

17
21.



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

VIRUS Y ACICLOVIR

TESINA

QUE PRESENTA:

AQUINO AQUINO ROSA

PARA OBTENER EL TITULO DE:

CIRUJANA DENTISTA

Verbo
[Firma]

Director de Tesina:

C.D. JESÚS MANUEL DÍAZ DE LEÓN AZUARA



FACULTAD DE ODONTOLOGIA

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

México, D.F. 1997.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá:

GRACIAS por apoyarme, guiarme, ayudarme, cuidarme y quererme; porque me has dedicado gran parte de tu vida y te has sacrificado porque nosotros tengamos una educación.

GRACIAS por la confianza que has depositado en mí.

*GRACIAS, por que lo que soy ahora, lo soy por tí y gracias a tí.
TE ADORO CON TODA EL ALMA MAMÁ.*

A Pedro:

Por haberme apoyado y ayudado a lo largo de mi carrera, y por estar con nosotros cuidándonos y queriéndonos.

Con mucho cariño y respeto GRACIAS.

A mis hermanos

Narci, Dora y Abi:

Por estar conmigo en todo momento que lo he necesitado, apoyándome y ayudándome.

Porque hemos compartido tanto momentos felices como difíciles en la vida.

*Por sobre todas las cosas porque nos queremos, ayudamos y cuidamos.
LOS QUIERO MUCHO.*

Al doctor Jesús Díaz de León:

*Por ayudarme, guiarme y orientarme en la elaboración de mi tesina,
brindándome su valioso tiempo, y porque ha demostrado gran
entusiasmo por enseñar a los demás, GRACIAS.*

*Y a todas aquellas personas que a lo largo de mi vida han influenciado
en ella para bien o para mal,
A TODOS ELLOS GRACIAS*

INDICE

INTRODUCCION

CAPITULO 1:

VIRUS

pag. 3

1.1. Generalidades	3
1.2. Origen de los virus	4
1.3. Forma y tamaño de los virus	5
1.4. Composición química	5
1.5. Características	6
1.6. Clasificación de los virus	7
1.7. Cuerpos de inclusión	8
1.8. Estructura del virión	9
1.8.1. La cápside y la envoltura	9
1.8.2. Acidos nucleicos	10

CAPITULO 2:

REPLICACION VIRAL

pag. 12

2.1. Reconocimiento y fijación de la célula diana	13
2.1. Penetración	13
2.2. Liberación de la cubierta	14
2.3. Maduración	15
2.4. Liberación de los virus	15
2.4.1 Esquema general de la replicación viral	16
2.2. Duplicación de los bacteriófagos	17

CAPITULO 3:

PATOGENESIS VIRAL	pag. 19
3.1. Transmisión viral	20
3.2. Tipos de infección viral	20
3.3. Estadios de la infección viral	21
3.4. Defensas del huésped frente la infección	23
3.5. Defensas Naturales	23
3.5.1. Barreras frente la infección	23
3.5.2. Fiebre	24
3.5.3. Interferón	25
3.6. Tipos de Inmunización	28

CAPITULO 4:

ACICLOVIR	pag. 30
4.1. Historia	30
4.2. Estructura química	30
4.3. Actividad antiviral	31
4.4. Mecanismo de acción	32
4.5. Características farmacocinéticas	34
4.6. Resistencia	36
4.7. Usos terapéuticos	36
4.7.1. Profilaxis	37
4.7.2. Tratamiento	37
4.7.3. En pediatría	38
4.7.4. Durante el embarazo y la lactancia	38
4.8. Reacciones adversas, tóxicas e interacciones	39
4.9. Indicaciones	41

4.10. Contraindicaciones	43
4.11. Nuevos desarrollos	43
4.12. Preparados, vías de administración y dosis	44
4.12.1. CICLOFERON (Tabletas)	44
4.12.2. CICLOFERON (Crema)	46
4.12.3. ZOVIRAX (Crema)	46
4.12.4. ZOVIRAX (Tabletas y Suspensión)	48
4.12.5. ZOVIRAX (Ungüento oftálmico)	51
4.12.6. ZOVIRAX I.V (Polvo liofilizado)	51
4.12.7. AVIREX - U (Ungüento oftálmico)	56
4.12.8. AKEVIR (Comprimidos)	57
CONCLUSIONES:	58
BIBLIOGRAFIA:	61
GLOSARIO:	64

INTRODUCCION

La existencia de los virus se hizo evidente durante los últimos años del siglo XIX cuando, como resultado de la experiencia recientemente adquirida en el manejo de bacterias, comenzaron a aislarse los agentes infecciosos de numerosas enfermedades. Para algunas enfermedades infecciosas, ésta resultó una tarea esquivada hasta que se comprendió que los agentes que las causaban eran más pequeños que las bacterias.

Los virus son los responsables de un número muy importante de enfermedades en el hombre. Hasta hace muy pocos años, el médico sólo disponía de medidas profilácticas, a través de los métodos de inmunización, para actuar frente a la inmensa mayoría de estos procesos.

La odontología se tiene que enfrentar periódicamente contra un problema recurrente, el Virus del Herpes entre otros. La familia del Virus Herpes contiene varios patógenos humanos importantes, destacan los denominados Herpes Simple y el Herpes Zoster. Casi todos los adultos han sufrido la infección del herpes simple I y II, o del herpes zoster en un momento u otro de su vida.

Estas infecciones virales frecuentemente se disparan por la fiebre, quemaduras solares, emociones, estrés, tensión nerviosa, quimioterapia prolongada. La distribución de estas infecciones es mundial y existe gran susceptibilidad en todas las razas y en ambos sexos.

Para poder actuar en contra de estos virus debemos de conocer antes que nada sus características, modo de acción, replicación etc, para poder actuar en contra de ellos y dar un buen tratamiento en las infecciones del

herpes simple y herpes zoster, principalmente ya que en estos casos vamos a utilizar el aciclovir.

El aciclovir se utiliza para el tratamiento de estas infecciones, no evita la recurrencia cuando se aplica en ausencia de signos y síntomas, debido a que el Herpes Virus se encuentra en latencia, pero los pacientes han respondido bien al aciclovir con una reducción de la formación de lesiones, encostramiento de estas, mejoría de la cicatrización de las lesiones, reducción del dolor y menor eliminación vírica.

La posible aparición de resistencia en las cepas clínicas de Herpes Simple y Varicela-Zoster todavía no ha creado un problema terapéutico importante, pero puede requerir un cuidadoso control a medida que se extiende el uso del fármaco.

CAPITULO 1

V I R U S

1.1. GENERALIDADES:

Beijerinck (1898) considerò que el agente infeccioso en los filtrados libres de bacterias era un agente vivo pero líquido -es decir, no particulado- e introdujo el término "virus" (latín, veneno) para describirlo. Los virus eran sustancias particuladas, y el término "virus" se convirtió en la definición operacional de agentes infecciosos más pequeños que las bacterias e incapaces de multiplicarse fuera de células vivas.(1)

Los avances en la metodología para el estudio de la virología humana que han ocurrido en las tres últimas décadas han dado lugar a una enorme expansión del conocimiento relacionado con las pequeñísimas partículas, parásitas intracelulares obligadas, conocidas como virus. Tan tremenda tecnología incluye al microscopio electrónico, gran cantidad de técnicas bioquímicas y biofísicas altamente especializadas, cultivos en embriones de pollo y en otros tejidos y otros procedimientos que originalmente fueron diseñados para el estudio de los bacteriófagos. Toda la tecnología adquirida ofrece muchas posibilidades de éxito para estudios experimentales que permitan comprender las complejas relaciones entre el parásito y su huésped animal.(2)

El Comité Internacional para la Taxonomía de los Virus (CITV) ha elaborado una clasificación en familias, subfamilias y géneros que incluye la mayoría de los virus. Esta clasificación se basa en las características del virión, del ácido nucleico y de las proteínas de la cápside. Hasta ahora existen 50

familias y grupos, de los cuales sólo nueve que presentan ácido ribonucleico (ARN) y cinco con ácido desoxiribonucleico (ADN), tienen importancia en la patología humana. A diferencia de las bacterias los virus son parásitos intracelulares obligados que requieren las enzimas y las macromoléculas citoplasmáticas y nucleares de las células hospedadoras para su replicación. Por este motivo es difícil la síntesis de fármacos que puedan actuar selectivamente en el material vírico, por lo que los fármacos que pueden inhibir o causar la muerte del virus tienen muchas posibilidades de lesionar la células hospedadoras.(3)

Uno de los progresos más notables ha sido el reconocimiento de gran cantidad de virus previamente desconocidos. La primera descripción de una enfermedad viral de los animales se obtuvo en 1898. Para 1910, solamente unas cuantas enfermedades eran reconocidas como virales, entre ellas: viruela, rabia, fiebre amarilla, dengue, fiebre pappataci y poliomielitis. Para 1940, el número de enfermedades conocidas como de etiología viral ascendía ya a 45. En contraste con tan lento arranque, en los siguientes 30 años se han reconocido cientos de virus diferentes, muchos de ellos como, agentes de serias infecciones humanas.(2)

1.2. ORIGEN DE LOS VIRUS

El origen de los virus plantea un problema, existen 2 hipótesis más probables que son:

- 1) Los virus son productos de la evolución regresiva de células de vida libre.
- 2) Los virus derivan de material genético celular que ha adquirido la capacidad para existir y funcionar en forma independiente. Actualmente, la

última hipótesis se considera más probable para todos los virus a excepción del poxavirus.(1)

1.3. FORMA Y TAMAÑO DE LOS VIRUS:

Las partículas virales pueden ser redondas o cuboidales. La forma más común es la cúbica y simétrica; sin embargo, algunos adoptan formas helicoidales y los hay de simetría compleja. Un ejemplo de los últimos son los virus de las bacterias (bacteriófagos) que tienen una forma que recuerda a la de los renacuajos. En estos mismos bacteriófagos puede haber formas cuboideas en lo que corresponde a la cabeza y formas helicoidales en el extremo caudal. Según sea la forma, los virus varían de tamaño desde 10 hasta 300nm de diámetro. El tamaño se puede estimar por distintos métodos:

- a) Filtración en colodión de tamaño de poro conocido.
- b) Determinación de su grado de sedimentación.
- c) Y medición directa mediante el microscopio electrónico.(2)

1.4. COMPOSICION QUIMICA

Las partículas virales contienen proteínas y ácidos nucleicos. Además, algunas partículas virales poseen carbohidratos y lípidos. El ácido nucleico consiste en una estructura trenzada ya sea de ADN o de ARN, pero no las dos en una misma partícula viral. El tipo de ácido nucleico, ADN o ARN, es una característica que se utiliza para clasificarlos. La molécula puede consistir en una banda única o en una doble de ácido nucleico.

Los virus son antigénicos y determinan la producción de anticuerpos específicos (inmunoglobulinas) en el huésped. Una vez alojados en el interior de una célula quedan a salvo de la acción de los antisueros específicos. Las

partículas virales están formadas por un cuerpo central de ácido nucleico y una cubierta protectora de material proteínico llamada cápside.(2)

1.5. CARACTERÍSTICAS

Los virus configuran una clase heterogénea de agentes: varían en tamaño y morfología; varían en el espectro de huéspedes y en el efecto que tienen sobre sus huéspedes. Sin embargo, hay ciertas características que son compartidas por todos los virus:

1. Los virus constan de un genoma, ya sea ARN o ADN, que está rodeado por una envoltura proteica protectora. Con frecuencia esta envoltura está a su vez encerrada en otra envoltura que contiene proteínas y lípidos.

2. Los virus sólo se multiplican dentro de células. Dependen absolutamente del aparato sintético y generador de energía de la célula huésped. Son parásitos a nivel genético.

3. La multiplicación de los virus involucra, como paso inicial, la separación de sus genomas o sus núcleo cápsides de sus envolturas protectoras.

Los virus son entonces moléculas de ácido nucleico que pueden ingresar en las células, replicarse en ellas, y codificar proteínas capaces de formar envolturas protectoras a su alrededor.

Los términos tales como "microorganismos" y "vivos" no son realmente aplicables a los virus; es preferible referirse a los virus como funcionalmente activos o inactivos en lugar de vivos o muertos.(1)

Una enfermedad causada por virus se denomina virosis. Uno de los tipos más estudiados y mejor conocidos de virus es el llamado bacteriófago (*phagein del griego, comer*). El nombre proviene de una noción inicial equivocada según la cual el virus comía la bacteria desde su interior.

