genes *UL30* del VHS y *ORF28* del VVZ. Si el ACV se incorpora a la cadena de ADN que se está sintetizando, no se puede formar ningún enlace fosfodiéster con el nucleótido siguiente, lo que añade al mecanismo de competición un fenómeno de terminación de cadena. La triple fosforilación del ACV en el interior de las células es una etapa de activación indispensable para la actividad antiviral. Una enzima codificada respectivamente por los genes *UL23* del VHS y *ORF36* del VVZ, la timidina cinasa (TC), realiza la fosforilación del ACV en ACV monofosfato. Las cinasas celulares fosforilan a continuación el ACV monofosfato en ACV difosfato y después en ACV trifosfato. La TC no parece indispensable para la multiplicación del virus en cultivo celular *in vitro*, pero su papel es fundamental en la infección *in vivo* y las cepas de VHS que han perdido su actividad TC suelen tener una virulencia menor. La implicación conjugada de las dos enzimas virales, TC y ADN polimerasa, en el modo de acción del ACV explica la gran selectividad de este fármaco y su escasa toxicidad, pues su efecto inhibitorio sólo se expresa en las células infectadas y respeta las células sanas. Las mutaciones responsables de la resistencia adquirida al ACV

Cuadro 2.

Estructuras y dianas de los principales antivirales (salvo los antirretrovirales y los compuestos dirigidos contra los virus de la hepatitis B y C).

DCI (abreviatura)	Estructura química	Virus diana(s) ^a	Etapas diana del ciclo viral	Molécula viral diana	Otra proteína viral interviniente	Profármaco
Aciclovir (ACV)	Análogo nucleosídico de la 2'-desoxiguanosina	VHS-1, VHS-2, VVZ, CMV ^b , VEB	Replicación del genoma viral	ADN polimerasa	Timidina cinasa	Valaciclovir (valil-éster del aciclovir)
Penciclovir (PCV)	Análogo nucleosídico de la 2'-desoxiguanosina	VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB	Replicación del genoma viral	ADN polimerasa	Timidina cinasa	Famciclovir
Ganciclovir (GCV)	Análogo nucleosídico de la 2'-desoxiguanosina	VHS-1, VHS-2, VVZ, CMV, VHH-6	Replicación del genoma viral	ADN polimerasa	Timidina cinasa, fosfotransferasa	Valganciclovir (valil-éster del ganciclovir)
Brivudina (BVDU)	Análogo nucleosídico de la 2'-desoxiuridina	VHS-1, VVZ, VEB	Replicación del genoma viral	ADN polimerasa	Timidina cinasa	-
Trifluridina (TFT)	Análogo nucleosídico de la 2'-desoxiuridina	VHS-1, VHS-2, VVZ, CMV, poxvirus	Replicación del genoma viral	ADN polimerasa	-	-
Idoxuridina (IDU)	Análogo nucleosídico de la 2'-desoxiuridina	VHS-1, VHS-2, VVZ, CMV, poxvirus	Replicación del genoma viral	ADN polimerasa	-	-
Cidofovir (CDV)	Análogo nucleotídico fosfonato de la 2'-desoxicitidina monofosfato	VHS-1, VHS-2, VVZ, CMV, VHH-6, VPH, poxvirus, adenovirus	Replicación del genoma viral	ADN polimerasa	-	Brincidofovir
Adefovir	Análogo nucleotídico fosfonato de la 2'-desoxiadenosina monofosfato	VHS-1, VHS-2, CMV, VEB, VHB, VIH	Replicación del genoma viral	ADN polimerasa	-	Adefovir dipivoxilo
Foscarnet (PFA, FOS)	Análogo fosfonato del pirofosfato	VHS-1, VHS-2, VVZ, CMV, VHH-6, VIH, VHB	Replicación del genoma viral	ADN polimerasa	-	-
Maribavir	Benzimidazol	CMV, VEB	Fosforilación de proteínas virales	Fosfotransferasa pUL97	-	-
Letemovir	Dihidroquinazolina	CMV	Encapsidación del genoma viral	Terminasa	-	-
Pritelivir	Tiazolamida	VHS-1, VHS-2	Replicación del genoma viral	Helicasa-primasa	-	-
Amenamevir	Oxadiazolefenil-carboxamida	VHS-1, VHS-2, VVZ	Replicación del genoma viral	Helicasa-primasa	-	-
Tecovirimat (ST-246)	Benzamida	Poxvirus	Liberación de las partículas virales	Fosfolipasa	-	-
Fomivirsen	Oligonucleótido antisentido fosforotioato	CMV	Traducción de los ARNm	ARNm de las proteínas MIE2	-	-
Favipiravir	Derivado pirazincarboxamida	Virus de la gripe, flavivirus, arenavirus, bunyavirus, filovirus	Replicación del genoma viral	ARN polimerasa	-	-
Peramivir	Derivado ciclopentano	Virus de la gripe A y B	Liberación de las partículas virales	Neuraminidasa	-	-
Oseltamivir	Acetamido-ciclohexeno	Virus de la gripe A y B	Liberación de las partículas virales	Neuraminidasa	-	-
Zanamivir	Ácido guanido-neuramínico	Virus de la gripe A y B	Liberación de las partículas virales	Neuraminidasa	-	-
Amantadina	Amina tricíclica	Virus de la gripe A	Decapsidación Maduración	Proteína M2	-	-
Rimantadina	Amina tricíclica	Virus de la gripe A	Decapsidación Maduración	Proteína M2	-	-
Rivabirina (RBV)	Análogo nucleosídico carboxamida de la guanosina	Virus de la gripe, flavivirus, paramixovirus, arenavirus, bunyavirus	Adición de la caperuza al ARNm, replicación y transcripción de ARN, síntesis de GTP (modulación de la respuesta inmunitaria)	ARN polimerasa	-	Viramidina (taribavirina)
Artesunato	Peróxido sesquiterpénico	CMV	Síntesis de proteínas virales	NA (modulación de las vías de activación celular)	-	-
Pleconarilo	Fenil-oxadiazol	Enterovirus, rinovirus	Fijación al receptor	Proteína de cápside Vp1	-	-

