



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 virus de la inmunodeficiencia humana y la hepatitis)

H. Agut

Resumen: Los antivirales son un elemento esencial de la farmacopea antiinfecciosa. Aunque los antirretrovirales y los antivirales dirigidos contra los virus de las hepatitis B y C constituyen el componente principal, varias moléculas antivirales también se utilizan contra las infecciones por herpesvirus, adenovirus, poxvirus, papilomavirus, coronavirus, pneumovirus y virus de la gripe. La mayoría de estas moléculas se dirigen contra las enzimas virales implicadas en la replicación de los genomas virales. En los virus de ácido desoxirribonucleico (ADN), la mayoría de los análogos nucleosídicos, como el aciclovir, y los análogos nucleotídicos, como el cidofovir, requieren una fosforilación intracelular previa para inhibir, por un mecanismo de competición y, en ocasiones, de terminación, la actividad de una ADN polimerasa. El foscarnet, análogo de pirofosfato, ejerce esta inhibición directamente sin modificación. En los virus ARN (ácido ribonucleico), para los que se dispone de menos antivirales que para los virus ADN, los inhibidores de neuraminidasa han demostrado su eficacia contra los virus de la gripe y los inhibidores de la ARN polimerasa parecen ser activos contra el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), coronavirus responsable de la COVID-19. La especificidad de los antivirales suele ser estrecha, limitada para cada molécula a unos pocos virus relacionados. Las otras limitaciones de su uso son la imposibilidad de erradicar las infecciones latentes, la aparición de resistencia, los efectos indeseables relacionados a menudo con la toxicidad celular relativa de las moléculas y el coste. Se esperan avances tanto en la actividad antiviral de los fármacos como en su tolerabilidad clínica y el número de las enfermedades virales tratadas. Al margen del desarrollo de los antivirales propiamente dichos, los anticuerpos monoclonales y la modificación de la indicación de otros fármacos antiinfecciosos que tienen una actividad antiviral mediante modificaciones de su funcionamiento celular también son pistas prometedoras. Es esencial que las exigencias económicas no restrinjan la dinámica de este ámbito muy innovador de la medicina contemporánea.

© 2022 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 los antivirales	3
Límites de la quimioterapia antiviral	3
Modalidades virológicas del seguimiento terapéutico	4
■ Antivirales disponibles actualmente	4
Virus de ADN	4
Virus ARN	7
■ Desarrollos futuros	7
Nuevas moléculas de clases terapéuticas ya identificadas	7
Nuevas dianas virales	8
Dianas celulares	8
Estrategias de asociación y de optimización farmacológica	8
■ Conclusión	9

■ Introducción

La aparición de los antivirales es uno de los progresos médicos principales de las últimas décadas. Gracias al impulso de los avances de los tratamientos contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los virus de las hepatitis B (VHB) y C (VHC) y los herpesvirus, el arsenal de los antivirales se ha ampliado a otros virus e incluye varias clases terapéuticas [1-4]. Esto permite 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 es 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 antibioterapia, 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

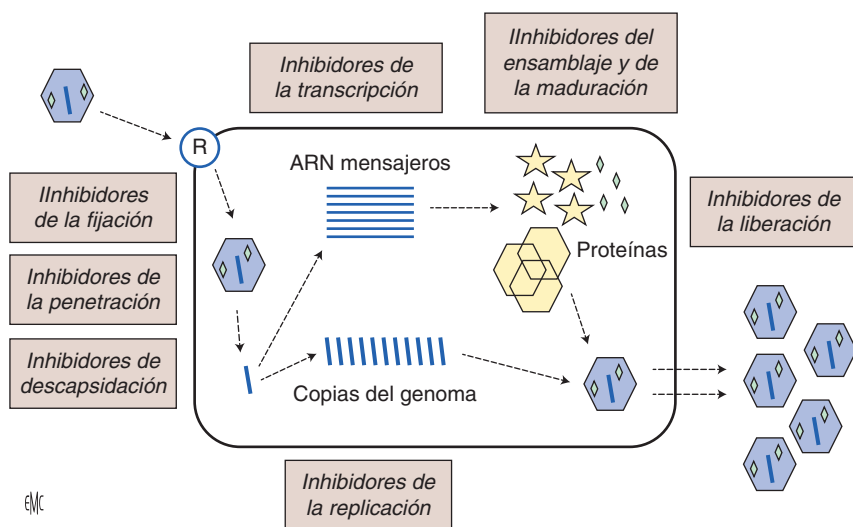


Figura 1. Representación esquemática del modo de acción de los antivirales que inhiben el ciclo viral. El ciclo viral en el interior de la célula infectada se representa de forma esquemática. Este ciclo se inicia por la fijación a un receptor (R) y la penetración intracelular de una partícula viral y se termina por la liberación de muchas partículas virales que infectarán a otras células. Los recuadros indican el modo de acción de los antivirales que inhiben las etapas de este ciclo. ARN: ácido ribonucleico.