Los bacteriófagos, llamados generalmente fagos, son virus patógenos sólo para ciertos microorganismos, principalmente bacterias, no afectan al hombre.(4)

Los virus son parásitos intracelulares obligados, constituidos por un único tipo de ácido nucleico, ADN o ARN, rodeado por una cápside o cubierta compuesta de proteínas. Pueden tener una envuelta constituida por una membrana que contiene lípidos y glucoproteínas (Proteínas de la espícula). Los virus no se reproducen por fisión binaria. Puesto que no pueden contener los componentes esenciales para la producción de macromoléculas, los componentes virales se sintetizan utilizando la maquinaria biosintética de la célula huésped. La partícula viral se ensambla entonces mediante un proceso de autoensamblaje, en el cual los distintos componentes se agregan en la configuración adecuada. La partícula completa se denomina (*virión*). (5)

Las unidades de medida para el tamaño viral son los nanómetros (nm). Los virus de importancia clínica varían en su tamaño entre los 20-30 nm (picornavirus) y los 300nm (poxvirus). Estos últimos pueden observarse al microscopio óptico y su tamaño es aproximadamente la cuarta parte de un estafilococo.(6)

1.6. CLASIFICACION DE LOS VIRUS

Entre los diversos criterios para clasificar a los virus se encuentra:

1. Que contengan ácido nucleico y si son de una o doble hélice.
2. Tamaño y morfología de la partícula viral.
3. Susceptibilidad a los agentes físicos y químicos, especialmente al éter.
4. Propiedades inmunológicas.
5. Formas naturales de transmisión.
6. Tropismo hacia huésped, tejido y células.

7. Patología.

8. Manifestaciones clínicas de la enfermedad que producen.

Los 2 grupos principales de virus se clasifican con base en el tipo de ácido nucleico que tengan, con las siguientes subdivisiones (familias):(2)

VIRUS CON ARN	VIRUS CON ADN
Picornavirus	Parvovirus
Togavirus	Papovavirus
Coronavirus	Adenovirus
Ortomixovirus	Herpetovirus
Paramixovirus	Poxvirus
Rabdovirus	
Reovirus	

1.7. CUERPOS DE INCLUSION

Una respuesta frecuente de las células huésped a ciertas infecciones virales (como viruela, rabia y sarampión), es la formación de masas intracitoplásmicas o intranucleares, bastante manifiestas y distintas, denominadas *cuerpos de inclusión*. Pueden observarse microscópicamente en tejidos infectados después de fijación y tinción. Algunas inclusiones son agregados o colonias de partículas virales; otras probablemente son lugares de metabolismo celular alterado. Pueden ser intranucleares o intracitoplásmicas. Su morfología, localización y propiedades tintoriales muchas veces poseen gran valor diagnóstico.(4)

1.8. ESTRUCTURA DEL VIRION:

1.8.1. LA CAPSIDE Y LA ENVOLTURA

Las primeras micrografías electrónicas demostraron que las partículas virales tenían varias formas. Pero fue evidente que el *ácido nucleico* viral, rodeado por su cubierta proteica o cápside, adoptaba la forma de una hélice o de un icosaedro. Este complejo se llamó *nucleocápside*. Se descubrió que la *cápside* estaba compuesta por subunidades o capsómeros. Mas tarde, con técnicas químicas, se demostró que los *capsómeros* estaban constituidos por múltiples cadenas polipeptídicas que se habían agregado para formar las unidades morfológicas. Las subunidades, que están compuestas por una única cadena polipeptídica, se llaman *unidades estructurales* y, por consiguiente, los capsómeros son polímeros de unidades estructurales. Las unidades estructurales se utilizan para construir las cápsides helicoidales, mientras que los capsómeros se usan para formar cápsides icosaédricas, más complejas. El virión puede estar constituido solamente por la nucleocápside, o ésta puede estar rodeada por una envuelta que contiene glucoproteínas semejantes a espículas. La *envuelta* se adquiere por gemación a través de una membrana celular.(5)

El virión se compone de ácido nucleico que le da su capacidad infectante. Este ácido está rodeado por una cubierta proteínica llamada *cápside*, formada por subunidades de proteína llamadas *capsómeros*. La proteína confiere especificidad al virus. Las partículas completas de virus, o unidades virales, se llaman *viriones*. Todas las partículas tienen estructura similar, y poseen simetría. Los viriones están o no cubiertos por una *envoltura* que contiene lípidos o lipoproteínas. Los viriones que tienen envoltura son sensibles a los disolventes de lípidos como el éter y el cloroformo y a agentes

emulsificantes como las sales biliares y los detergentes. Repetimos que no todos los viriones están envueltos. Cuando no lo están se llaman viriones *desnudos*.(7)

1.8.2. ACIDOS NUCLEICOS

Todos los virus están formados por una porción interna (nucleoide o núcleo) formado totalmente de ARN o de ADN, pero nunca de ambos.(4)

A diferencia de las formas celulares de vida que, sin excepción, contienen ambos tipos de ácido nucleico. Los virus se diferencian por su contenido de ADN o ARN. Un virión contiene uno de cuatro posibles tipos de ácidos nucleicos. ADN o ARN de una sola cadena o de doble cadena. Se ha visto que los virus de las plantas contienen sólo ARN de una o de doble cadena. También se ha encontrado que los virus bacterianos contienen ADN de una o de doble cadena o ARN de una sola cadena. Los virus animales contienen todos los tipos de ácidos nucleicos, excepto ADN de doble cadena. Además, la estructura del ácido nucleico en la partícula viral es lineal o circular.(7)

En algunos virus, el ácido nucleico está enrollado formando una bola. El núcleo está incluido dentro de una cubierta protectora o capa proteínica, llamada cápside. Las unidades proteínicas de la cápside se denominan capsómeros; su número, forma y disposición alrededor del núcleo son simétricos y distintivos de cada grupo de virus. El núcleo y la cápside constituyen una nucleocápside.

La nucleocápside de muchos virus de animales (por ejemplo; Arbovirus, Myxovirus, y Herpesvirus) está incluida en una cubierta netamente soluble en éter o cloroformo, sensible al desoxicolato de sodio, que contiene lipoproteína

(conocida como membrana limitante, peplo o manto) y que deriva de las membranas de la célula huésped en ocasión de la salida del virus de la célula infectada.(4)

Los virus son antigénicos y determinan la producción de anticuerpos específicos (inmunoglobulinas) en el huésped. Una vez alojados en el interior de una célula quedan a salvo de la acción de los antisueros específicos.(2)

CAPITULO 2

REPLICACION VIRAL

Los virus deben poder reconocer y penetrar en las células diana del huésped, replicarse e infectar a otras células. La célula actúa como una fábrica que proporciona los sustratos, la energía y la maquinaria necesarios para la replicación del genoma viral y la síntesis de las proteínas virales. El virus compete y se adapta a la misma maquinaria utilizada por la célula para sintetizar el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) y las proteínas que se requieren para su propia estructura y funciones. Los procesos que la célula no proporciona deben ser codificados en el genoma del virus. El resultado de la competición con los procesos metabólicos celulares determina el tipo de infección.(6)

Las fases principales de la replicación viral son las mismas para todos los virus. La forma en que cada virus desarrolla tales fases y supera las limitaciones bioquímicas de la célula viene determinada por la estructura del genoma y el virión que debe replicarse.

Un ciclo simple de replicación viral consta de:

1. UNA FASE PRECOZ, en la que el virus se fija a la célula huésped, penetra en ella e inicia la liberación de la envoltura.
2. UNA FASE TARDIA, en la que se produce la síntesis de las macromoléculas necesarias para el ensamblaje viral y la liberación.
3. El período previo al ensamblaje viral se denomina: PERIODO DE ECLIPSE.
4. Y el anterior a la detección del virus recibe el nombre de PERIODO LATENTE.

La producción de virus por célula o infectividad puede determinarse midiendo la cantidad de virus infecciosos que se producen y dividiéndola después por el número de células infectadas. Las propiedades de los virus y de la célula determinan tanto el tiempo que un virus requiere para superar las diferentes fases como la infectividad.(6)

2.1. RECONOCIMIENTO Y FIJACION DE LA CELULA DIANA

Para infectar una célula, el virus debe primero reconocer las células que permiten su replicación. Las estructuras capsoméricas específicas que se encuentran generalmente en los vértices de un virus sin envoltura, o las glucoproteínas de los virus con envoltura, desempeñan el papel de proteínas de fijación viral y se unen a los receptores de la célula.

Los receptores celulares pueden ser proteínas o carbohidratos. Los virus que se unen a receptores que se expresan en un tipo limitado de células tienen un *espectro de huéspedes* limitado, en el que el tipo celular determina su *tropismo*.(6)

2.1.1. Penetración

Después de la absorción, la partícula viral es acarreada al interior de la célula por procesos de pinocitosis o fagocitosis.(2)

El mecanismo de penetración de un virus depende de su estructura. La mayoría de los virus sin envoltura penetran en la célula mediante *endocitosis mediada por receptores*, o *viropexia*. A tal respecto cabe señalar que

endocitosis es un proceso normal, utilizado por la célula para captar moléculas unidas a receptores, como hormonas, lipoproteínas de baja densidad y transferrina.(6)

Los virus con cubierta pueden ser internalizados por endocitosis, o su cubierta puede unirse con la membrana plasmática para liberar la nucleocápside en el citoplasma. El pH óptimo para la fusión de un virus con cubierta determina si la penetración se produce en la superficie celular a pH neutro o en un endosoma a pH ácido.

La actividad de fusión puede ser proporcionada por la proteína de fijación viral o por proteínas de otro tipo. Algunos herpesvirus y retrovirus pueden asimismo fusionarse con células a pH neutro e inducir sincitios.(6)

2.1.2. Liberación de la cubierta

Para que el virus pierda su envoltura con la consiguiente liberación de ácido nucleico, quizá sea necesaria la participación de las enzimas del lisosoma de la célula huésped. El ácido nucleico libre (ya sea ADN o ARN) es transferido al ARNm, ADN o ARN nuevos, enzimas que son necesarias para la formación de las nuevas partículas virales y de sustancias inhibitoras del metabolismo normal de la célula huésped. Las sustancias inhibitoras impiden que la célula se comporte como es normal y todo el potencial de síntesis y los procesos metabólicos se dirigen hacia la replicación de partículas virales nuevas. En esta forma se produce el ácido nucleico viral y se sintetizan las proteínas de la cápside.(2)

El proceso de liberación de la cubierta puede iniciarse por fijación al receptor o bien ser promovido por el medio ácido o por las proteasas de los lisosomas.

Existen cuatro formas principales para la liberación de la cubierta:

1. los virus con envoltura que se unen con la membrana celular se liberan de dicha envoltura cuando se incorporan al interior de la célula. La mayor parte de las cápsides virales se dispersan en el citoplasma para liberar el genoma.

2. Las cápsides de los picornavirus se debilitan cuando la proteína VP4 se libera por la inserción del receptor en el punto de fijación.

3. Las nucleocápsides de los herpesvirus se engarzan con la membrana nuclear y liberan su genoma directamente en el punto de replicación

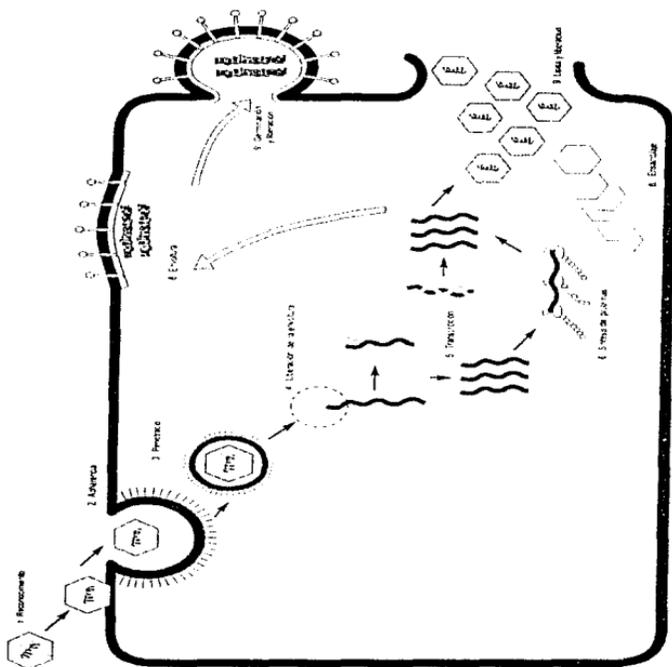
4. En cambio, los poxvirus y los reovirus liberan parcialmente la cubierta, quedando intacto el "core" nucleoproteico. Las polimerasas del virión son imprescindibles para la síntesis viral de ARNm. Los poxvirus inician la síntesis de proteínas "precoces", incluida una enzima "sin cubierta", para liberar el core con el ADN viral al citoplasma.(6)

2.1.3. Maduración

El paso siguiente consiste en la condensación de las proteínas de la cápside en torno al ácido nucleico, hasta formar la nueva partícula viral.(2)

2.1.4. Liberación de los virus

Las nuevas partículas virales son expulsadas de la célula por lisis de ésta o por extrusión a través de la membrana celular. Los virus que tienen envoltura abandonan a la célula por el último de los mecanismos citados. Una vez fuera de la célula, para la supervivencia de los virus, es indispensable que infecten a nuevas células en donde se repetirá el ciclo.