Cuadro 2.

(continuación) Estructuras y dianas de los principales antivirales (salvo los antirretrovirales y los compuestos dirigidos contra los virus de la hepatitis B y C).

DCI (abreviatura)	Estructura química	Virus diana(s) ^a	Etapas diana del ciclo viral	Molécula viral diana	Otra proteína viral interviniente	Profármaco
Docosanol	Alcohol graso	VHS-1, VHS-2	Penetración intracelular del virus	Fusión de la envoltura con la membrana celular	-	-
Imiquimod	Imidazoquinolina	VPH, VHS-1, VHS-2, poxvirus	NA (estimulación de la respuesta inmunitaria local)	NA (agonista de TLR)	NA	-
Interferones (IFN)	Proteínas que tienen funciones de citocinas y pertenecen a tres subfamilias (I, II y III)	Muchos virus, como el VHC, VHB, virus herpes, VPH	Múltiples etapas como la transcripción y traducción de los genes virales	NA (inducción de proteínas celulares de resistencia a la infección)	NA	Forma inyectable: interferón α conjugado con polietilenglicol

DCI: denominación común internacional; VHS: virus herpes simple; VVZ: virus varicela-zóster; CMV: citomegalovirus; VEB: virus de Epstein-Barr; ADN: ácido desoxirribonucleico; VHH-6: virus herpes humano 6; VPH: virus del papiloma humano; VHB: virus de la hepatitis B; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; ARNm: ácido ribonucleico mensajero; GTP: guanosina trifosfato; NA: no aplicable; TLR: receptor tipo Toll.

^a Virus para los que los datos experimentales permiten prever una eficacia antiviral durante la administración al ser humano.

^b Actividad inhibitoria restringida.

afectan en la mayoría de los casos al gen de la TC y, con menos frecuencia, al gen de la ADN polimerasa [11]. Esta resistencia aparece casi exclusivamente en personas inmunodeprimidas tratadas durante períodos de varios meses. Las mutaciones del gen de la TC dan lugar a formas truncadas inactivas de la enzima o a enzimas funcionales, pero que tienen una afinidad alterada por el ACV. Estas mutaciones suelen acompañarse de una resistencia cruzada al ganciclovir (GCV) y al penciclovir (PCV), que se describen más adelante. El valaciclovir (Val-ACV) es el éster L-valil del aciclovir, que se convierte en ACV después de atravesar la barrera digestiva.

El PCV es también un compuesto acíclico análogo de la 2'-desoxiguanosina cuya actividad inhibitoria se ejerce contra el VHS-1, VHS-2, VVZ y que implica a las mismas enzimas virales que el ACV. El famciclovir (FCV) es el precursor éster diacetil-6-desoxi del penciclovir, lo que permite la administración oral del fármaco [3].