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. Este enfoque utiliza en particular el cambio de indicación en terapéutica antiviral de fármacos antiinfecciosos ya validados en otras indicaciones, lo que puede aumentar significativamente el número de moléculas 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 para superar estos obstáculos y, junto con la aportación de las vacunaciones y de las otras medidas de prevención, garantizar el mejor control posible de las infecciones virales humanas. La química, la farmacología y la inmunología contribuyen con fuerza a 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 proporcione 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, de modo que las células infectadas son la otra presentación de los virus en el mundo vivo (Fig. 1). Ellas son las dianas de la quimioterapia antiviral.

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 descapsidación 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 encuentran 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 herpesvirus 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 immortalización y su malignización.

Mecanismo general de acción de los antivirales

Es importante distinguir el modo de acción de los agentes viricidas. Los viricidas 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, 5]. Se utilizan, por ejemplo, para la desinfección de los dispositivos medicoquirúrgicos y la antisepsia de la superficie de la piel o de las mucosas.

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. Algunos autores utilizan ahora el término de antivirales de acción directa para distinguirlos de moléculas que tienen una actividad contra las enfermedades virales que pasan por una modulación del funcionamiento celular o del sistema inmunitario. Este término parece pleonástico y, por tanto, inadecuado. Por tanto, el modo de acción de los antivirales no induce la destrucción física o química de las partículas virales, lo que explica el término que se utiliza en ocasiones de forma impropia de virustáticos. El objetivo de su acción inhibitoria puede ir desde la fijación de las partículas virales hasta su liberación y su maduración, pasando por las etapas intermedias de penetración, descapsidación, replicación y ensamblaje, lo que permite definir varias clases de antivirales correspondientes a otros tantos mecanismos de acción diferentes (Fig. 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 [6]. 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.

En la frontera de los antivirales, los anticuerpos, efectores de la respuesta inmunitaria humoral, 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, lo que corresponde de hecho a la definición operativa de un antiviral. También pueden contribuir a la destrucción de las células infectadas por medio de las células efectoras inmunitarias. La especificidad estricta y la producción industrial de los anticuerpos monoclonales refuerzan su analogía con los antivirales propiamente dichos y justifican su mención en este artículo.

Clases terapéuticas de los antivirales

Se distinguen varias clases y subclases terapéuticas en función de la etapa del ciclo viral inhibida por el antiviral considerado (Fig. 1).

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 descapsidación [3, 4]. Entre los inhibidores de la fijación se incluyen los análogos de receptores celulares como el CD4 recombinante soluble, forma truncada 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 correceptor. Los anticuerpos monoclonales, al fijarse específicamente a las proteínas de la superficie de las partículas virales, bloquean la capacidad infecciosa de estas partículas. De forma menos específica, los polianiones como los sulfatos de dextrano o de heparano, los polisacáridos sulfatados, 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 [7, 8]. Sin embargo, su actividad es 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 ac-

nitilación, los derivados triterpénicos como el ácido betulínico y los biciclamos. Esta actividad los asemeja a los péptidos que interactúan específicamente con la proteína viral de fusión gp41 del VIH-1, como la enfuvirtida [3]. La descapsidación 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 calcona y el piridavir, que se unen a la cápside de 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, 4]. Se clasifican a su vez en dos categorías: por una parte, los análogos estructurales de los sustratos o productos de la enzima que interfieren con el sitio catalítico y que engloban los análogos de nucleósidos, de nucleótidos o de pirofosfato; 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, 4]. 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 [9, 10]. También 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 NSSA del VHC, cuyo papel funcional aún no se conoce con detalle [2, 3, 11].

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 [12, 13].

Límites de la quimioterapia antiviral

La especificidad de la acción antiviral, propiedad indispensable para las moléculas que ejercen su actividad en el interior de las células, se asocia en la mayoría de los casos a un estrecho espectro de actividad 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 de latencia, cuyo genoma no se replica ni se transcribe, hace que los proyectos de erradicación de ciertas infecciones virales crónicas, como las debidas al VIH, VHB y herpesvirus, 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 bloqueo 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 [14, 15].