ESQUEMA GENERAL DE LA REPLICACION VIRAL

Tomado de: Microbiología Médica; Murray, Patrick R. ; Laurence DREW W. M-D., Ph.D. edición Internacional para Estudiantes; Barcelona, España 1992; pag. 445

En los virus que infectan al hombre es poco frecuente que ocurra la liberación por lisis de la célula huésped; por lo contrario, lo que ocurre es que la síntesis y liberación de partículas virales funcionen durante varias horas en una misma célula. La característica de poseer ADN o ARN determina diferencias importantes en la replicación de los virus.(2)

2.2. DUPLICACION DE LOS BACTERIOFAGOS

La adsorción y penetración de los bacteriófagos a las células que atacan es diferente de la que sucede en los virus que infectan a células animales. La porción caudal de la forma de renacuajo citada tiene en el extremo, una formación plana, o base, con fibrillas. Las que inician la unión del bacteriófago a la célula específica. Después las enzimas de la cauda viral reaccionan con la célula y determinan una forma de paso a través de la pared y membranas celulares. El ácido nucleico contenido en la porción cefálica del bacteriófago desciende por el centro del cuerpo viral y la cauda, hasta el interior de la célula bacteriana. El ácido nucleico viral dirige los mecanismos de síntesis de la célula con la consiguiente formación de nuevos bacteriófagos. La duplicación provoca la rotura de la célula con la liberación de las partículas que pueden infectar nuevas bacterias.(6)

Otra posibilidad es que el material nucleico viral pase a formar parte del cromosoma bacteriano. En esta última instancia, el genoma del bacteriófago se duplica junto con el material cromosómico celular sin que cause daño a la bacteria huésped. Esta forma de relación se conoce como lisogénesis, y al bacteriófago en ese estado se le denomina temperado (atenuado).

Con esa denominación se intenta describir una forma latente (profago), opuesta a la fase virulenta que, causa la lisis y muerte de la célula bacteriana. En el caso de la lisogénesis el ácido nucleico del virus se duplica al mismo tiempo que el de la bacteria, pero no da lugar a la formación de partículas virales maduras. Sin embargo, tal forma de asociación otorga nuevas propiedades de la célula bacteriana. Por ejemplo, el bacilo difterioide no produce toxina, a menos que se encuentre en estado de infección viral lisógena (bacilo diftérico), entonces causa la enfermedad conocida como difteria.(2)

CAPITULO 3

PATOGENESIS VIRAL

El resultado de una infección viral se determina por la naturaleza de la interacción virus-huésped y la respuesta del huésped a la infección.

Los virus se transmiten por contacto directo; secreciones respiratorias o gastrointestinales, secreciones mucosas, vía parenteral, incluyendo la picadura de insectos, o trasplantes tisulares y transfusiones sanguíneas. Los objetos contaminados, pueden incrementar la transmisión de virus, siempre que la estructura viral sea lo suficientemente estable como para sobrevivir hasta que se produzca el contacto con el huésped. Así, por ejemplo, los rinovirus y muchos otros virus pueden transmitirse por contacto con pañuelos o juguetes.
(6)

Los artrópodos (mosquitos, garrapatas, pulgas) pueden actuar como vectores de togavirus, faviavirus, bunyavirus, arenavirus y reovirus. Estos virus se denominan a veces *Arbovirus* porque son transmitidos por los artrópodos (del inglés, *arthropod borne*). La rabia es un ejemplo de la transmisión del virus por la mordedura de un animal. La forma de transmisión de un determinado virus se establece por la producción hística del virus y por su estabilidad en ciertas condiciones medioambientales, como sequedad, pH, temperatura o presencia de detergentes.

Los virus sin envoltura suelen ser resistentes a estas presiones medioambientales, mientras que los virus con envoltura limitan la infección viral, pero es también un factor básico en la patogénesis. La enfermedad y sus síntomas se definen por el tejido efector. Un virus concreto puede producir diversas enfermedades o ningún síntoma evidente. Por ejemplo, el virus del

herpes simple tipo I puede causar gingivostomatitis, faringitis, herpes labial, herpes genital, encefalitis y queratoconjuntivitis. No obstante, este virus permanece muchas veces latente sin que existan síntomas clínicos.(6)

3.1. TRANSMISIÓN VIRAL

La forma de transmisión de un determinado virus se establece por la producción histica del virus y por su estabilidad en ciertas condiciones medioambientales, como sequedad, pH, temperatura o presencia de detergentes. Los virus sin envolturas suelen ser resistentes a estas presiones medioambientales, mientras que los virus con envoltura son susceptibles a los agentes externos. Como consecuencia, los virus con envoltura no pueden soportar el medio ácido del estómago y la bilis intestinal. Los virus con envoltura se transmiten generalmente a través de medios húmedos, como gotitas respiratorias en suspensión, sangre, inyecciones, trasplantes de órganos, mucosas, saliva y semen. Los virus respiratorios se replican en el pulmón y se liberan en las gotitas que van con los aerosoles. Los virus gastrointestinales se transmiten por vía fecal-oral.(6)

3.2. TIPOS DE INFECCION VIRAL

Las infecciones virales pueden producirse de diferentes formas, en función de las propiedades del virus y de la célula. Si ésta es incapaz de sufrir la replicación del virus, puede producirse infección abortiva. Si, en cambio, mantiene tal replicación, el virus puede matar a la célula diana en una infección *citolítica* o *persistir* en la célula.(6)

La infección persistente puede ser *productiva*, o el virus puede permanecer *latente*. Algunos virus ADN y retrovirus causan infecciones

persistentes, con alteraciones del crecimiento celular características e *inmortalización y transformación de la célula*. Los retrovirus pueden continuar la producción de virus en las células transformadas, pero la producción de un virus ADN suele matar a la célula. La infección viral puede ser *aparente o inaparente* y causar *enfermedades agudas o enfermedades crónicas*.(6)

Las infecciones inaparentes se producen cuando no existe daño en el tejido infectado, el tejido es renovable o el daño es rápidamente reparado, o el nivel de daño está bajo un umbral funcional del tejido afectado. Por ejemplo, casi todas las infecciones por los picornavirus, incluidos los poliovirus, son inaparentes, ya que dichas infecciones suelen restringirse al epitelio intestinal, que es eliminado y regenerado. Muchas infecciones del cerebro son inaparentes o están bajo el nivel de pérdida funcional. La encefalitis se produce cuando la pérdida de función llega a un nivel significativo. Las infecciones inaparentes se detectan frecuentemente por la presencia de anticuerpos específicos frente al virus en un individuo enfermo.

La capacidad del sistema inmunitario del individuo para resolver una infección viral determina, por lo general, si se producirá una enfermedad aguda o crónica.(6)

3.3. ESTADIOS DE LA INFECCION VIRAL

La infección primaria aparece generalmente en el punto de entrada, siempre que existan células susceptibles. En ese momento, se puede producir la infección primaria y aparecer los síntomas, pero es frecuente que sólo represente una fuente viral para la infección en otras zonas del cuerpo. El período inicial antes de la detección de los síntomas se denomina *pródromos* o *período de incubación*. La duración del período de incubación es relativamente

corto si la infección en la localización primaria produce los síntomas característicos de la enfermedad.(6)

Tras la infección primaria, el virus puede extenderse a otras localizaciones. Los sistemas linfático, reticuloendotelial y la sangre son las formas predominantes de transferencia viral en el sistema corporal. Casi todas las infecciones sistémicas se producen como consecuencia del transporte del virus en la sangre, o *viremia*. El virus puede estar libre en el plasma, asociado a las células o intracelular.

El acceso a otras localizaciones corporales se determina sobre todo por la capacidad del virus para permanecer libre en la sangre o asociado en las células. Los virus libres pueden infectar y cruzar la barrera endotelial de los vasos sanguíneos y otros tejidos, mientras que los asociados o células se extienden o diseminan por interacción célula-célula. Los virus incluidos en macrófagos circulan hasta zonas pobladas por macrófagos, mientras que los linfocitos infectados pueden llegar hasta los nódulos linfáticos y el bazo.(6)

Los síntomas de la enfermedad que resultan de la infección de un tejido efector *secundario* aparecen más tarde que los de localización primaria. Como sucede con la localización primaria, el tejido efector debe ser accesible al virus, tener receptores para la infección viral y, en la mayoría de los casos permitir la replicación de los virus. La infección de un tejido específico por un virus se denomina tropismo.

La replicación viral puede ser asintomática, pero puede también proporcionar una fuente de viremia o liberarse al medio ambiente a través de secreciones o excreciones corporales. La viremia puede mantenerse por la producción continua del virus en la localización de la infección primaria o en una localización secundaria, por ejemplo la barrera endotelial de los vasos sanguíneos, el hígado, el bazo, la médula ósea e incluso los leucocitos

circulantes. La producción de un virus por las glándulas secretorias, testículos, pulmón y el epitelio gastrointestinal produce la liberación del virus.(6)

3.4. DEFENSAS DEL HUESPED FRENTE A LA INFECCION

El hombre está protegido frente a la infección viral por las defensas inmunitarias. Tras la penetración de las barreras naturales, el virus se enfrenta a otro tipo de defensas que se activan por la infección, pero no son específicas de un agente infeccioso en particular. Estas son fiebre, macrófagos y otras células fagocíticas, el interferón y las células asesinas naturales. Las defensas inmunitarias son las últimas en activarse y son específicas del agente infeccioso. Una vez que la infección ha superado las barreras naturales, la respuesta inmune es la mejor y en muchos casos la única defensa. Las respuestas inmunitaria humoral y celular son importantes para la inmunidad antiviral.(6)

3.5. DEFENSAS NATURALES

3.5.1. BARRERAS FRENTE LA INFECCION

El epitelio es la mejor barrera frente a la infección. Las infecciones epiteliales suelen aparecer tras abrasiones o roturas del epitelio o mucosa y como resultado de la diseminación secundaria del virus en el organismo.

Las principales rutas de entrada en el cuerpo son ojos, nariz, boca, tracto urogenital, tracto gastrointestinal y las heridas por solución de continuidad epitelial. Estas vías de infección están protegidas por las lágrimas, el moco, el epitelio cilíndrico, el ácido del estómago y la bilis.(6)

3.5.2. FIEBRE

Hipócrates decía que la enfermedad era un desequilibrio entre determinados "humores corporales, y que la fiebre constituía una defensa natural del organismo para tratar de eliminar "por cocción" la sustancia extraña que había provocado el mal.

Era una hipótesis peligrosa, porque las fiebres que rebasan el nivel de los 40 grados centígrados pueden resultar dañinas para el organismo, sobre todo cuando el enfermo es un infante. Por otra parte, la fiebre suele resultar molesta para el enfermo, de modo que, cuando se introdujeron los primeros antipiréticos a comienzos de siglo, la medicina adoptó la filosofía de que la temperatura elevada no beneficiaba en nada al organismo enfermo. (8)

Trabajos recientes de investigación, sin embargo, han introducido un margen de duda. Quizá los primeros resultados interesantes hayan sido los provenientes de la Universidad de Michigan, donde se demostró en animales que la fiebre permitía un restablecimiento más pronto de una amplia variedad de enfermedades. Posteriormente, otros estudios modificaron el formato de la investigación y lograron pruebas aún más espectaculares: un grupo de animales al que se le indujo una enfermedad curó espontáneamente del mismo en unos pocos días; otro grupo similar, contagiado de la misma enfermedad y en las mismas condiciones, con la única diferencia de que se le controló la fiebre, tuvo una mortalidad del ciento por ciento en el mismo tiempo que le demandó al primer grupo lograr su curación.