El GCV también tiene una estructura análoga de la 2'-desoxiguanosina, y se diferencia de la del ACV por la presencia de un grupo hidroximetilo [2]. Es activo contra el VHS-1, VHS-2, VVZ, pero también (y sobre todo) contra el CMV y el virus herpes humano 6 (VHH-6). Debido a que tiene una toxicidad para las células hematopoyéticas mucho mayor que la del ACV y a la frecuencia elevada de resistencias cruzadas entre el ACV y el GCV, el GCV no está indicado en las infecciones humanas por VHS-1, VHS-2 y VVZ. Sin embargo, el hecho de que el GCV sea un sustrato excelente para la TC del VHS explica la utilización de este fármaco en los protocolos de terapia génica en los que se usa la TC del VHS como gen suicida para destruir las células eucariotas diana. El GCV es uno de los fármacos de elección para el tratamiento de las infecciones graves por CMV y VHH-6 [9, 12]. Estos últimos virus no tienen TC y la fosforilación del GCV en GCV monofosfato la realizan fosfotransferasas, aún denominadas proteína cinasas o ganciclovir cinasas, codificadas por los genes *UL97* y *U69* del CMV y del VHH-6, respectivamente. Sin embargo, estas enzimas tienen una menor actividad sobre el GCV que la TC del VHS, lo que explicaría la menor selectividad del GCV. El GCV se administra por vía intravenosa y su biodisponibilidad por vía oral es baja. Un valil-éster del ganciclovir, el valganciclovir (Val-GCV), es un profármaco que permite la administración oral del compuesto, pero su toxicidad potencial para las células de la médula ósea se mantiene.

Se han utilizado otros análogos nucleosídicos, principalmente contra el VHS-1 y, en menor medida, contra el VVZ [2, 3]. La vidarabina (Vira-A, Ara-A) es un análogo de la 2'-desoxiadenosina, en la que la molécula de desoxirribosa se ha sustituido por una molécula de arabinosa. Desde el punto de vista histórico, fue el primer antiviral administrado con un cierto éxito en la encefalitis herpética. La arabinosa también está presente en la molécula de sorivudina (BVaraU), que tiene también como base nitrogenada el uracilo modificado por la adición de un grupo bromovinilo. Sin embargo, en el caso de la BVaraU, las enzimas celulares no pueden

realizar la conversión de la forma monofosfato en forma difosfato y es la TC viral del VHS-1 (pero no la del VHS-2) la que realiza esta reacción. La brivudina (BVDU) está constituida por la misma base que la sorivudina, pero asociada en este caso a la molécula de desoxirribosa presente en los nucleósidos naturales [2, 13]. La BVDU, al igual que la BVaraU, no se puede administrar simultáneamente con la molécula antineoplásica 5-fluorouracilo (5FU), porque inhibe la enzima que cataboliza el 5FU y potencia considerablemente la citotoxicidad de este último. La idoxuridina (IDU), IUdR) y la trifluridina ([TFT], trifluoro timidina) son dos análogos nucleosídicos muy parecidos a la brivudina, con un átomo de yodo y un radical trifluorometilo, respectivamente, que modifican la base nitrogenada [2]. Se utilizan únicamente por vía local para el tratamiento de la queratitis herpética (Cuadro 3).

Los análogos nucleotídicos tienen una estructura parecida a la de los nucleótidos monofosfato y actúan independientemente de la acción de las enzimas virales de fosforilación, TC o fosfotransferasas [14]. El cidofovir (HPMPC, CDV) es un compuesto acíclico fosfonato análogo de la 2'-desoxicitidina. Este compuesto es activo contra muchos virus ADN bicatenario: VHS, CMV, VHH-6, adenovirus, poliomavirus como los virus BK (VBK) y JC (VJC), VPH, poxvirus. A pesar de su toxicidad renal, es de utilidad en las infecciones graves por VHS, VVZ y CMV cuando existe una resistencia a las moléculas antiherpéticas dependiente de las enzimas virales de fosforilación [3]. Sin embargo, las mutaciones de los genes de las ADN polimerasas herpéticas pueden conferir una resistencia cruzada al foscarnet, al GCV y al CDV, lo que plantea grandes dificultades terapéuticas en los pacientes afectados [15]. La actividad contra los poliomavirus y VPH puede parecer paradójica, porque estos virus no codifican una ADN polimerasa específica. El mecanismo de acción se basaría en este caso en una interacción con un cofactor viral de la ADN polimerasa celular. Un éster lipídico del CDV, el brincidofovir (HDP-CDV) se ha diseñado como un profármaco oral de esta molécula y, además tiene una toxicidad renal mucho menor que la del CDV. El adefovir (PMEA, ADV) es un análogo nucleotídico fosfonato acíclico de la 2'-desoxiadenosina monofosfato [14]. También es activo contra el VIH y muchos virus ADN: VHS-1, VHS-2, CMV, virus de Epstein-Barr (VEB), VHB. Su toxicidad renal ha hecho que se restrinja su utilización a la hepatitis B crónica, para la que se utilizan dosis menores. Se debe señalar que el tenofovir, otro análogo nucleotídico fosfonato acíclico ampliamente utilizado contra el VIH y el VHB, no tiene una actividad suficiente contra los virus herpes para plantear su utilización clínica contra estos virus.