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 [4, 16]. Esto es una consecuencia directa de la variabilidad genética de los genomas virales, en particular los de los virus ARN, y de 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 [4, 14]. 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. Estas propiedades influyen en particular en la biodisponibilidad oral del producto que, si es reducida, puede mejorarse mediante la asociación a otras moléculas: esto permite crear 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 1). 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, 4]. 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 causar 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 en ocasiones 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 explica 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 sintomatología clínica asociada, una infección viral tratada se sigue idealmente por la medición de la carga viral, cuya disminución refleja la eficacia terapéutica [14]. 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 a 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 [16]. 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 de ADN

Dado que el VHB está excluido de este artículo, los principales virus de ADN para los que existe una quimioterapia antiviral eficaz y bien validada para su uso médico son los herpesvirus y, en menor medida, los adenovirus, los papilomavirus (virus del papiloma humano [VPH]) y los poxvirus [13, 17, 18]. 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 (ACV) (Cuadro 1).

El 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 de la varicela-zóster (VVZ), para los que es el tratamiento de referencia [2, 3, 13]. 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

Cuadro 1.

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

DCI (abreviatura)	Estructura química	Profármaco	Indicación(es)	Vía de administración	Efectos secundarios por vía sistémica
Aciclovir (ACV)	Análogo nucleosídico	Valaciclovir	Infecciones por VHS (encefalitis, herpes cutaneomucoso, herpes neonatal) Infecciones por VVZ (varicela, zóster)	Oral Intravenosa Tópica	Neurológicos Renales
Penciclovir (PCV)	Análogo nucleosídico	Famciclovir	Herpes cutaneomucoso Zóster	Oral (famciclovir) Tópica	Digestivos Cefalea
Ganciclovir (GCV)	Análogo nucleosídico	Valganciclovir	Infecciones por CMV y VHH-6	Intravenosa Oral (valganciclovir)	Hematológicos
Brivudina (BVDU)	Análogo nucleosídico	NA	Queratitis por VHS Zóster	Oral Tópica	Hematológicos Tóxicos si se asocia a 5-fluorouracilo (5FU)
Trifluridina (TFT)	Análogo nucleosídico	NA	Queratitis por VHS	Tópica	NA
Idoxuridina (IDU)	Análogo nucleosídico	NA	Queratitis por VHS	Tópica	NA
Cidofovir (CDV)	Análogo nucleosídico fosfonato	Brincidofovir	Infecciones por CMV, VHH-6, VHS, VVZ (si resistencia a los otros antiherpéticos) Infecciones por adenovirus, poxvirus, VPH, VBK, VJC	Intravenosa con probenecid Oral (brincidofovir)	Renales
Adefovir	Análogo nucleosídico fosfonato	Adefovir dipivoxilo	[En la actualidad, sólo está indicado en la hepatitis B]	Oral (adefovir dipivoxilo)	Renales
Foscarnet (PFA, FOS)	Análogo fosfonato del pirofosfato	NA	Infecciones por CMV, VHH-6 Infecciones por VHS, VVZ (si resistencia a ACV)	Intravenosa	Renales
Maribavir	Benzimidazol	NA	Infecciones por CMV (si resistencia a los otros antiherpéticos)	Oral	Gustativos
Letermovir	Dihidroquinazolina	NA	Infecciones por CMV	Oral	Digestivos leves
Pritelivir	Tiazolamida	NA	Herpes cutaneomucoso	Oral	Digestivos
Amenamevir	Oxadiazolefenil-carboxamida	NA	Herpes cutaneomucoso Zóster	Oral	Digestivos leves
Tecovirimat	Benzamida	NA	Infección por poxvirus	Oral	Digestivos leves
Fomivirsen	Oligonucleótido antisentido fosforotioato	NA	Retinitis por CMV	Local (intraocular)	NA
Favipiravir	Pirazina organofluorada	NA	Enfermedad por virus Ébola	Oral Intravenosa	Hepáticos Teratogenicidad
Baloxavir	Piridona policíclica	Baloxavir marboxilo	Gripe A y B	Oral	Reacciones de hipersensibilidad
Peramivir	Derivado ciclopentano	NA	Gripe A y B	Intravenosa	Hematológicos Digestivos
Oseltamivir	Acetamido-ciclohexeno	NA	Gripe A y B	Oral	Digestivos Neurológicos
Zanamivir	Ácido guanido-neuramínico	NA	Gripe A y B	Inhalación Intravenosa	Hepáticos Neurológicos
Amantadina	Amina tricíclica	NA	Gripe A	Oral	Neurológicos
Rimantadina	Amina tricíclica	NA	Gripe A	Oral	Neurológicos
Ribavirina (RBV)	Análogo nucleosídico carboxamida	Viramidina (taribavirina)	Infecciones por virus respiratorio sincitial y virus de la gripe Infecciones por arenavirus y bunyavirus	Oral Aerosol Intravenosa	Hematológicos Mutagenicidad y teratogenicidad
Artesunato	Peróxido sesquiterpénico	NA	Infecciones por CMV	Oral	Hematológicos Cardíacos
Pleconarilo	Fenil-oxadiazol	NA	Infecciones por enterovirus y rinovirus	Intranasal Oral	Digestivos
Doconasol	Alcohol graso	NA	Herpes cutáneo	Tópica	NA
Imiquimod	Imidazoquinolina	NA	Infecciones cutáneas por VPH	Tópica	NA
Interferones (IFN)	Proteínas citocínicas pertenecientes a tres subfamilias (I, II y III)	Interferón alfa conjugado con polietilenglicol	Infecciones cutaneomucosas por VPH	Intramuscular Subcutánea Intralesional	Neurológicos Cardíacos Hematológicos