Los mecanismos que relacionan las defensas naturales del organismo con la temperatura no se han revelado todavía de manera clara, pero existen indicios de que no solamente se estimula la producción de linfocitos T en presencia de hipotermia, sino que también el interferón propio del organismo adquiere una actividad mucho mayor en su función antiviral cuando la

temperatura se eleva más allá de los 39 grados. Si esto es cierto, se plantea toda una nueva estrategia para encarar las enfermedades, y de manera especial las virosis. No es posible descontar los riesgos involucrados en las fiebres muy elevadas, sobre todo en aquellas personas que padecen afecciones pulmonares (porque la temperatura alta incrementa las necesidades de oxígeno del organismo) y cardíacas (porque la frecuencia del corazón aumenta en un 10 % aproximado por cada grado de fiebre). Pero un cierto nivel de fiebre parece constituir un instrumento útil en la lucha contra muchas enfermedades, razón por la cual se podría estar en visperas de una conducta terapéutica según la cual la fiebre se controle, pero no se elimine por completo.(8)

La fiebre puede desestabilizar algunos virus. Por ejemplo, los rinovirus no se replican a 37°C y están, por tanto, restringidos al tracto respiratorio superior, donde la temperatura es inferior.(6)

3.5.3. INTERFERON

El interferón es una familia de proteínas que se sintetizan por muchos tipos de células de mamíferos, entre ellos los linfocitos, leucocitos no linfocitos y fibroblastos, en respuesta a las enfermedades virales. El interferón fue descrito por primera vez por Isaacs y Lindemann como un factor que "interfiere" en la replicación viral. Los interferones tienen múltiples actividades antivirales:

- Impiden la replicación viral
- Activan las células de respuesta inmunitaria.

Uno de los mejores inductores del interferón es el ARN bicatenario, del tipo de los intermediarios de replicación de los virus ARN. Una molécula de ARN bicatenario por célula basta para inducir el interferón.

Otras sustancias también pueden inducir la producción de interferón:

- Microorganismos intracelulares (p. ej. micobacterias, hongos, protozoos).
- Estimuladores inmunitarios o mitógenos (p. ej. endotoxinas, fitohemaglutinina).
- Polinucleóticos bicatenarios (p. ej. poli I:C, poli dA:dT).
- Polímeros polianiónicos sintéticos (p. ej. polisulfatos, polifosfatos, piranos).
- Antibióticos (p. ej. kanamicina, cicloheximida).
- Compuestos sintéticos de bajo peso molecular (p. ej. titorona, tinciones de acridina).

Este amplio abanico de agentes es indicativo de que existen varios mecanismos inductores de interferón. Los interferones pueden subdividirse según diversas propiedades. (6)

- Tamaño .
- Estabilidad .
- Célula de origen.

Tras la inducción por una infección viral, el interferón se secreta y se une a los receptores de interferón en otras células para producir un *estado antiviral*. La infección de la segunda célula desencadena una cascada de acontecimientos bioquímicos para inhibir la síntesis proteica o iniciar la degradación del ARNm. Este fenómeno afecta profundamente los mecanismos metabólicos celulares. Las células no permiten la multiplicación viral y la infección se limita. Hay que señalar que el interferón no bloquea directamente la replicación viral. (6)

Aunque inicialmente se describió como un agente antiviral, el interferón tiene efectos reguladores amplios sobre el crecimiento celular, la síntesis

proteica y la respuesta inmune. Los tres tipos de interferón bloquean la proliferación celular. Los interferones se han utilizado en ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer. El tratamiento es tolerado por muchos pacientes con cáncer avanzado, pero se acompaña de síntomas escudogripales (escalofríos, fiebre, fatiga), leucopenia y alteraciones de la función hepática. La respuesta es diferente según el tipo de cáncer, y las pautas de tratamiento se deben desarrollar empíricamente en cada caso.

Las células inmunitarias (células B, células T, células naturales, macrófagos, basófilos, células madre de la médula ósea) son sensibles al interferón y también pueden fabricarlo. Los macrófagos son unos de los mayores productores de interferón-alfa, ya que las células T son las únicas células que producen interferón-gamma. Los interferones pueden estimular la inmunidad celular, incrementando la capacidad de reconocimiento de la célula diana activando la respuesta celular. Todos los tipos de interferón estimulan la expresión de los antígenos linfocitarios de clase I (HLA) sobre la superficie celular, promoviendo la presentación antigénica a las células T. (6)

Los interferones estimulan las células asesinas prenaturales, activándolas y diferenciándolas en células asesinas naturales. Esto proporciona una defensa natural rápida frente a la infección que limita la diseminación del virus. El interferón también induce la expresión de los antígenos de histocompatibilidad de clase II (MHC) en los macrófagos, lo que incrementa la capacidad celular para presentar el antígeno a las células T colaboradoras y a las células B. Los macrófagos activados pueden ser una fuente importante de interferón en estos casos. El interferón (factor de activación de macrófagos, o MAF) promueve y activa los procedimientos de seguimiento tras la infección. La activación de los macrófagos iniciaría también la captación y secreción de otros modificadores biológicos de la respuesta. La concentración de interferón determina si la actividad inmunitaria está

incrementada o deprimida. Sus múltiples efectos sobre las defensas inmunitarias pueden ser contrarios y favorecer la infección. Una dosificación incorrecta puede incrementar los efectos secundarios y deprimir la inmunidad. En la actualidad, están en desarrollo pautas adecuadas de tratamiento con interferón natural e interferón recombinante.(6)

En síntesis, el interferón es un producto de las células de mamíferos que puede hacer que una célula sea refractaria a la infección viral. Después de su liberación por las células infectadas, se absorbe a las células susceptibles y, posteriormente, induce la síntesis de una proteína celular que impide la transcripción y la traducción viral. El interferón actúa, aparentemente, sobre la membrana citoplasmática de la célula receptora. Esta interacción entre la membrana celular y el interferón conduce a la síntesis de la proteína que media el estado antiviral. Esta proteína no posee una actividad antiviral directa. El interferón es específico de especie, puesto que el interferón preparado en células humanas puede adsorberse a otras células humanas y protegerlas, pero esto no ocurre con células de otras especies. El interferón no es específico de virus, de manera que una célula que es antiviral por la acción del interferón es resistente a un amplio espectro de virus. El interferón se sintetiza en respuesta a la mayor parte de las infecciones virales. (4)

3.6. TIPOS DE INMUNIZACIÓN

La inyección de anticuerpos concentrados para la protección temporal de un individuo se denomina **inmunización pasiva**. Los neonatos y los recién nacidos reciben inmunidad natural pasiva de la madre cuando la inmunoglobulina G (IgG) atraviesa la placenta o la IgA se excreta en la leche materna. La estimulación de la respuesta inmunitaria mediante exposición a

una sustancia inmunógena se denomina *inmunización activa*. La inmunización natural se produce tras la exposición a un agente infeccioso. La inmunización también puede ser el resultado de la exposición a un agente infeccioso.(6)

CAPITULO 4

ACICLOVIR

4.1. HISTORIA

El aciclovir fue identificado en el curso de la evaluación de la actividad antitumoral y antiviral de los derivados acíclicos de la adenina.(11)

Un derivado de guanina en el que el resto de azúcar se ha simplificado; es el aciclovir, preparado en 1974. Es un profármaco que se activa a trifosfato por la catálisis de una quinasa viral diferente a la de la célula huésped. De aquí deriva su especificidad y buen índice terapéutico en su utilización contra herpes simple. Como el trifosfato, es inhibidor de la polimerasa de ADN.(12)

La comercialización de aciclovir fue un significativo progreso médico en la década del 80, que ha permitido el tratamiento de enfermedades provocadas por los virus del grupo herpes. El notorio aumento de estas infecciones es otra característica del último decenio.(13)

En 1982 la FDA aprobó la utilización terapéutica del herpes genital.

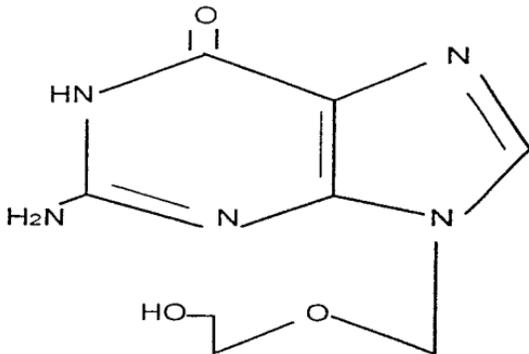
El aciclovir es digno de mención como el primer agente antiviral con toxicidad selectiva. Dado que su blanco son las células infectadas por el VHS y la ADN polimerasa viral, el aciclovir tiene un bajo potencial de toxicidad para las células del huésped no infectadas.(1)

4.2. ESTRUCTURA QUIMICA

El aciclovir (9-(2-hidroxi-etoximetil) guanina) consiste en guanina ligada a un anillo abierto análogo de la ribosa o de la desoxirribosa.(1)

El aciclovir es un análogo sintético de un nucleósido purínico, en el que una cadena lateral lineal ha sido sustituida por el azúcar cíclico de la molécula de guanosina de producción natural. Su fórmula estructural es la siguiente:(10)

$C_8H_{11}N_5O_3$; mol wt 225.21 C 42.66%, H 4.92%, N 31.10%,
O 21.31%.(14)



4.3. ACTIVIDAD ANTIVIRAL

El aciclovir ejerce una actividad antiviral que se limita esencialmente a los herpes virus; es particularmente activo contra el herpes simple tipo I (concentraciones de 0.02 a 0,2 $\mu\text{g/ml}$ *in vitro* reducen la formación de placas virales en un 50%) y el herpes simple tipo II (los valores correspondientes son de 0,2 a 0,4 $\mu\text{g/ml}$). El virus varicela-zoster es menos susceptible, pero es inhibido por concentraciones que pueden ser alcanzadas clínicamente (0,8 a 1,2 $\mu\text{g/ml}$), mientras que el virus Epstein-Barr (VEB) puede ser inhibido

solamente por concentraciones de al menos 1,6µg/ml. Los citomegalovirus (CMV) son inhibidos con concentraciones de aciclovir de 20µg/ml o mayores. *In vitro*, el aciclovir es 100 veces más activo que la vidarabina y 10 veces más activo que la idoxuridina contra el virus del herpes simple tipo I, pero ejerce una actividad similar a la de la vidarabina contra el virus de la varicela-zoster.(10)

4.4. MECANISMO DE ACCION

Es fosforilado por las timidinkinasa (TK) del virus de herpes simple (VHS) y virus de varicela zoster (VVZ), las que tienen una especificidad de sustrato más amplia que la timidinkinasa celular, que sólo fosforila timidina; por lo tanto sólo es fosforilado en las células infectadas por Herpesvirus (las células blanco). Una vez convertido en la forma trifosfato es incorporado en el ADN por la ADN polimerasa virales las que poseen una afinidad mucho mayor por él, que las ADN polimerasa de la célula. Dado que posee un sólo grupo -OH, actúa como un terminador de cadena, y puesto que no puede ser cortado por la polimerasa asociada 3' exonucleasa, la ADN polimerasa se une de manera irreversible al ADN terminado por el aciclovir que así resulta inactivado.

Las mutantes resistentes al aciclovir son mutantes en la timidinkinasa o en la ADN polimerasa. Es mucho menos activo contra el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr, los que no codifican sus propias timidinkinasa. En consecuencia es un agente con una especificidad extraordinaria anti VHS y anti VZV y lo que es sorprendente en vista de su forma de acción, es notablemente poco tóxico.(1)

La actividad del aciclovir frente a los herpesvirus está directamente relacionada con la capacidad del virus de inducir la timidinkinasa. Los virus del

herpes simple tipos I y II (VHS-I y VHS-II) son los inductores de timidinquinasa más activos y el aciclovir los Inhibe rápidamente.