El foscarnet, o ácido fosfonofórmico (FOS, PFA), es un análogo de pirofosfato. El espectro de actividad del FOS es mucho mayor que el de los análogos nucleosídicos e incluye al VHS-1, VHS-2, VVZ, CMV, VHH-6, VIH y VHB [2, 3]. Su mecanismo de acción es una inhibición competitiva en el sitio de unión del pirofosfato en el sitio activo de la ADN polimerasa diana, por lo que no necesita fosforilación previa de la molécula antiviral. Tiene toxicidad renal

Cuadro 3.

Indicaciones y propiedades farmacológicas de los principales antivirales (salvo los antirretrovirales y los compuestos dirigidos contra los virus de la hepatitis B y C).

DCI (abreviatura)	Indicación(es)	Vía de administración	Dosis media diaria ^a por vía sistémica	Catabolismo Eliminación	Efectos secundarios por vía sistémica
Aciclovir (ACV)	Infecciones por VHS (encefalitis, herpes cutaneomucoso, herpes neonatal) Infecciones por VVZ (varicela, zóster)	Oral i.v. Tópica	1 g (VHS), 4 g (VVZ) 30 mg/kg (i.v.) ^b Valaciclovir: 1 g (VHS), 3 g (VVZ)	Eliminación renal	Neurológicos Renales
Penciclovir (PCV)	Herpes cutaneomucoso Herpes zóster	Oral (para el famciclovir) Tópica	Famciclovir: 1 g (VHS y VVZ)	Eliminación renal y digestiva	Digestivos Cefalea
Ganciclovir (GCV)	Infecciones por CMV y VHH-6	i.v. Oral (para el valganciclovir)	10 mg/kg Valganciclovir: 1.800 mg	Eliminación renal	Hematológicos
Brivudina (BVDU)	Queratitis por VHS Herpes zóster	Oral Tópica	125 mg	Catabolismo hepático	Hematológicos Tóxicos importantes si se asocia a 5-fluorouracilo (SFU)
Trifluridina (TFT)	Queratitis por VHS	Tópica	NA	NA	NA
Idoxuridina (IDU)	Queratitis por VHS	Tópica	NA	NA	NA
Cidofovir (CDV)	Infecciones por CMV, VHH-6, VHS, VVZ (si resistencia a los otros antiherpéticos) Infecciones por adenovirus, poxvirus, VPH, VBK, VJC	i.v. asociado a probenecid	5 mg/kg una vez a la semana ^b	Eliminación renal	Renales
Adefovir	En la actualidad, sólo está indicado en la hepatitis B	Oral (para el profármaco)	10 mg (VHB) [60 mg (VHS)]	Eliminación renal	Renales
Foscarnet (PFA, FOS)	Infecciones por CMV, VHH-6 Infecciones por VHS, VVZ (si resistencia a ACV)	i.v.	180 mg/kg ^b	Eliminación renal	Renales
Maribavir	Infecciones por CMV (si resistencia a los otros antiherpéticos)	Oral	800-1.600 mg ^c	Eliminación renal	Gustativos
Letermovir	Infecciones por CMV	Oral	120-240 mg ^c	Eliminación digestiva	Digestivos leves
Pritelivir	Herpes cutaneomucoso	Oral	400 mg ^c por semana	ND	Digestivos
Amenamevir	Herpes cutaneomucoso Herpes zóster	Oral	1.200 mg ^b	ND	Digestivos leves
Tecovirimat (ST-246)	Infección por poxvirus	Oral	600 mg	ND	Digestivos leves
Fomivirsen	Retinitis por CMV	Local (intraocular)	165-300 µg	NA	NA
Favipiravir	Fiebre Ébola	Oral i.v.	2.400 mg 300 mg/kg	ND	ND
Peramivir	Gripe A y B	i.v.	600 mg	Eliminación renal	Hematológico Digestivo
Oseltamivir	Gripe A y B	Oral	75-150 mg	Eliminación renal	Digestivo Neurológico
Zanamivir	Gripe A y B	Inhalación i.v.	1.200 mg (i.v.)	Eliminación renal	Hepático Neurológico
Amantadina	Gripe A	Oral	200 mg	Eliminación renal	Neurológico
Rimantadina	Gripe A	Oral	200 mg	Eliminación renal	Neurológico
Ribavirina (RBV)	Infecciones por virus respiratorio sincitial y virus de la gripe Infecciones por arenavirus y bunyavirus	Oral Aerosol i.v.	1.000-1.200 mg	Catabolismo hepático Eliminación renal	Hematológico Mutagenicidad y teratogenicidad
Artesunato	Infecciones por CMV	Oral	100-200 mg	ND	Hematológico Cardíaco
Pleconarilo	Rinofaringitis Infecciones por enterovirus	Intranasal Oral	600 mg (v.o.)	Hepático	Digestivo
Doconasol	Herpes cutáneo	Tópica	NA	NA	NA
Imiquimod	Infecciones cutáneas por VPH	Tópica	NA	NA	NA
Interferones	Infecciones cutaneomucosas por VPH	i.m. s.c. Intralesional	Variables: 6-20 millones de UI o 90-180 µg (formas pegiladas) a la semana	Aclaramiento complejo en el que intervienen muchos órganos	Neurológico Cardíaco Hematológico