CMV: citomegalovirus (herpesvirus); DCI: denominación común internacional; VHH-6: virus herpes humano 6 (herpesvirus); VPH: virus del papiloma humano; VHS: virus herpes simple (herpesvirus). NA: no aplicable; VVZ: virus varicela-zóster (herpesvirus).

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 (TK) 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 TK 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 TK suelen tener una virulencia menor. La implicación conjugada de las dos enzimas virales, TK 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 afectan en la mayoría de los casos al gen de la TK y, con menos frecuencia, al gen de la ADN polimerasa [19]. Esta resistencia aparece casi exclusivamente en personas inmunodeprimidas tratadas durante períodos de varios meses. Las mutaciones del gen de la TK 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 PCV, lo que permite la administración oral del fármaco [3, 13].

El GCV también tiene una estructura de análogo de la 2'-desoxiguanosina, y se diferencia de la del ACV por la presencia de un grupo hidroximetil [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 TK del VHS explica la utilización de este fármaco en los protocolos de terapia génica en los que se usa la TK 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 [14, 20]. Estos últimos virus no tienen TK y la fosforilación del GCV en GCV monofosfato la realizan fosfotransferasas, aún denominadas proteína cinasas o GCV 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 TK 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 GCV, 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, 13]. 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 TK 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, 21]. 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 5-FU y potencia considerablemente la citotoxicidad de este último. La idoxuridina (IDU, IUdR) y la trifluridina ([TFT], trifluorotimidina) 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 tópica para el tratamiento de la queratitis herpética (Cuadro 1).

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, TK o fosfotransferasas [22]. El cidofovir (HPMPC, CDV) es un compuesto acíclico fosfonato análogo de la 2'-desoxicitidina. Este compuesto es activo contra muchos virus de ADN: VHS, CMV, VHH-6, adenovirus, poliomavirus como los virus BK (VBK) y JC (VJC), VPH, poxvirus [13, 18]. A pesar de su toxicidad renal, es útil 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 [23]. La actividad contra los poliomavirus y el 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 [22]. Es activo contra el VIH y muchos virus de 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 utilizado contra el VIH y el VHB, no tiene una actividad suficiente contra los herpesvirus 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 [2-4, 13]. 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 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 en el desarrollo de antivirales dirigidos contra los virus de 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, 15]. El desarrollo de este fármaco se ha frenado un poco por los resultados decepcionantes de ensayos de fase III, pero actualmente parece ser útil contra las cepas de CMV resistentes a los antiherpéticos clásicos. Entre los inhibidores del complejo helicasa-primasa del VHS-1 y del VHS-2 se incluyen el pritelivir y el amenamevir, que han proporcionado resultados prometedores [24]. El amenamevir también tiene una actividad demostrada contra el VVZ [25]. 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. Se utiliza en ensayos terapéuticos y parece estar indicado en la prevención de la infección por CMV en los pacientes en quienes se ha realizado un injerto de células hematopoyéticas [15, 26].

El artesunato, un antipalúdico derivado de la artemisinina, es un inhibidor de las vías de activación de las células eucariotas y

tiene una eficacia *in vitro* e *in vivo* contra el CMV, probablemente al inhibir la expresión de las proteínas muy precoces y precoces del virus [27, 28]. Su tolerabilidad es buena y en la actualidad se utiliza en ensayos clínicos.