Los citomegalovirus inducen poca o ninguna timidinquinasa y por tanto no son inhibidos. La mínima selectividad y toxicidad del aciclovir mejora al tener una afinidad 100 veces mayor por la ADN polimerasa viral que por la celular. La polimerasa del ADN viral es capaz de incorporar la forma aciclovir trifosfato a la cadena de ADN viral en crecimiento. No obstante, ello determina el fin del crecimiento de la cadena, ya que no se dispone de grupo 3'-hidroxi en la molécula de aciclovir para proporcionar los puntos de fijación a un número mayor de nucleótidos. Se han recuperado cepas resistentes de VHS de pacientes inmunocomprometidos, especialmente pacientes con SIDA.(6)

4.5. CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS

La absorción por vía bucal es lenta, variable e incompleta, con una biodisponibilidad del 15-30%. Con una dosis de 200 mg la C_{max} es de 0,5 μ g/ml y el t_{max} se alcanza en 1-2,5 horas. Por esta vía de administración se consiguen concentraciones plasmáticas que superan a la CI_{50} para el virus varicela-zoster. La administración i.v. de 5 mg/kg. en infusión durante 60 minutos proporciona una C_{max} de 30-40 μ M que se reduce a 2 μ M a las 8 horas. La absorción por la vía tópica es mínima y la penetración transcutánea depende del tipo de formulación utilizada.(3)

Se fija a proteínas plasmáticas en un 15% y el V_d es de 48 l. Esto implica una buena difusión del fármaco a los tejidos, alcanzando concentraciones en el Líquido cefalorraquídeo del 50% de las plasmáticas. En el riñón y el pulmón alcanza concentraciones del 100 y del 130% de la concentración plasmática,

respectivamente. Disminuye algo en el humor acuoso (30-50%) y en la saliva sólo se detecta un 13% del nivel sérico.(3)

El aciclovir prácticamente no se metaboliza, aunque se conocen dos metabolitos inactivos: 9-carboximetoximetilguanina y 8-hidroxi--9-(2-hidroxi-etoximetil)-guanina, que representan el 10-14% de la eliminación. El 45-79% del fármaco se elimina inalterado, tanto por filtración glomerular como por secreción tubular. Por heces fecales se elimina el 2% del fármaco.

La cinética de eliminación es biexponencial siguiendo un modelo bicompartimental con una $t_{1/2\beta}$ de eliminación plasmática de 2-3 horas en pacientes con función renal normal.

Se eleva considerablemente en la insuficiencia renal.(13) 3,8 horas en neonatos y 20 horas en pacientes anúricos, lo que obliga a ajustar la dosis de aciclovir en enfermos con insuficiencia renal según el aclaramiento de creatinina. Durante la hemodiálisis como la diálisis peritoneal, se elimina alrededor del 60%, siendo necesario administrar una dosis de aciclovir después de aquélla.(3)

La difusión de la droga es amplia porque alcanza todos los órganos y también el líquido cefalorraquídeo, la saliva y la secreción vaginal en cantidad suficiente para inhibir el virus de herpes simple.(13)

Su distribución tisular es muy fácil, incluyendo líquidos orgánicos como cerebro, riñones, pulmones, hígado, humor acuoso, intestinos, músculo, bazo, leche materna, útero, mucosa vaginal, secreciones vaginales, semen, líquido amniótico, líquido cefalorraquídeo y líquido de las vesículas herpéticas. Las mayores concentraciones se han encontrado en riñones, hígado e intestinos. En el LCR su concentración es del 50% de la plasmática. También atraviesa la placenta. Su unión a proteínas es baja de 9 a 33%.(15)

La farmacocinética del aciclovir es compatible con un modelo de dos compartimientos, y la distribución en el estado estable es aproximadamente igual al volumen del líquido corporal. Más del 80% de una dosis del fármaco es eliminado por excreción renal por filtración glomerular y, en menor medida, por secreción tubular. El nivel en el tejido renal es sustancialmente mayor que la concentración plasmática (11)

4.6. RESISTENCIA

Las cepas mutantes de varicela zoster que son resistentes al aciclovir han sido aisladas *in vitro*; estas cepas virales producen timidinquinasa y/o ADN polimerasa alteradas. Estas cepas parecen ser menos virulentas que las de tipo salvaje, aunque este hallazgo no es constante. Se han hallado cepas resistentes de virus del herpes simple después del tratamiento con aciclovir intravenoso y tópico. También se han encontrado en la forma de pequeñas subpoblaciones en aislamientos virales de un 40% de pacientes antes del tratamiento. La importancia clínica de las cepas mutantes resistentes al aciclovir no ha sido determinada, pero es una fuente de considerable preocupación.(10)

4.7. USOS TERAPEUTICOS

El aciclovir tiene su principal indicación en el tratamiento de las diferentes infecciones producidas por virus herpes. En líneas generales, este fármaco resulta eficaz al acortar la duración de los síntomas, siempre y cuando se utilice de forma precoz. No se ha comprobado que reduzca el número de recidivas. Se utiliza por vía tópica (crema al 5%) en el herpes simple labial y también en la localización genital, si bien en las formas graves conviene

administrarlo por vía bucal e incluso, si el paciente presenta inmunosupresión, es necesario valorar la indicación de la vía intravenosa., que está plenamente indicada en la encefalitis. Resulta claramente eficaz en el tratamiento de infecciones por virus varicela-zoster, en las que debe administrarse por vía bucal e incluso intravenosa.

En infecciones producidas por otros virus presenta menor eficacia, aunque podría producir algún efecto beneficioso en la mononucleosis infecciosa. Parece muy poco eficaz en infecciones por citomegalovirus y virus de la hepatitis (3)

4.7.1. Profilaxis

En pacientes con ataques graves o frecuentes de herpes genital, el aciclovir bucal previene efectivamente las recidivas. Sin embargo, elimina el virus del huésped y, por tanto, debe tomarse diariamente para ser eficaz. Cuando se interrumpe la administración del fármaco, puede aparecer una recidiva, pero la frecuencia de las reactivaciones es menor que la que se observa entre pacientes que no reciben el fármaco. El desconocimiento sobre la toxicidad de la ingesta crónica de aciclovir hace que se recomiende suspender su empleo después de 6 o 12 meses de uso. Una vez suspendido el tratamiento, el paciente y el médico deben determinar si se ha modificado el patrón de recidivas.(6)

4.7.2. Tratamiento

El aciclovir es más eficaz en el tratamiento de las infecciones primarias de VHS o en las recidivas severas de los pacientes inmunocomprometidos. También es útil en la encefalitis herpética. El tratamiento del herpes genital recidivante en individuos sanos inmunodeprimidos tiene una eficacia mínima.

El aciclovir se recomienda en la infección por el virus de la varicela zoster en los pacientes inmunodeprimidos o inmunocompetentes si existe afectación ocular. El tratamiento intravenoso suele ser necesario, ya que este virus es menos sensible al aciclovir y se requieren altas concentraciones del fármaco en sangre.(6)

El tratamiento de las infecciones primarias por virus de herpes simple con aciclovir no previene la enfermedad recurrente lo cual indica que el fármaco no previene el establecimiento de una infección latente en las células nerviosas.(11)

4.7.3. En pediatría

El empleo de aciclovir depende de la enfermedad y el compromiso inmune y oscila entre 15 mg/kg/día por vía intravenosa, dividido en 3 dosis. Por vía oral se indican 200 mg 5 veces por día.(13)

4.7.4. Durante el embarazo y la lactancia

El aciclovir atraviesa la placenta. Se ha usado en cualquier etapa del embarazo principalmente en el último trimestre. No se han reportado efectos adversos fetales. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos. Sin embargo, estudios en ratones con dosis de 450 mg/kg/día y estudios en ratas y conejos con dosis subcutáneas de 50 mg/kg/día no han demostrado efectos indeseables en fetos.

El aciclovir pasa a la leche materna en concentraciones hasta de 0.6 a 4.1 veces su concentración plasmática correspondiente.(15)

4.8. REACCIONES ADVERSAS, TOXICAS E INTERACCIONES

La administración tópica oftálmica puede producir queratopatía *punctata* superficial, quemaduras y escozor local. Por vía parenteral se han descrito tromboflebitis, inflamación y edema local (3)

La toxicidad del aciclovir tópico se limita a una irritación local y a la aparición de un ardor transitorio cuando el preparado es aplicado en las lesiones genitales, esto puede deberse a la base de polietilenglicol.

La preparación intravenosa parece ser bastante bien tolerada. Rara vez las infusiones de aciclovir se han asociado con flebitis local, rash, diaforesis, náuseas, vómito e hipotensión. El aciclovir intravenoso puede provocar disfunción renal transitoria (elevación de la creatinina plasmática) en un 5 a un 25% de los pacientes. La reacción tóxica parece depender de la dosis y es más frecuente cuando los pacientes se encuentran deshidratados, padecen una insuficiencia renal o reciben una infusión rápida en "bolo".(10)

En raras ocasiones, los pacientes tratados con aciclovir intravenoso presentan náuseas, vómitos, diaforesis, cefalea e hipotensión, relacionados habitualmente con niveles plasmáticos superiores a 25µg/ml.(13)

Son infrecuentes las alteraciones neurológicas (1%) en forma de letargia, obnubilación, temblor, confusión, alucinaciones, agitación, convulsiones, coma y alteraciones en el electroencefalograma (EEG), aunque los enfermos inmunosuprimidos tienen mayor predisposición a presentar este tipo de toxicidad (4%).

La administración por vía bucal prácticamente no se asocia a efectos adversos severos. En el 5% de los pacientes puede producir náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, vértigo, cefalea, aturdimiento y artralgias.

A pesar de que en experimentación animal no se han demostrado efectos mutágenos, embriotóxicos o teratógenos, la experiencia clínica es muy limitada. Por este motivo se recomienda utilizar el aciclovir en el embarazo sólo cuando los beneficios superen a los riesgos.(3)

El aciclovir es soluble en dosis de 2,5 mg/ml. El fármaco puede precipitar en los tubulos renales con dosis excesivas o cuando la dosis terapéutica se administra por infusión rápida o a pacientes que están deshidratados. Puede producirse la alteración de la función renal, que se refleja en el aumento de la creatinina sérica y la disminución de la depuración de creatinina.

La extravasación del fármaco hacia los tejidos blandos puede producir severas lesiones cutáneas. Teóricamente podría producirse la selección de mutantes del VHS y VZV resistentes a fármacos durante el tratamiento con aciclovir, pero la aparición de resistencia ha sido bastante poco habitual en la experiencia clínica con el fármaco.(11)

En un estudio llevado a cabo en pacientes que habían sido sometidos a trasplantes de médula ósea, un 4% mostró indicios de neurotoxicidad. Las manifestaciones observadas incluyeron letargia, coma, confusión, alucinaciones, temblores y convulsiones. Aunque estos efectos se asociaron temporalmente con la administración intravenosa de aciclovir (750 a 3.000 mg/m²/día), el empleo previo de metotrexato intratecal y la administración simultánea de interferón en estos pacientes complican la interpretación de dichos hallazgos. La interrupción del aciclovir se asoció con una mejoría en todos estos pacientes.(10)

El aciclovir puede provocar elevación transitoria de las enzimas hepáticas, como también alteración renal demostrable mediante la elevación de la creatininemia.

Las dosis altas de aciclovir provoca temblor y delirio, reversibles con la supresión del fármaco. Es posible observar flebitis o irritación local cuando se aplica por vía intravenosa.(13)

La probenecida reduce de manera significativa el aclaramiento renal del aciclovir, prolongando su semivida de eliminación en un 20%, probablemente por inhibición de la secreción tubular.(3)

Esto ocasiona una prolongación de su vida media en suero y por lo tanto, su potencial toxicidad sobre el SNC.(15)

Sería de esperar que la administración concurrente de otros fármacos que reducen la depuración renal, por ejemplo, la anfotericina, aumentara las concentraciones plasmáticas y renal de aciclovir. Algunos pacientes tratados con aciclovir e interferón o metotrexato intratecal han tenido severas complicaciones neurológicas, pero estas reacciones no se relacionaron claramente con el aciclovir (11)

4.9. INDICACIONES

1) En la encefalitis herpética, temible localización del *herpes simple*, se trata con aciclovir intravenoso como droga de elección, a razón de 30 mg/kg/día, dividido en 3 dosis durante 10 días, según se determinó en estudios controlados.