DCI: denominación común internacional; VHS: virus herpes simple; VVZ: virus varicela-zóster; i.v.: por vía intravenosa; CMV: citomegalovirus; VHH-6: virus herpes humano 6; NA: no aplicable; VPH: virus de papiloma humano; VBK: virus BK; VJC: virus JC; VHB: virus de la hepatitis B; ND: dato no disponible; v.o.: vía oral; i.m.: vía intramuscular; s.c.: vía subcutánea.

^a Salvo que se indique otra distinta.

^b Debe adaptarse a la función renal.

^c Se están realizando ensayos terapéuticos

y está indicado principalmente en las infecciones graves por CMV y VHH-6, así como en las infecciones por VHS y VVZ causadas por virus resistentes al ACV.

Otras enzimas distintas a la ADN polimerasa se han usado como dianas de antivirales dirigidos contra los virus ADN y actualmente están disponibles o a punto de serlo. El maribavir es un compuesto benzimidazólico que inhibe la fosfotransferasa (o proteína cinasa) codificada por el gen *UL97* del CMV. Esta enzima interviene en la fosforilación de muchas proteínas implicadas en la replicación y el ensamblaje de las partículas virales, así como en la modulación del funcionamiento celular durante la infección viral. También interviene en la fosforilación del GCV como se ha indicado previamente por lo que se comprende que el maribavir sea un antagonista del GCV [2]. El maribavir sería una alternativa interesante contra las cepas de citomegalovirus resistentes a los antiherpéticos clásicos, pero su desarrollo se ha frenado un poco por los resultados decepcionantes de ensayos de fase III. Los inhibidores del complejo helicasa-primasa del VHS-1 y del VHS-2 incluyen el pritelivir y el amenamevir, que han proporcionado resultados prometedores [16]. El letermovir es un inhibidor específico de la terminasa del CMV, un heterodímero codificado por los genes muy conservados *UL56* y *UL89*, y causa pocos efectos secundarios [17]. En la actualidad, se está usando en ensayos terapéuticos.

El artesunato, un antipalúdico derivado de la artemisinina, es un inhibidor de las vías de activación de las células eucariotas y es eficaz in vitro e in vivo contra el CMV, probablemente al inhibir la expresión de las proteínas muy precoces y precoces del virus [18]. Su tolerabilidad es buena y en la actualidad se está usando en ensayos de fase III.

El tecovirimat (ST-246) es un inhibidor de los poxvirus, que bloquea la producción de las partículas virales extracelulares con envoltura al dirigirse contra una glucoproteína viral muy conservada implicada en el proceso de adquisición de la envoltura [19]. Su eficacia se ha demostrado experimentalmente contra el virus de la vacuna y el virus de la viruela del simio. Solo o en asociación con el brincidofovir, constituiría una alternativa contra las formas graves de infecciones humanas por poxvirus, e incluso contra una utilización bioterrorista del virus de la viruela.

Virus ARN

Dado que el VIH y el VHC están excluidos de este artículo, los principales virus ARN contra los que se usa una quimioterapia antiviral de eficacia demostrada son los virus de la gripe (Cuadros 2 y 3). Se dispone de pocos inhibidores de las ARN polimerasas dependientes de ARN (replicasas), como la ribavirina o, más recientemente, el favipiravir. Sin embargo, el éxito reciente de esta clase terapéutica contra el VHC puede presagiar la aparición de nuevos fármacos muy eficaces y selectivos.

La ribavirina es un análogo nucleosídico de síntesis que tiene un espectro teórico muy amplio de actividad antiviral y presenta una actividad inhibidora contra ciertas ARN polimerasas dependientes de ARN, en particular la del VHC. De hecho, su modo de acción es más complejo, lo que explica que algunos virus ADN sean también sensibles experimentalmente a este inhibidor [2, 8]. La ribavirina actuaría sobre la maduración de los ARN mensajeros virales en la etapa de adquisición de la caperuza en 5'. Por otra parte, dado que es un análogo de la guanosina, la ribavirina en forma monofosfato inhibiría la actividad de la enzima inosina-monofosfato-deshidrogenasa, lo que da lugar a una disminución de la concentración de guanosina trifosfato. También sería un inhibidor de la actividad transcriptasa de ciertas ARN polimerasas virales mediante una acción específica sobre la iniciación y la elongación de los transcritos. Por último, modularía la respuesta inmunitaria en el sentido de una transición del tipo de respuesta de Th2 hacia Th1. Aparte del tratamiento de las infecciones por VHC, su utilización actual se limita al tratamiento en aerosol de las infecciones graves por el virus respiratorio sincitial y los virus de la gripe. También constituye una alternativa empírica, en administración intravenosa, en las fiebres hemorrágicas graves debidas a arenavirus (fiebre de Lassa) o a los bunyavirus (fiebre de Congo-Crimea, fiebre del valle del Rift), así como en las infec-