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 [29, 30]. 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, está indicado 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 (Cuadro 1). Se dispone de pocos inhibidores de las ARN polimerasas dependientes de ARN (replicasas), como la ribavirina o, más recientemente, el favipiravir, el remdesivir y el molnupiravir. Sin embargo, esta clase terapéutica ha resultado ser muy eficaz contra el VHC y, en el marco del increíble esfuerzo de investigación suscitado por la pandemia de COVID-19, los inhibidores de este tipo parecen tener una cierta actividad contra el virus causal, el SARS-CoV-2 [10, 31]. Puede que esto sea el anuncio de la llegada de nuevos fármacos activos y selectivos. Hay que recordar que, por desgracia, contra el virus ARN emblemático que es el virus de la rabia, más de un siglo después de la aparición de la vacunación, no existe ningún antiviral susceptible de bloquear expresamente la replicación viral y de tratar la enfermedad declarada.

La ribavirina es un análogo nucleosídico sintético 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 de ADN sean también sensibles experimentalmente a este inhibidor [2, 12, 32, 33]. 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 y aumentaría la frecuencia de las mutaciones. 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 (VRS) y los virus de la gripe, pero esta indicación se ha cuestionado. La ribavirina 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 Crimea-Congo, fiebre del valle del Rift), así como en las infecciones respiratorias graves debidas a los coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS). Su utilización terapéutica en la COVID-19 no se ha validado.

El favipiravir es un análogo nucleosídico que tiene un amplio espectro de actividad contra los virus ARN y está indicado para el tratamiento de las infecciones gripales. También tiene una actividad contra el virus Ébola (VEBO), mientras que su eficacia contra el SARS-CoV-2 se ha puesto en entredicho [10].

El remdesivir es un análogo de timidina que se ha evaluado en la enfermedad por VEBO, el SARS, el MERS y, más recientemente, la COVID-19. Su actividad en este último caso se ha considerado suficientemente significativa para recomendarlo en las formas graves de la enfermedad en varios países, como Estados Unidos [34].

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 [2-4]. 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 descapsidación 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].

El baloxavir, cuyo profármaco es el baloxavir marboxilo, es un inhibidor de la replicación del ARN del virus de la gripe que se ha introducido recientemente en el mercado estadounidense. Actúa sobre la proteína PA del complejo de la replicasa viral, proteína que tiene una actividad de endonucleasa e interviene en la captura de la caperuza de los ARN mensajeros celulares como prelude a la replicación del ARN viral. Es activo contra los virus de la gripe A y B y conserva su actividad contra los virus de la gripe resistentes a los inhibidores de neuraminidasa. Desde el punto de vista clínico, su administración provoca una disminución significativa de los síntomas gripales y su tolerabilidad es buena [35, 36].

Los anticuerpos monoclonales, como ya se ha indicado, tienen una actividad directa y específica a través de la fijación sobre las partículas virales que provoca la neutralización de la infección celular. También intervienen en la modulación de la respuesta inmunitaria antiviral y se utilizan en el laboratorio tanto para el diagnóstico como para las actividades de investigación [37]. Su utilización en terapia antiviral se enfrenta a varios obstáculos: coste elevado, administración necesariamente parenteral y riesgo de aparición rápida de resistencia debido a la especificidad única y estricta de su sitio de fijación. Esta última limitación puede evitarse en parte si se utiliza una asociación de anticuerpos monoclonales. En la práctica, varios de ellos tienen en la actualidad indicaciones terapéuticas como el palivizumab en la prevención de las infecciones por VRS, el ZMapp (que es una mezcla de tres anticuerpos) en la enfermedad por VEBO, así como las asociaciones bamlanivimab/etesevimab y casirivimab/imdevimab en la COVID-19 (Cuadro 2).

■ Desarrollos futuros

Nuevas moléculas de clases terapéuticas ya identificadas

El número y la diversidad de los inhibidores de ADN polimerasas, ARN polimerasas, proteasas, helicasas y proteína cinasas virales ya caracterizadas pueden aumentar en el futuro [10, 17, 38]. El desarrollo inicial de la quimioterapia antiviral se basa en el cribado amplio de grandes bancos de compuestos químicos. A continuación, surgen estrategias más orientadas que aprovechan en particular los progresos de la química combinatoria. Esto 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 tridimensional 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. A título de ejemplo, el omaciclovir (H2G) es un análogo de la 2'-desoxiguanosina activo contra varios herpesvirus como el VHS-1, el VVZ, el VHH-6 y el VEB. El ciclopropavir es un análogo metilenciclopropano del GCV, con actividad *in vitro* contra el CMV, el VHH-6, el VEB y el VHH-8. El modo de acción del ciclopropavir consistiría en una inhibición de la fosfotransferasa del CMV, lo que explicaría el antagonismo con el GCV en el caso del maribavir.