2) Las complicaciones herpéticas del trasplante de médula ósea se pueden prevenir con la aplicación intravenosa de aciclovir (6,2 mg/kg) iniciada antes de la operación y prolongada durante varias semanas. En el trasplante renal

es posible su empleo con idéntica finalidad y puede reemplazarse por vía bucal si las condiciones del paciente lo permiten.

3) El tratamiento del herpes zoster con aciclovir es beneficioso cuando se aplica entre el 2º y 4º día desde el inicio de los síntomas. Se emplean 600 mg, 5 veces por día durante 7 a 10 días. La neuralgia posherpética, frecuente en personas mayores, no se modifica con aciclovir.

4) El aciclovir es útil en el tratamiento de infecciones graves por varicela, en niños inmunodeprimidos, y también adolescentes normales.

5) Las localizaciones pulmonares o encefálicas de la varicela del adulto se benefician con el tratamiento de aciclovir, y el período habitual del zoster puede acortarse.

6) Las infecciones severas por virus de Epstein Barr puede mejorarse con aciclovir, aunque el escaso número de casos publicados todavía no permite obtener conclusiones válidas.

7) Las infecciones por citomegalovirus no son tratables con aciclovir pero pueden disminuir la intensidad y recurrencia de este proceso en los trasplantados renales.

8) El aciclovir administrado juntamente con zidovudina (AZT) cooperaría con el mejoramiento de enfermos con SIDA. Falta la confirmación científica de estos estudios. (13)

Los estudios han demostrado que ZOVIRAX oral suministrado en combinación con terapia antirretroviral (principalmente RETROVIR AZT oral) reduce la mortalidad en pacientes con enfermedad por VIH avanzada. (15)

4.10. CONTRAINDICACIONES

En estados de deshidratación o en daño renal pre-existente. Pacientes con hipersensibilidad conocida al aciclovir. Alteraciones neurológicas o reacciones neurológicas conocidas a medicación citotóxica. Aunque la relación entre herpes genital y cáncer cervicouterino no se ha establecido, las pacientes con herpes genital pueden tener un mayor riesgo de cáncer cervicouterino y por lo tanto debe vigilarse la realización del Papanicolaou por lo menos una vez al año. Se pueden elevar las concentraciones séricas de BUN (siglas del inglés, *blood, urea, nitrogen*), Nitrógeno, ureico sanguíneo y creatinina principalmente con el uso parenteral de aciclovir.(15)

4.11. NUEVOS DESARROLLOS

El profármaco del aciclovir, el G-deoxiaciclovir, que es convertido a aciclovir in vivo por la xantinaoxidasa, proporciona concentraciones plasmáticas mucho más altas por la vía bucal y puede ser más efectivo para el tratamiento bucal de las infecciones por virus de Varicela Zoster. El preparado actual, administrado por vía oral en dosis de 800 mg/dosis 5 veces en el día, ha sido efectivo para el tratamiento del herpes zoster en los pacientes no inmunocomprometidos en estudios clínicos y es probable que sea liberado al mercado con esta indicación. Hasta el momento la experiencia con el aciclovir para el tratamiento de la mononucleosis infecciosa causada por el virus de Epstein-Barr no sugiere una eficacia clínica significativa. La profilaxis con aciclovir bucal ha sido útil para la supresión de las infecciones recurrentes por virus del Herpes Simple en los receptores de trasplantes de órganos y médula ósea.(11)

4.12. PREPARADOS, VÍAS DE ADMINISTRACION Y DOSIS

4.12.1. CICLOFERON*

□ Tabletas

- Antiherpético

LABORATORIOS LIOMONT, S. A. de C. V.

FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Cada tableta contiene:

Aciclovir	200 mg
Excipiente c.b.p.	1 tableta

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

- Tratamiento del herpes genital: En los episodios iniciales y en el manejo de los cuadros recurrentes de las infecciones por herpes genital grave en pacientes tanto inmunocomprometidos como no inmunocomprometidos.
- Herpes simple: está indicado en el tratamiento de la infección inicial y recurrente del herpes simple mucocutáneo en pacientes inmunocomprometidos. También en la profilaxis de las infecciones causadas en pacientes con inmunocompromiso incluyendo los trasplantados de médula ósea y otros trasplantes de órganos, pacientes infectados con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y que están recibiendo quimioterapia.
- Herpes zoster: En el tratamiento de infecciones por herpes zoster secundario y virus varicela-zoster en pacientes adultos. El tratamiento es más efectivo cuando se administra dentro de las primeras 48 horas de iniciado el salpullido.
- Herpes zoster oftálmico: En el tratamiento del herpes zoster oftálmico.
- Varicela: está indicado en la infección por virus varicela-zoster causante de infecciones de varicela en niños no inmunocomprometidos.

Por vía oral la biodisponibilidad del aciclovir es del 20% (15 a 30%). Se absorbe pobremente desde el aparato digestivo. Los alimentos no modifican significativamente su absorción.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:

- Infecciones por herpes genital: Por vía bucal la dosis inicial es de 200 mg cada 4 hrs x 10 días. En infecciones recurrentes, 200 mg. cada 4 hrs. x 5 días. En infecciones recurrentes como terapia supresiva crónica: 400 mg 5 veces al día.
- Herpes simple mucocutáneo: por vía bucal de 200 a 400 mg 5 veces al día x 10 días en pacientes inmunocomprometidos.
- Herpes zoster: Por vía bucal 800 mg cada 4 horas x 7 a 10 días.

PRESENTACION:

Caja con 25 tabletas de 200 mg.

RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:

15 a 25° C. Consérvese en lugar fresco y seco.(15)

4.12.2. CICLOFERON*

□ Crema

- Antiherpético

LABORATORIOS LIOMONT, S. A. de C. V.

FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:

Cada 100g de crema contiene:

Aciclovir 5 g
Excipiente, c.b.p 100 g

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

• Tratamiento del herpes simple: CICLOFERON* crema, está indicado en el tratamiento inicial y recurrente de las lesiones mucocutáneas de la infección por herpes simple (VHS-I y VHS-II) en pacientes inmunocomprometidos y puede asociarse a la administración sistémica de CICLOFERON* tabletas.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:

El uso tópico de aciclovir es para uso cutáneo exclusivamente. No debe ser usado en los ojos. Debe iniciarse su uso tan pronto se inicien los síntomas y signos de la infección herpética.

Se debe cubrir con la crema la zona afectada. Debe usarse un hisopo o guante para evitar la autoinoculación. Aplíquese localmente en piel y membranas mucosas cada 3 hrs, 6 veces al día por 7 días. Aplicar suficiente cantidad para cubrir todas las lesiones adecuadamente (16)

PRESENTACIONES:

Caja con tubo de 10 g con 5 g de aciclovir.

Caja con tubo de 5 g con 5 g de aciclovir.

4.12.3. ZOVIRAX*

Crema

• Antiherpético

WELLCOME DE MEXICO S. A. de C. V.

FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:

Aciclovir 5 g

Excipiente c.b.p. 100 g

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:

- Se debe aplicar 5 veces al día con 4 intervalos de aproximadamente una hora omitiendo la aplicación nocturna.

Es importante iniciar el tratamiento lo más pronto posible después del inicio de la infección, lo ideal es durante el periodo prodrómico. El tratamiento debe continuarse durante 5 días. Si no hay curación, se puede seguir durante 5 días más. Los pacientes en los que la lesión persiste después de 10 días deben consultar a su médico. Los pacientes deben lavar sus manos antes y después de aplicar la crema y evitar frotar de manera innecesaria las lesiones ni tocarlas con toallas, para evitar agravar o transferir la infección.

PRESENTACIONES:

Tubos con 5 y 10 g.

ZOVIRAX* es una crema blanca uniforme que contiene aciclovir al 5% en peso en una base miscible al agua.

RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:

Consérvese en lugar fresco (a no más de 25° C).

La temperatura de almacenamiento, la vida de anaquel y otras recomendaciones pueden variar de conformidad con la formulación y las necesidades comerciales.

LEYENDAS DE PROTECCION:

No se deje al alcance de los niños.

No se administre durante el embarazo.

Vía de administración: Cutánea.

Este medicamento sólo debe administrarse bajo prescripción médica.(15)

4.12.4. ZOVIRAX*

□ Tabletas y suspensión

- Antiherpético, herpes simple y zoster

WELLCOME DE MEXICO, S. A. de C. V.

FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:

Cada tableta contiene:

Aciclovir	200 mg y 400 mg
Excipiente c.b.p.	1 tableta

Suspensión: Cada 100 ml contienen:

Aciclovir	4.0 g
Vehículo c.b.p.	100 ml

Cada cucharadita de 5 ml contiene el equivalente a 200 mg de aciclovir.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:

- Tratamiento de herpes simple en adultos: La dosis es 200 mg, 5 veces al día cada 4 hrs, omitiendo la dosis nocturna, por 5 días, pero en infecciones severas, existe la posibilidad de extender el tratamiento. En la supresión del herpes simple la dosis será de 200 mg, 4 veces al día cada 6 hrs.
- En pacientes severamente inmunocomprometidos (por ejemplo, después de trasplante de médula ósea) o en pacientes con malabsorción intestinal, la dosis puede ser duplicada a 400 mg o alternativamente, podría considerarse la administración intravenosa.
- Muchos pacientes pueden ser convenientemente manejados con un régimen de 400 mg tomado 2 veces al día a intervalos aproximados de cada 12 hrs.
- Tratamiento de varicela y herpes zoster, dosificación en adultos: Se deben tomar 800 mg 5 veces al día a intervalos aproximados de 4 hrs., omitiendo la dosis nocturna. El tratamiento se deberá continuar durante 7 días.

- En pacientes con enfermedad avanzada por VIH, el tratamiento se recomienda por 2 meses, pero el tratamiento puede prolongarse durante más tiempo.
- Dosificación en niños: La dosis para el tratamiento y profilaxis de la infección por herpes simple en pacientes inmunocomprometidos, en niños de 2 años de edad o mayores, será la misma dosis recomendada en el adulto, y para niños menores a 2 años de edad, se deberá administrar la mitad de la dosis recomendada en pacientes adultos.
- La dosis para el tratamiento de infecciones por varicela, en niños:
 - Mayores de 6 años de edad, es de 800 mg. 4 veces al día.
 - Niños entre 2 y 6 años de edad, es de 400 mg. 4 veces al día.
 - En niños menores de 2 años de edad, 200 mg. 4 veces al día.
 La dosis se calcula más exactamente 20 mg/kg. de peso corporal (sin exceder los 800 mg) 4 veces al día. El tratamiento deberá continuar durante 5 días.
- Dosificación en pacientes de edad avanzada: En estos pacientes la depuración corporal total de aciclovir, declina paralelamente con la depuración de creatinina. Deberá mantenerse una hidratación adecuada de los pacientes que están tomando dosis elevadas de aciclovir. Deberá darse especial atención a la reducción de la dosis en aquellos pacientes con deterioro en la función renal.

PRESENTACIONES:

Tabletas:

ZOVIRAX* 200 mg:

Caja con 25 tabletas.

Tabletas de color blanco, en forma de escudo, marcados ZOVIRAX.

ZOVIRAX * 400 mg:

Frasco con 35 y 70 tabletas.

Tabletas 400 mg color rosa, en forma de escudo, marcados ZOVIRAX* 400

Suspensión:

ZOVIRAX* Suspensión:

Frasco con 125 ml.

Suspensión viscosa de color casi blanco con sabor a plátano.

RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:

Consérvese en lugar fresco y seco o (a no más de 25° C).

LEYENDAS DE PROTECCION:

No se administre durante el embarazo y la lactancia.

Agítese la suspensión antes de usarse.

Vía de administración: Oral

La suspensión de ZOVIRAX* puede diluirse con volumen igual de jarabe BP o solución de sorbitol al 70% (no cristalizante).

El producto diluido es estable durante cuatro semanas a 25°C pero se recomienda preparar las diluciones inmediatamente antes de ser administradas.(15)

4.12.5. ZOVIRAX*

Ungüento oftálmico

• Queratitis herpética

WELLCOME DE MEXICO, S. A. de C. V.

FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:

Cada 100 g contienen:

Aciclovir 3 g

Excipiente c.b.p. 100 g

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

ZOVIRAX* Ungüento oftálmico está indicado para el tratamiento de queratitis causado por virus de herpes simple.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:

La dosis es idéntica en todas las edades. Deberá aplicarse una cantidad equivalente a 10 mm de longitud del ungüento dentro del saco conjuntival inferior 5 veces al día a intervalos de aproximadamente 4 hrs. El tratamiento deberá continuarse por lo menos durante 3 días después de la curación.