ciones respiratorias graves debidas a los coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave y del síndrome respiratorio de Oriente Medio.

Dos análogos del ácido siálico (el zanamivir y el oseltamivir), así como el peramivir, son inhibidores de la neuraminidasa, enzima que favorece la liberación de las partículas virales de los virus de la gripe al escindir las moléculas de ácido siálico presentes en el moco respiratorio [2, 3]. El zanamivir por vía inhalatoria y el oseltamivir por vía oral son activos contra las infecciones por los virus de la gripe A y B, en el tratamiento tanto profiláctico como curativo. Ambas moléculas tienen una interacción diferente con el sitio activo de la neuraminidasa, lo que explica que ciertos virus resistentes al oseltamivir sean sensibles al zanamivir.

La amantadina y la rimantadina interactúan con la proteína de la matriz M2 del virus de la gripe A, proteína que intervendría en dos momentos del ciclo viral: precozmente, durante la decapsidación viral y tardíamente, en el proceso de maduración y de liberación de las partículas virales. La eficacia de la amantadina y de la rimantadina se ha demostrado en el tratamiento curativo y profiláctico de la gripe A, mientras que estas moléculas son inactivas sobre los virus de la gripe B. Debido al nivel de resistencia actual de las cepas de gripe A circulantes a los adamantanos, estos dos antivirales no se recomiendan ni en la prevención ni en el tratamiento de la gripe [2, 3].

■ Desarrollos futuros

Nuevas moléculas de clases terapéuticas ya identificadas

El número y la diversidad de los inhibidores de ADN polimerasas, ARN polimerasas, proteasas, helicinas y proteína cinasas virales ya caracterizadas pueden aumentar en el futuro. Después de un desarrollo inicial de la quimioterapia antiviral basada en el cribado amplio de grandes bancos de compuestos químicos, han surgido estrategias más dirigidas. Éstas se basan en particular en los progresos de la química combinatoria que permite, a partir de un compuesto prototipo que presenta propiedades interesantes, producir derivados con el fin de aumentar la potencia y la selectividad de actividad antiviral. De forma convergente, el análisis estructural y la modelización tridimensionales permiten visualizar los sitios activos de las proteínas virales diana y, de este modo, predecir con éxito la estructura química de los posibles inhibidores. En el ámbito de los antiherpéticos, muchas moléculas están en la fase de desarrollo preclínico o de ensayos terapéuticos. Por ejemplo, el ciclopropavir es un análogo metilenciclopropano del GCV, activo in vitro contra el CMV, VHH-6, VEB y VHH-8, y actualmente se utiliza en ensayos de fase I. Su modo de acción consistiría en una inhibición de la fosfotransferasa del CMV, lo que explicaría el antagonismo con el GCV, como en el caso del maribavir. El omaciclovir (H2G) es un análogo de la 2'-desoxiguanosina activo contra varios virus herpes como el VHS-1, VVZ, VHH-6 y VEB.

Nuevas dianas virales

Muchas enzimas virales todavía no se han usado como diana de fármacos antivirales. Esto es lo que sucede, por ejemplo, con las ribonucleótidos reductasas y las proteasas de los virus herpes, que parecen ser dianas totalmente adecuadas [7]. Esto podría suceder también con muchas glucoproteínas de la envoltura viral que tienen un papel clave en la fijación y la penetración de las partículas o con proteínas no estructurales que actúan como cofactores o proteínas accesorias en la replicación o el ensamblaje. Aquí también, la modelización tridimensional de estas proteínas diana potenciales puede ser de una ayuda inestimable para la concepción y diseño de nuevos antivirales. El desarrollo espectacular de las moléculas dirigidas contra el VIH y el VHC muestra que estas estrategias innovadoras pueden lograr el éxito. Desde este punto de vista, es probable que los virus ARN distintos del VIH y del VHC contra los que la farmacopea es actualmente muy escasa, merezcan más inversiones.