Cuadro 2.

Principales anticuerpos monoclonales dirigidos contra los virus patógenos humanos (a excepción de los dirigidos contra el VIH y los virus de las hepatitis B y C).

DCI	Virus diana	Molécula diana	Utilización
Ansuvimab	VEBO	Glucoproteína de la envoltura GP	Tratamiento de la enfermedad por virus Ébola
Bamlanivimab	SARS-CoV-2	Proteína S (dominio RBD)	Tratamiento de la COVID-19 (en asociación con etesevimab)
Casirivimab	SARS-CoV-2	Proteína S (dominio RBD)	Tratamiento de la COVID-19 (en asociación con imdevimab)
Cosfroviximab	VEBO	Glucoproteína de la envoltura GP	Tratamiento de la enfermedad por virus Ébola (elemento de la combinación ZMapp)
Etesevimab	SARS-CoV-2	Proteína S (dominio RBD)	Tratamiento de la COVID-19 (en asociación con bamlanivimab)
Felvizumab	VRS	Proteína de fusión F	Diagnóstico e investigación
Firivumab	Gripe A	Hemaglutinina	Diagnóstico e investigación
Forovirumab	Rabia	Glucoproteína de la envoltura G	Prevención de la rabia
Gedivumab	Gripe A	Hemaglutinina	Diagnóstico e investigación
Imdevimab	SARS-CoV-2	Proteína S (dominio RBD)	Tratamiento de la COVID-19 (en asociación con casirivimab)
Larcaviximab	VEBO	Glucoproteína de la envoltura GP	Tratamiento de la enfermedad por virus Ébola (elemento de la combinación ZMapp)
Motavizumab	VRS	Proteína de fusión F	Prevención en los neonatos de riesgo de las formas graves de bronquiolitis (desarrollo interrumpido)
Navivumab	Gripe A	Hemaglutinina	Diagnóstico e investigación
Nirsevimab	VRS	Proteína de fusión F	Prevención en los neonatos de riesgo de las formas graves de bronquiolitis (en ensayo clínico)
Palivizumab	VRS	Proteína de fusión F	Prevención en los neonatos de riesgo de las formas graves de bronquiolitis (autorización de comercialización)
Porgaviximab	VEBO	Glucoproteína de la envoltura GP	Tratamiento de la enfermedad por virus Ébola (elemento de la combinación ZMapp)
Rafivirumab	Rabia	Glucoproteína de la envoltura G	Diagnóstico e investigación
Regavirumab	CMV	Glucoproteína gB	Diagnóstico e investigación
Sevirumab	CMV	Glucoproteína gH	Diagnóstico e investigación
Sotrovimab	SARS-CoV-2	Proteína S (fuera del dominio RBD)	Tratamiento de la COVID-19 (en desarrollo)

CMV: citomegalovirus (herpesvirus); DCI: denominación común internacional; VEBO: virus Ébola (filovirus); RBD: dominio de unión a receptor (*receptor binding domain*), sitio de unión al receptor celular; VRS: virus respiratorio sincitial; SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo.

Existen muchos candidatos también disponibles para los virus ARN ^[10].

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 herpesvirus que parecen ser dianas totalmente adecuadas ^[11]. 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 moléculas dirigidas contra el VIH y el VHC muestra que estas estrategias innovadoras podrían lograr el éxito contra los otros virus ARN si se realizan inversiones significativas para ello.

Dianas celulares

El artesunato, ya mencionado, es un inhibidor del CMV, al igual que la leflunomida, un inmunosupresor que se administra en el tratamiento de la artritis reumatoide, que inhibiría de forma bastante selectiva 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. Esta vía de desarrollo se ve reflejada en la utilización contra algunas infecciones virales del imiquimod, un agonista de los receptores tipo Toll (TLR) y estimulador inespecífico de la respuesta inmunitaria, así como de los interferones, mediadores de la inmunidad innata e inductores de muchas proteínas celulares de resistencia a la infección. Esta estrategia también se emplea en los estudios dirigidos a redireccionar en terapéutica antiviral moléculas ya utilizadas contra otros agentes infecciosos o en enfermedades inflamatorias ^[39, 40]. De este modo, la COVID-19 ha estimulado los estudios de todo tipo sobre fármacos como la hidroxiquinona, la ivermectina, la colchicina, el tocilizumab (anticuerpo monoclonal que bloquea los receptores de la interleucina-6), el baricitinib y el tofacitinib (inhibidores de cinasas Janus) ^[39-41]. Sin embargo, hay que recordar que, por el momento, los antivirales más eficaces son muy específicos de sus dianas virales, una propiedad que corresponde poco al proceso de reorientación de fármacos utilizados en otras indicaciones. 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 desacetilasas, 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 ^[42].