PRESENTACION:

Tubo con 4.5 g

LEYENDAS DE PROTECCION:

No se administre durante el embarazo y la lactancia.

Deséchese después de 30 días de abierto el tubo de ZOVIRAX*

Vía de administración: Oftálmica.

Dosis: La que el médico señale.(15)

4.12.6. ZOVIRAX* I.V.

Polvo Liofilizado

• Antiherpético, herpes simple y zoster

WELLCOME DE MEXICO, S. A. de C. V.

FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:

Cada frasco ampula con liofilizado contiene:

Aciclovir sódico equivalente a:

Aciclovir 250 mg

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

- Tratamiento de las infecciones por herpes simple.
- Profilaxis de las infecciones por herpes simple, en pacientes inmunocomprometidos.
- Tratamiento de las infecciones por varicela zoster.
- Tratamiento de infecciones neonatales por herpes simple.
- Profilaxis en infección por citomegalovirus en pacientes con trasplante de médula ósea.
- ZOVIRAX* Intravenosa (I.V.) para infusión reconstituido tiene un pH de aproximadamente 11.0 y no debe administrarse por la boca.

DOSIS, RECONSTITUCION Y VIA DE ADMINISTRACION:

Intravenosa (infusión)

- Dosis en adultos: A pacientes con infecciones por herpes simple (excepto encefalitis herpética) o varicela zoster se les debe administrar una dosis de 5 mg/kg de peso corporal, cada 8 hrs.

A pacientes inmunocomprometidos con infecciones por varicela zoster o a pacientes con encefalitis herpética, se les debe administrar una dosis de 10 mg/kg de peso corporal, cada 8 hrs, cuando no haya insuficiencia renal.

- Dosis en niños: en niños de edad entre 3 meses y 12 años, se calcula con base en el área de su superficie corporal.

A los niños con infección por herpes simple (excepto encefalitis herpética) o varicela zoster se les debe administrar una dosis de 250 mg x m² de área de superficie corporal, cada 8 hrs.

En niños inmunocomprometidos con infecciones por varicela zoster o niños con encefalitis herpética, se les debe de administrar en dosis de 500 mg x m² de superficie corporal, cada 8 hrs. x 10 días, si no está alterada la función renal, si así fuera se debe apropiar y modificar la dosis de acuerdo a el grado de insuficiencia.

Datos limitados sugieren que en la profilaxis de la infección por citomegalovirus, en niños con edad superior a 2 años, quienes han sido trasplantados de médula ósea, la dosis de adultos puede ser administrada.

- Dosis en neonatos: La dosis en neonatos se calcula con base en el peso corporal.

A los neonatos con infecciones por herpes simple se les debe administrar una dosis de 10 mg/kg. de peso corporal, cada 8 hrs. durante 10 días. Es aconsejable mantener el volumen de infusión a un mínimo, se recomienda que la dilución se haga en base a 4 ml de solución reconstituida (10 mg de aciclovir), agregados a 20 ml de líquido de infusión.

- Dosis en ancianos: en ancianos la depuración corpora^l total de aciclovir disminuye paralelamente con la depuración de creatinina. Deberá reducirse la dosis cuando se encuentren alteraciones en la depuración de creatinina.

- Dosis en insuficiencia renal: Debe tenerse precaución cuando se administra a pacientes con insuficiencia renal. Se sugieren los siguientes ajustes en la dosis:

Depuración de creatinina		Dosis
25 - 50 ml/min.		La dosis recomendada anterior (5 ó 10 mg/kg peso corporal a 500 mg/m ²) debe administrarse cada 12 hrs.
10-25 ml/min.		La dosis recomendada anteriormente (5 ó 10mg/kg. de peso corporal o 500 mg/m ²) deben administrarse cada 24 hrs.
0 (anúrico) a 10 ml/min.		En pacientes que reciben diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC), la dosis recomendada anteriormente (5 ó 10 mg/kg de peso corporal o 500 mg/m ²), cada 24 hrs. En pacientes que reciben hemodiálisis, la dosis recomendada anteriormente (5 ó 10 mg/kg. de peso corporal o 500 mg/m ²) debe reducirse a la mitad y administrarse cada 24 hrs. y después de la diálisis.

Un curso de tratamiento con ZOVIRAX* I.V. para infusión, por lo general dura 5 días, pero esto se puede ajustar de acuerdo con la condición del paciente y la respuesta a la terapia.(16)

RECONSTITUCION: ZOVIRAX* I.V. para infusión debe reconstituirse utilizando los siguientes volúmenes, ya sea de agua inyectable BP, o cloruro de sodio para inyección intravenosa BP (0.9% p/v) para obtener una solución que contenga 25 mg de aciclovir por milímetro. Para reconstituir cada frasco, se agrega el volumen recomendado de líquido de infusión y se agita con suavidad hasta que el contenido del frasco se haya disuelto por completo.

El contenido aproximado de ion sódico es de 26 mg por cada frasco ampula y va a tener un pH aproximado de 11.

ADMINISTRACION: Debe administrarse por infusión intravenosa lenta en un periodo de una hora. Puede administrarse mediante una bomba de infusión de velocidad controlada. Alternativamente, la solución reconstituida puede diluirse más hasta obtener una concentración de aciclovir no mayor de 5 mg/ml (0.5% p/v.), para administrarse por infusión.

- Para la profilaxis de la infección por citomegalovirus en pacientes con trasplante de médula ósea se debe administrar ZOVIRAX® I.V. 500 mg/m² 3 veces al día con intervalos aproximados de cada 8 hrs x 5 días antes del trasplante de médula ósea y 30 días después.
- Para adultos se recomienda que se utilice bolsas de infusión que contengan 100 ml de líquido de infusión, aún cuando esto daría una concentración de aciclovir substancialmente menor a 0.5% p/v. De manera que, una bolsa de infusión de 100 ml se puede utilizar para cualquier dosis entre 250 y 500 mg de aciclovir (10 y 20 ml de solución reconstituida), pero se debe utilizar una segunda bolsa para dosis entre 500 y 1,000 mg.

Cuando se diluye de conformidad con los procedimientos recomendados, se sabe que es compatible con los siguientes líquidos de infusión y es estable hasta 12 hrs. a temperatura ambiente (15 a 25°C):

- Infusión intravenosa de cloruro de sodio BP (0.45 y 0.9% p/v).
- Infusión intravenosa BP de cloruro de sodio (0.18% p/v) y glucosa (4% p/v).
- Infusión intravenosa de cloruro de sodio BP (0.45% p/v) y glucosa (2.5% p/v).
- Infusión intravenosa BP de lactato de sodio compuesto (solución de Hartmann).

Como no se incluye ningún conservador antimicrobiano, la reconstitución y dilución deben llevarse a cabo bajo condiciones asépticas, inmediatamente antes de utilizarse y cualquier solución no usada debe desecharse. Si aparece cualquier turbidez o cristalización visible en la solución

antes o durante la infusión, la preparación debe desecharse. Las soluciones reconstituidas o diluidas no deberán refrigerarse.

PRESENTACION:

Caja con 5 frascos ampula con 10 ml.

Poivo estéril de color blanco o casi blanco, secado por congelamiento, en frascos que contienen 250 mg de aciclovir en forma de sal sódica.

LEYENDAS DE PROTECCION:

Una vez hecha la dilución deberá administrarse de inmediato y desechar el sobrante.

Vía de administración: Intravenosa (infusión).

ESTE MEDICAMENTO DEBERÁ SER ADMINISTRADO BAJO ESTRICTA PRESCRIPCIÓN MÉDICA, Y POR UN ESPECIALISTA CON EXPERIENCIA EN QUIMIOTERAPIA ANTIVIRAL.(16)

4.12.7. AVIREX - U

Ungüento oftálmico

- Queratitis herpética

LABORATORIO TECNOFARMA, S. A. de C. V.

FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:

Cada 100g de Ungüento oftálmico contiene:

Aciclovir 3 g

Excipiente, c.b.p. 100 g

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Está indicado en el tratamiento de la queratitis herpética causada por virus del herpes simple.

PRESENTACIONES:

tubo que contiene 4.5 g de ungüento oftálmico.

4.12.8. AKEVIR

Comprimidos

• Antiviral

LABORATORIOS KENER, S. A. de C. V.

FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:

Cada comprimido contiene:

Aciclovir 200 mg
Excipiente, c.b.p. 1 comprimido

Cada comprimido contiene:

Aciclovir 400 mg
Excipiente, c.b.p. 1 comprimido

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Indicado en infecciones de herpes simple de la piel y las membranas mucosas incluyendo el herpes genital inicial y recurrente, y en pacientes inmunocomprometidos; así como la profilaxis de las infecciones por herpes zoster. (16)

PRESENTACIONES:

Aciclovir 200 mg caja con 25 comprimidos.

Aciclovir 400 mg caja con 35 comprimidos.

CONCLUSIONES

Como ya hemos visto existe un sin número de enfermedades que son ocasionadas por virus, pero en particular los que a nosotros nos interesan en especial son el Herpes simple y el Herpes zoster.

Actualmente la odontología se enfrenta a frecuentes casos de infecciones por Herpes por lo cual debemos de estudiar y conocer más a fondo el tipo de replicación, manifestaciones clínicas, signos y síntomas que se presentan en estas infecciones provocadas por estos microorganismos para poder actuar en contra de ellos. Casi en un 80% de la población ha presentado infecciones por Herpes Simple I y II, o del Herpes Zoster.

Los virus son parásitos intracelulares obligados que requieren las enzimas y las macromoléculas citoplasmáticas y nucleares de las células hospedadoras para su replicación, por este motivo es tan difícil la síntesis de fármacos que puedan actuar selectivamente en el material vírico, por lo que los fármacos que pueden inhibir o causar la muerte del virus tienen muchas posibilidades de lesionar las células hospedadoras.

Para infectar una célula, el virus debe primero reconocer las células que permiten su replicación. En los virus que infectan al hombre es poco frecuente que ocurra la liberación por lisis de la célula huésped; por lo contrario, lo que ocurre es que la síntesis y liberación de partículas virales funcionen durante varias horas en una misma célula. La característica de poseer ADN o ARN determina diferencias importantes en la replicación de los virus.

El Herpes se transmite por contacto directo o trasplantes tisulares y transfusiones sanguíneas. Los objetos contaminados, pueden incrementar la transmisión del virus del Herpes. Este virus puede producir diversas enfermedades o ningún síntoma evidente, por ejemplo, el virus del herpes simple tipo 1 puede causar gingivostomatitis, faringitis, herpes labial, herpes genital, encefalitis y queratoconjuntivitis. Este virus permanece muchas veces latente sin que existan síntomas clínicos.

Cuando esto sucede las lesiones por Herpes se manifiestan clínicamente por: presencia de fiebre, quemaduras solares, emociones, estrés, tensión nerviosa, quimioterapia prolongada.

La infección primaria del virus del Herpes aparece generalmente en el punto de entrada o de contacto con este virus, es en este momento en donde se produce la infección primaria y aparecen síntomas clínicos, pero es frecuente que sólo represente una fuente de contagio para la infección en otras zonas del cuerpo. Los sistemas linfático, reticuloendotelial y la sangre son las formas predominantes de transferencia viral en el sistema corporal.

La replicación viral puede ser asintomática, pero puede también proporcionar una fuente de viremia o liberarse al medio ambiente a través de secreciones o excreciones corporales. Esta viremia se ocasiona por la sangre.

A pesar de las barreras naturales suelen aparecer tras las abrasiones o roturas del epitelio o mucosa y como resultado de la diseminación secundaria del virus en el organismo. Las principales rutas de entrada en el cuerpo son los ojos, nariz, boca, tracto urogenital, tracto gastrointestinal y

las heridas. Estas vías de infección están protegidas por las lágrimas, el moco, el epitelio cilíndrico, el ácido del estómago y la bilis.

Otra de estas barreras es la fiebre, pero en muchos de los casos estas infecciones se desencadenan por la presencia de esta. De igual forma como ya vimos, también nos va a ayudar a actuar en contra de estos virus o de otros similares al aumentar la temperatura, siempre y cuando la controlemos para evitar ocasionar otro tipo de lesiones.