Dianas celulares

Algunos antivirales, como el cidofovir y el adefovir, tienen una acción letal sobre las células tumorales. El artesunato, un antipalúdico, es un inhibidor del CMV, al igual que la leflunomida, un inmunosupresor que se administra en el tratamiento de la artritis reumatoide, que inhibiría también selectivamente la síntesis de la cubierta proteica que rodea la cápside del virus. Asimismo, algunos inhibidores de la proteína mTOR, como el sirolimús y el everolimús, tendrían un efecto inhibidor sobre las fases tardías del ciclo de replicación del CMV. Todos estos datos subrayan una vez más la estrecha imbricación entre el funcionamiento celular y el ciclo viral. La célula huésped contiene muchos ácidos nucleicos o proteínas propias que actúan como cofactores indispensables de la multiplicación viral y cuyo funcionamiento podría modularse en el sentido de una actividad antiviral directa o de una apoptosis de las células infectadas. Este direccionamiento celular permitiría también reconsiderar la cuestión de la latencia viral y de su erradicación. De este modo, se ha propuesto el uso de inhibidores de histona desacetilasa, junto con inhibidores de la replicación viral, para reactivar y destruir el genoma viral presente en forma episómica en el núcleo celular, en las enfermedades inducida por el VEB [20].

Estrategias de asociación

La modestia de la actividad antiviral de ciertos compuestos cuando se administran en monoterapia hace que se propongan asociaciones de antivirales que tengan una acción directa. El éxito de las terapias combinadas dirigidas contra el VIH y el VHC confirma la validez de esta estrategia. La potenciación de la actividad se debe no sólo al impacto directo acumulado sobre una o varias dianas virales, sino también en ocasiones a interacciones farmacológicas que mejoran las propiedades farmacodinámicas de uno de los productos: el ejemplo clásico es el del ritonavir, que potencia a los otros inhibidores de la proteasa del VIH. La adición a los anti-

virales directos de compuestos que modulan el funcionamiento celular hacia una resistencia a la infección viral iría en el mismo sentido.

■ Conclusión

Los éxitos de la quimioterapia antiviral en las tres últimas décadas, tanto en la prevención como en el tratamiento de varias enfermedades virales, son incontestables. Es importante que estos progresos se consoliden y se amplifiquen para permitir el tratamiento eficaz de un número cada vez mayor de enfermedades virales, con el mínimo de efectos secundarios y conservando una sinergia estrecha con la práctica de las vacunaciones. Sin embargo, el desarrollo y la utilización de los antivirales suelen tener un coste elevado. Sería moral y socialmente inaceptable que este coste constituyese un obstáculo insalvable para los progresos terapéuticos o que impusiese prioridades económicas enfrentadas a las prioridades médicas y humanas.



■ Bibliografía

- [1] Sobieszczyk ME, Taylor BS, Hammer SM. Antiretroviral agents. En: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, editores. *Clinical virology*. 3rd ed. Washington: ASM Press; 2009. p. 167–216.
- [2] Yin MT, Brust JCM, Tieu HV, Hammer SM. Antiherpesvirus, anti-hepatitis virus and anti-respiratory virus agents. En: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, editores. *Clinical virology*. 3rd ed. Washington: ASM Press; 2009. p. 217–64.
- [3] Coen DM, Richman DD. Antiviral agents. En: Knipe DM, Howley PM, editores. *Fields virology*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 338–73.
- [4] Chambon M, Bailly JL, Peigue-Lafeuille H. Antiseptiques, désinfectants chimiques et virus en secteur médical. *Virologie* 1999;3:367–78.
- [5] Barin F. Multiplication des virus dans l'organisme. En: Hureau JM, Nicolas JC, Agut H, Peigue-Lafeuille H, editores. *Traité de virologie médicale*. Paris: Estem; 2003. p. 43–63.
- [6] De Clercq E. Development of antiviral drugs for the treatment of hepatitis C at an accelerating pace. *Rev Med Virol* 2015;25:254–67.
- [7] Morfin F, Frobert E, Calle A, Thouvenot D, Diaz JJ, Greco A. Nouvelles cibles pour le développement de molécules antiherpétiques. *Virologie* 2007;11:423–32.
- [8] Jeulin H, Kedzierewicz F, Grancher N, Venard V. Quel avenir pour la ribavirine en dehors de l'hépatite C ? *Virologie* 2009;13:83–92.
- [9] Razonable RR, Hayden RT. Clinical utility of viral load in management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:703–27.
- [10] Agut H, Boutolleau D, Deback C, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Testing the susceptibility of human herpesviruses to antivirals. *Future Microbiol* 2009;4:1111–23.
- [11] Burrel S, Aime C, Hermet L, Ait-Arkoub Z, Agut H, Boutolleau D. Surveillance of herpes simplex virus resistance to antivirals: a 4-year survey. *Antiviral Res* 2013;100:365–72.
- [12] Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:313–35.
- [13] De Clercq E. Selective anti-herpesvirus agents. *Antivir Chem Chemother* 2013;23:93–101.
- [14] De Clercq E. The clinical potential of the acyclic (and cyclic) nucleoside phosphonates: the magic of the phosphonate bond. *Biochem Pharmacol* 2011;82:99–109.
- [15] Deback C, Burrel S, Varnous S, Carcelain G, Conan F, Ait-Arkoub Z, et al. Management of multidrug-resistant CMV infection in immunocompromised patients: case report of a heart-transplant recipient and review of the literature. *Antivir Ther* 2015;20:249–54.
- [16] Whitley RJ, Prichard M. A novel potential therapy for HSV. *N Engl J Med* 2014;370:273–4.
- [17] Melendez DP, Razonable RR. Letemovir and inhibitors of the terminase complex: a promising new class of investigational antiviral drugs against human cytomegalovirus. *Infect Drug Resist* 2015;8:269–77.
- [18] Chou S, Marousek G, Auerchs S, Stamminger T, Milbradt J, Marschall M. The unique antiviral activity of artesunate is broadly effective against human cytomegaloviruses including therapy-resistant mutants. *Antiviral Res* 2011;92:364–8.