Estrategias de asociación y de optimización farmacológica

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 sinérgica. 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

“ Puntos esenciales

- Fuera del ámbito de la infección por VIH y de las hepatitis B y C en el que se han producido progresos terapéuticos considerables, los antivirales han experimentado avances determinantes en los últimos 40 años.
- Las principales dianas actuales de los antivirales utilizados en el ser humano son los herpesvirus, los virus de la gripe y, en menor medida, los adenovirus, poxvirus y papilomavirus.
- 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 y de eficacia demostrada contra los virus ARN son menos numerosos que los dirigidos contra virus de 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.

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 antivirales directos de compuestos que modulan el funcionamiento celular en el sentido de una resistencia a la infección viral tendría la misma finalidad.

■ Conclusión

Los éxitos de la quimioterapia antiviral en las cuatro últimas décadas, tanto en la prevención como en el tratamiento de varias

“ Puntualización

Abreviaturas de los nombres de virus

- VBK: virus BK (poliomavirus)
- CMV: citomegalovirus (herpesvirus)
- VEBO: virus Ébola (filovirus)
- VEB: virus de Epstein-Barr (herpesvirus)
- VHB: virus de la hepatitis B
- VHC: virus de la hepatitis C
- VHH-6: virus herpes humano 6 (herpesvirus)
- VPH: virus del papiloma humano
- VHS: virus herpes simple (herpesvirus)
- VJC: virus JC (poliomavirus)
- VRS: virus respiratorio sincitial (pneumovirus)
- SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (coronavirus)
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
- VVZ: virus varicela-zóster (herpesvirus)

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. La pandemia de COVID-19 subraya aún más su urgencia y su necesidad. 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 llevar a cabo estos progresos terapéuticos o que imponga prioridades económicas enfrentadas a las necesidades médicas y de las poblaciones del mundo.

■ Bibliografía

- [1] Sobieszczyk ME, Taylor BS, Hammer SM. Antiretroviral agents. En: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, editores. *Clinical Virology. Third Edition*. 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. Third Edition*. 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] Frobert E, Morfin F. Chimiothérapie antivirale. En: Mourez TM, Burrel S, Boutolleau D, Pillet S, editores. *Traité de virologie médicale. 2e édition*. Paris: Société Française de Microbiologie; 2019. p. 153–75.
- [5] Chambon M, Bailly JL, Peigue-Lafeuille H. Antiseptiques, désinfectants chimiques et virus en secteur médical. *Virologie* 1999;**3**:367–79.
- [6] Barin F, Stefic K. Multiplication des virus dans l'organisme et relations hôte-virus. En: Mourez TM, Burrel S, Boutolleau D, Pillet S, editores. *Traité de virologie médicale. 2e édition*. Paris: Société Française de Microbiologie; 2019. p. 45–64.
- [7] Vitiello A, Ferrara F. Low molecular weight heparin, anti-inflammatory/immunoregulatory and antiviral effects, a short update. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021;**30**:1–5.
- [8] Hans N, Malik A, Naik S. Antiviral activity of sulfated polysaccharides from marine algae and its application in combating COVID-19: mini review. *Bioresour Technol Rep* 2021;**13**:100623.
- [9] De Clercq E. Development of antiviral drugs for the treatment of hepatitis C at an accelerating pace. *Rev Med Virol* 2015;**25**:254–67.
- [10] Tian L, Qiang T, Liang C, Ren X, Jia M, Zhang J, et al. RNA-dependent polymerase (RdRp) inhibitors: the current landscape and repurposing for the COVID-19 pandemic. *Eur J Med Chem* 2021;**213**:113201.
- [11] 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.
- [12] Jeulin H, Kedzierewicz F, Grancher N, Venard V. Quel avenir pour la ribavirine en dehors de l'hépatite C ? *Virologie* 2009;**13**:83–92.
- [13] De Clercq E, Li G. Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clin Microbiol Rev* 2016;**29**:695–747.
- [14] 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.
- [15] Jakharia N, Howard D, Riedel DJ. CMV infection in hematopoietic stem cell transplantation: prevention and treatment strategies. *Curr Treat Options Infect Dis* 2021:1–18.
- [16] 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.
- [17] Chemaly RF, Hill JA, Voigt S, Peggs KS. In vitro comparison of currently available and investigational antiviral agents against pathogenic human double-stranded DNA viruses: a systematic literature review. *Antiviral Res* 2019;**163**:50–8.
- [18] Tompa DR, Immanuel A, Srikanth S, Kadirvel S. Trends and strategies to combat viral infections: a review on FDA approved antiviral drugs. *Int J Biol Macromol* 2021;**172**:524–41.
- [19] 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.
- [20] Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev* 2015;**28**:313–35.
- [21] De Clercq E. Selective anti-herpesvirus agents. *Antivir Chem Chemother* 2013;**23**:93–101.
- [22] 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.