También contamos con el interferón que tiene múltiples actividades antivirales como son: impiden la replicación viral y activan las células de respuesta inmunitaria.

El inicio del uso de este fármaco ha sido un gran adelanto en la década de los 80's que ha permitido el control de las infecciones por Herpes, y en muchos de los casos existe un buen control de estas por medio del uso de este fármaco, hasta ahora no existe indicio de resistencia o mutaciones de las cepas de este virus, pero como ya vimos los virus tienen gran propiedad de... mutar.

BIBLIOGRAFIA

1. Joklik Wolfgang K., Willett Hilda P.
Zinsser Microbiología
Editorial Panamericana
20ª Edición
Buenos Aires, Argentina 1994
pag. 916, 917, 1140, 1274
2. Nolte William A.
Microbiología Odontológica
Editorial Interamericana S.A de C.V.
4ª Edición
México D.F. 1991
pag. 20, 21, 22, 493,495
3. Flórez Jesús
Farmacología Humana
Ediciones Científicas y Técnicas, S. A.
2ª Edición
Barcelona, España 1992
pag. 6, 1093-1097
4. Fuerst Robert
Microbiología de Frobisher y Fuerst
Nueva Editorial Interamericana S.A de C.V
14ª Edición
México D.F. 1981
pag. 66, 69, 70, 73
5. Freeman Bob A. Ph. D
Microbiología de Burrows
Editorial Interamericana McGraw-Hill
22ª Edición
México D.F. 1992
pag. 822, 863
6. Murray Patrick R., Laurence Drew W. M.D., Ph. D
Microbiología Médica
Edición Internacional para Estudiantes
Barcelona, España 1992

pag. 439, 445, 448- 450, 456 a 465,481, 486,487

7. Pelczar Michael J. Jr., Reid Roger D.
Microbiología
Editorial McGraw-Hill
4ª Edición
México D.F. 1990
pag. 338,339
8. La fiebre: ¿el mejor antiviral?
Practica Odontológica
Vol.6 número,6 Junio 1985
pag.55
9. Vélez A. Hernán
Borrero R. Jaime
Fundamentos de medicina Dermatológica
4ª Edición
Corporación para investigaciones Biológicas
Medellín, Colombia 1993
pag. 119
10. Goodman
Gilman
Las bases farmacológicas de la terapéutica
7ª Edición
Editorial Médica Panamericana
D. F. México 1989
pag. 1170, 1171
11. Smith Cedric M., MD
Reynard Alan M., Ph. D.
Farmacología
Editorial Médica Panamericana
Buenos Aires, Argentina 1993
pag. 851-853
12. Avendaño López María del Carmen
Introducción a la Química Farmacéutica
Interamericana Mc-Graw-Hill
Madrid, España 1993
pag. 270, 271

13. Bergoglio Remo M.
Antibióticos
5ª Edición
Editorial Médica Panamericana
Buenos Aires, Argentina 1993
pag. 344, 345
14. The Merck Index
an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals.
11ª Edición
Published by Merck & CO. Inc.
Rahway, N.J., U.S.A. 1989
pag. 24
15. Vademecum Farmaceutico
2ª Edición
Editorial Rezza, S. A. de C. V.
U. S. A. 1994
pag. 482,483, 2020-2027
16. Diccionario de especialidades Farmaceuticas
40ª Edición
D.F., México 1994
pag. 33, 151, 336, 1809-1812, 1820, 1821.
17. Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas
Salvat Ciencia y Cultura Latinoamericana, S.A. de C.V.
13ª Edición
D.F. México 1993

GLOSARIO

aclaramiento *clearance*. Depuración; cantidad de sangre (expresada en mililitros por minuto) que se depura de una sustancia; cantidad de sangre que proporciona la cantidad de sustancia excretada en un minuto.

acridina *acridine*. Alcaloide derivado de la brea de hulla, se presenta en cristales incoloros de sabor agrio y olor irritante; los colorantes de acridina son amarillos, dotados de poder antiseptico.

anfotericina Antibióticos tipos A y B obtenidos por Gold y colaboradores a partir del *Streptomyces nodosus*. Los preparados comerciales contienen casi exclusivamente anfotericina B, que se administra por vía intravenosa en el tratamiento de las micosis internas producidas por histoplasma, criptococos, coccidioides, etc. Es muy tóxico.

análogo (del gr. *análogos*). Dicese de la parte u órgano que tiene la misma función que otro, pero de estructura distinta. U. t. c. s. El término correlativo *homólogo* indica una semejanza de estructura, pero función diferente, así, las alas de los insectos y de las aves son *análogas* y las alas de las aves y los brazos del hombre son *homólogos*.

antígeno Cualquier sustancia que induce en los animales superiores algún tipo de respuesta inmune, como la formación de anticuerpos y/o de reacciones de hipersensibilidad inmunológica activa. Son sustancias antígenas las proteínas y los polisacáridos de elevado peso molecular. Un antígeno puede ser particulado (p. ej., una célula bacteriana) o soluble (p. ej., una toxina bacteriana).

bolo En farmacia, píldora mayor que las ordinarias. // Bolo alimenticio. // Material de contraste o medicamento, inyectado con rapidez en el aparato circulatorio por una embolada.

catálisis (catalítico) (del gr. *katálysis*, disolución) Alteración de la velocidad de una reacción química producida por la sola presencia de una sustancia que no entra en la reacción. Se denomina *positiva* o *negativa*, según se aumente o disminuya la velocidad de la reacción.

cepa (de *cepo*, y éste del lat. *cippus*, mojón) En biología, grupo de organismos cuya ascendencia es conocida. ESTIRPE. // **-lisógena**. V. Lisogenia

C₁₅₀ Concentración inicial

C_{max} Concentración máxima.

colodió Solución de almidón pólvora, 5 partes, en éter sulfúrico, 15, y alcohol, 20; líquido siruposo que, extendido en una superficie, se evapora y forma una película elástica. Empléase como protector en las heridas, quemaduras, úlceras, etc.

creatinemia (de creatina y del gr. *háima*, sangre) Presencia de creatina en la sangre, cuya tasa normal es de 10 a 25 mg/l.

creatinina Sustancia básica, creatina anhidra, producto terminal del metabolismo, que se encuentra siempre en la orina.

diálisis (del gr. *diálysis*, disolución) Proceso por medio del cual pueden separarse unas moléculas o sustancias de otras gracias a la diferente velocidad con que difunden a través de una membrana.

diaforesis (del gr. *diaphóresis*, secreción de humores). Sudación, perspiración, especialmente la profusa.

endosoma (de endo- y el gr. *sōma*, cuerpo). m. Sustancia que llena el cuerpo de una célula.

espícula (del lat. *spiculum*, púa) Cuerpo o fragmento en punta o aguja.

escozor Sensación de dolor y ardor.

fiebre Pappataci Enfermedad febril de breve duración, tres días, producida por un virus filtrable y transmitida por la picadura del insecto *Phlebotomus papatasi*.

fisión-binaria División primero del núcleo y luego del citoplasma en dos partes iguales; común en los protozoos.

gemación Modo de reproducción celular que consiste en la formación, en una parte del cuerpo de la célula, de una yema o botón que se desprende para formar un nuevo individuo.

genoma m. F., *génome*. Conjunto de los genes de los cromosomas.

histico (del gr. *histós*, tejido). adj. F., *tissulaire*. Relativo a un tejido o de su naturaleza.

infusión Operación farmacéutica de verter agua hirviendo sobre drogas vegetales para obtener sus principios medicamentosos, o de echar la droga en un vaso con agua hirviendo. // Producto de esta operación; infuso. Introducción terapéutica de un líquido, especialmente de una solución salina en una vena. // **salina**. Inyección hipodérmica o intravenosa de solución salina.

intratecal Dentro de una teca o vaina; intrarraquideo.

letargo (letargia) Estado patológico de sueño profundo y prolongado.

leucopenia (de leuco-, y el gr. *penia*, escasez). Reducción del número de leucocitos en la sangre por debajo de 5,000; hipoleucocitosis; puede ser basófila o maligna. // **maligna** o **perniciosa**. AGRANULOCITOSIS.

liofilización Método de Flosdorf y Mudd de congelar rápidamente una sustancia (polen, suero, plasma, etc.) a una temperatura muy baja, y luego deshidratación rápida al vacío de la masa congelada.

lisina (del gr. *lysin*, *disolución*). f. A., *Lysin*; Acido α , ϵ - diaminocaproico, aminoácido esencial. // Anticuerpo u otra sustancia (p. ej., toxinas) capaz de lizar células en condiciones adecuadas. Comprende las hemolisinas, bacteriolisinas, etc.

lisinogénesis o **lisiogenia** (de lisina y el gr. *gennân*, producir). f. Producción de lisinas

metotrexato *méthotrexate*. Acido 4-amino-4-desoxi-N¹⁰- metilfólico. Antagonista del ácido fólico empleado en el tratamiento de las leucemias. Ametopterina.

miscible Dícese de los cuerpos capaces de mezclarse con otros

μ M Micro molar

mononucleosis infecciosa Enfermedad infecciosa producida por el virus de Epstein Barr, y en ocasiones por citomegalovirus de la familia *Herpesvindae* y caracterizada por una triada sintomática con manifestaciones clínicas (faringitis, fiebre y adenopatías).

probenecid *probenécide*. Derivado del ácido benzoico, que inhibe el transporte tubular renal de los ácidos orgánicos. Se emplea en el tratamiento de la hiperuricemia o gota, y para conseguir niveles plasmáticos de penicilina más elevados y persistentes, ya que retrasa la eliminación tubular de este antibiótico.

obnubilación visión borrosa. // Torpor mental

pirano o pirán Compuesto heterocíclico en cuyo anillo hay cinco átomos de carbono y uno de oxígeno, C₅H₆O. Se halla en los monosacáridos, principalmente **quinasa (cinasa)** (del gr. *kinesis*, movimiento) Sustancia existente en varios tejidos, que activa la enzima específica de los mismos, enterocinasa, tromboquinas.

rash Erupción cutánea que tiene los caracteres morfológicos de una enfermedad bien caracterizada.

siruposo (del bajo lat. *syrrupus* o *sirupus*, jarabe). adj. Que tiene la consistencia del jarabe.

solución de Hartman Solución de cloruro de sodio, lactato de sodio y fosfatos de calcio y potasio, para inyecciones en la acidosis.

sorbitol o sorbita Alcohol hexahídrico del *Sorbus aucuparia* o serbal, de sabor dulce, que por oxidación da dextrosa, diurético.

Taxonomía (del gr. *táxis*, ordenación, y *nómos*, ley). Ciencia de las clasificaciones utilizada en microbiología, botánica y zoología, que permite agrupar los seres vivientes de acuerdo con sus características.

t_{max} Tiempo máximo.

Torpor Entorpecimiento; falta de reacción a los estímulos normales.

transferrina f. F., *transferrine*, *siderophiline*. Globulina B₁ presente en el plasma, que se combina con el hierro y sirve como vehículo de éste. Se conocen tres grandes grupos, que se transmiten genéticamente (B, C, D), y varios otros tipos electroforéticos diferentes. *sin.*: Siderofilina.

tromboangitis Inflamación de la pared vascular, que puede afectar una o varias tónicas, aunque siempre interesa la íntima con subsiguiente formación de trombos en su superficie.

tromboflebitis Tromboangitis venosa.

virión Unidad estructural de los virus. Consta fundamentalmente de dos estructuras imprescindibles: un ácido nucleico (ADN o ARN) y una envoltura proteica (*capside*). A estas estructuras básicas se añade en algunos casos una envoltura lipídica (*peplos*) y/o espículas de glucoproteínas. // **-desnudo**. Virión carente de peplos. // **-envuelto**. Virión provisto de peplos.

viropexis (viropexia) (de *virus* y el gr. *péxis*, fijación). f. penetración de viriones en una célula, por fagocitosis.

viremia (virusemia) Presencia de un virus en la sangre.

xantina 2,6-Dihidroxiapurina. Base púrica formada a partir de la oxidación de la hipoxantina o por desaminación de la guanina.

xantinoxidasa enzima responsable de oxidar y convertir en ácido úrico a la xantina.

zidovudina Fármaco antivirico, 3'-azido-3'-desoxitimidina, que actúa inhibiendo la replicación del VIH y se utiliza en el tratamiento de pacientes con SIDA y con complejo relacionado con el SIDA. Azidotimidina, AZT.