“ Puntos esenciales

- Fuera del ámbito de la infección por VIH y de la hepatitis B y C, en el que se han producido progresos terapéuticos considerables, los antivirales han experimentado avances determinantes en los últimos 30 años.
- Las principales dianas actuales de los antivirales utilizados en el ser humano son los virus herpes, los virus de la gripe y, en menor medida, los adenovirus, poxvirus y virus del papiloma.
- La acción de los antivirales se realiza en el interior de la célula infectada y suele ser muy selectiva, lo que se opone al concepto de tratamiento antiviral de amplio espectro.
- Los análogos nucleosídicos y nucleotídicos, inhibidores de la replicación del ADN viral y cuyo prototipo es el aciclovir, son las clases terapéuticas más representadas.
- Exceptuando los inhibidores de la neuraminidasa de los virus de la gripe, los antivirales disponibles activos contra los virus ARN son menos numerosos que los dirigidos contra virus ADN.
- La resistencia a los antivirales se debe a mutaciones que afectan a los genes virales de las proteínas diana y de las enzimas que fosforilan ciertos análogos nucleosídicos.
- La aparición de una resistencia a los antivirales suele verse favorecida por un contexto de inmunodepresión.
- Las otras limitaciones para el uso de la quimioterapia antiviral son el coste económico y los efectos secundarios relacionados con su toxicidad celular más o menos importante.

[19] Duraffour S, Lorenzo MM, Zoller G, Topalis D, Grosenbach D, Hruby DE, et al. ST-246 is a key antiviral to inhibit the viral F13L phospholipase, one of the essential proteins for orthopoxvirus wrapping. *J Antimicrob Chemother* 2015;**70**:1367–80.

[20] Ghosh SK, Perrine SP, Williams RM, Faller DV. Histone deacetylase inhibitors are potent inducers of gene expression in latent EBV and sensitize lymphoma cells to nucleoside antiviral agents. *Blood* 2012;**119**:1008–17.

H. Agut (henri.agut@gmail.com).

S. Burrel.

Service de virologie, CERVI, Hôpitaux universitaires La Pitié-Salpêtrière–Charles-Foix, AP–HP, 83, boulevard de l’Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

CIMI-Paris, équipe 1 PVI, Université Pierre et Marie Curie, Sorbonne Universités, Paris, France.

CIMI-Paris U1135, Inserm, Paris, France.

P. Bonnafous.

CIMI-Paris, équipe 1 PVI, Université Pierre et Marie Curie, Sorbonne Universités, Paris, France.

CIMI-Paris U1135, Inserm, Paris, France.

D. Boutolleau.

Service de virologie, CERVI, Hôpitaux universitaires La Pitié-Salpêtrière–Charles-Foix, AP–HP, 83, boulevard de l’Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

CIMI-Paris, équipe 1 PVI, Université Pierre et Marie Curie, Sorbonne Universités, Paris, France.

CIMI-Paris U1135, Inserm, Paris, France.

Cualquier referencia a este artículo debe incluir la mención del artículo: Agut H, Burrel S, Bonnafous P, Boutolleau D. Antivirales (a excepción del VIH y la hepatitis). *EMC - Tratado de medicina* 2017;21(1):1-10 [Artículo E – 5-0245].

Disponibles en www.em-consulte.com/es



Algoritmos



Ilustraciones
complementarias



Videos/
Animaciones



Aspectos
legales



Información
al paciente



Informaciones
complementarias



Auto-
evaluación



Caso
clínico