- [23] Deback C, Burrell 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.
- [24] Whitley RJ, Prichard M. A novel potential therapy for HSV. *N Engl J Med* 2014;**370**:273–4.
- [25] Shiraki K, Yasumoto S, Toyama N, Fukuda H. Amenamevir, a helicase-primase inhibitor, for the optimal treatment of herpes zoster. *Viruses* 2021;**13**:1547.
- [26] 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.
- [27] Chou S, Marousek G, Auerochs 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.
- [28] Roy S, He R, Kapoor A, Forman M, Mazzone JR, Posner GH, Arav-Boger R. Inhibition of human cytomegalovirus replication by artemisinins: effects mediated through cell cycle modulation. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;**59**:3870–9.
- [29] 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.
- [30] Delaune D, Iseni F. Drug development against smallpox: present and future. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;**64**:e01683–1719.
- [31] Tao K, Tzou PL, Nouhin J, Bonilla H, Jagannathan P, Shafer RW. SARS-CoV-2 antiviral therapy. *Clin Microbiol Rev* 2021;**34**:e00109–121.
- [32] Nyström K, Waldenström J, Tang KW, Lagging M. Ribavirin: pharmacology, multiple modes of action and possible future perspectives. *Future Virol* 2019;**14**:153–60.
- [33] Salmona M, Feghoul L, LeGoff J. Quelles molécules pour traiter des infections à adénovirus ? *Virologie* 2021;**25**:43–56.
- [34] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of covid-19 - final report. *N Engl J Med* 2020;**383**:1813–26.
- [35] Shirley M. Baloxavir marboxil: a review in acute uncomplicated influenza. *Drugs* 2020;**80**:1109–18.
- [36] Kuo YC, Lai CC, Wang YH, Chen CH, Wang CY. Clinical efficacy and safety of baloxavir marboxil in the treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Microbiol Immunol Infect* 2021. S1684-1182(21)00092.
- [37] Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, de la Torre I, Winthrop K, Gottlieb RL. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2021;**21**:382–93.
- [38] Adamson CS, Chibale K, Goss RJM, Jaspars M, Newman DJ, Dorrington RA. Antiviral drug discovery: preparing for the next pandemic. *Chem Soc Rev* 2021;**50**:3647–55.
- [39] Fuzimoto AD. An overview of the anti-SARS-CoV-2 properties of Artemisia annua, its antiviral action, protein-associated mechanisms, and repurposing for COVID-19 treatment. *J Integr Med* 2021. S2095-4964(21)00063-7.
- [40] Mslati H, Gentile F, Perez C, Cherkasov A. Comprehensive consensus analysis of SARS-CoV-2 drug repurposing campaigns. *J Chem Inf Model* 2021;**61**:3771–88.
- [41] Gatti M, Turrini E, Raschi E, Sestili P, Fimognari C. Janus kinase inhibitors and coronavirus disease (COVID)-19: rationale, clinical evidence and safety issues. *Pharmaceuticals* 2021:738.
- [42] Ghosh SK, Perrine SP, Williams RM, Faller DV. Histone deacetylase inhibitors are potent inducers of gene expression in latent EBV and sensitized lymphoma cells to nucleoside antiviral agents. *Blood* 2012;**119**:1008–17.

H. Agut, Professeur honoraire (henri.agut@gmail.com).

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

Cualquier referencia a este artículo debe incluir la mención del artículo: Agut H. Antivirales (a excepción del virus de la inmunodeficiencia humana y la hepatitis). *EMC - Tratado de medicina* 2022;**26**(2):1-10 [Artículo E – 5-0245].