

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

67

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN



FALLA DE ORIGEN

EN VIRALES COMERCIALES DE USO HUMANO
POSIBILIDAD DE EMPLEO EN LA CLINICA CANINA Y
FELINA (RECOPIACION BIBLIOGRAFICA)".

FALLA DE ORIGEN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

PRESENTAN :

PATRICIA LOPEZ SANCHEZ
CESAR HERNANDEZ FLORES

ASESOR: MVZ CONCEPCION OSWELIA SERNA HUESCA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO.

1995.

FALLA DE ORIGEN

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 está 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES-CUAUTITLAN



REGlamento DE
EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodriguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

" Antivirales comerciales de uso humano con toxicidad de empleo en la clínica canina y felina (reconciliación bibliográfica)".

que presenta la pasante: Patricia López Sánchez
con número de cuenta: 8656043-0 para obtener el TITULO de:
Médica Veterinaria Zootecnista ; en colaboración con :
César Hernández Flores

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 24 de Noviembre de 1994

PRESIDENTE	MVZ. Raúl Mar Cruz	
VOCAL	MVZ. Osvelia Serna Huesca	
SECRETARIO	MVZ. Rodolfo Córdoba Ponce	
PRIMER SUPLENTE	MVZ. Marco Antonio Mendoza Saavedra	
SEGUNDO SUPLENTE	MVZ. Silvano Trejo Nuñez	



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES-CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FEB-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

" Antivirales comerciales de uso humano con posibilidad
de empleo en la clínica canina y felina (reconstrucción
bibliográfica)".

que presenta el pasante: César Hernández Flores
con número de cuentas: 7905390-9 para obtener el TITULO de:
Médico Veterinario Zootecnista ; en colaboración con:
Patricia López Sánchez

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 26 de Noviembre de 1994

PRESIDENTE MVZ. Raúl Mar Cruz

VOCAL MVZ. Gavelia Serna Huerta

SECRETARIO MVZ. Rodolfo Córdoba Ponze

PRIMER SUPLENTE MVZ. Marco Antonio Mendoza Saavedra

SEGUNDO SUPLENTE MVZ. Silvano Trejo Nuñez

[Firmas manuscritas de los miembros del jurado]

A todos aquellos
que me enseñaron
el valor de la vida.

INDICE

	Página
OBJETIVOS	1
INTRODUCCION	2
I. Aciclovir	7
II. Amantadina	18
III. Azidotimidina	24
IV. Bromovinil-desoxiuridina	28
V. Fluoroyodoaracitosina	30
VI. Fosfonoformato	32
VII. Ganciclovir	34
VIII. Glucosamina	37
IX. Idoxuridina	39
X. Interferón	44
XI. Iodo-desoxiuridina	50
XII. Metisoprinol	52
XIII. Ribarina	55
XIV. Ribavirina	57
XV. Tiosemicarbazona	63
XVI. Trifluorotimidina	65
XVII. Tromantadina	67
XVIII. Vidarabina	69
CUADRO SINOPTICO	74
CONCLUSIONES	76
BIBLIOGRAFIA	78

OBJETIVOS

- 1. Establecer cuales son los antivirales de uso humano con posibilidad de aplicación en caninos y felinos.**
- 2. Ofrecer al estudiante material de consulta para el tratamiento antiviral.**
- 3. Proporcionar material de apoyo para futuras investigaciones en la Medicina Veterinaria.**
- 4. Obtener un panorama definido de la medicina aplicada a los caninos y felinos.**

INTRODUCCION

El clínico muestra un interés en el combate eficaz contra toda infección viral. Existen en la actualidad varios enfoques en cuanto al control de las infecciones por virus, y ellos son :

1. Vacunas, que producen una respuesta inmune activa : sin embargo, no siempre se obtiene protección total contra una infección subsiguiente por el mismo virus después de la vacunación o de recuperación de una infección natural.
2. Los agentes antivirales o quimioterápicos que inhiben directamente la multiplicación de los virus, son relativamente nuevos y han resultado útiles. (Mohanty, 1983).

Se debe valorar la terapia común y la utilidad de la profilaxis de las drogas antivirales, entender la farmacodinamia de estas drogas y apreciar los problemas y oportunidades en el campo de la clínica, para poder desarrollar nuevas drogas. La más severa de las limitaciones en la utilidad de las drogas antivirales es la toxicidad a las células hospederas de los mamíferos y al virus. Un virus es un invasor intracelular obligado que parasita los patrones metabólicos de las células huésped. (Booth, 1988, Jawetz, 1983).

Las drogas que son tóxicas para los virus, en general, también son tóxicas para las células de los mamíferos. El índice terapéutico de las sustancias más usadas en infecciones bacterianas es más amplio que el de las drogas antivirales. (Booth, 1988).

Otra limitación de las drogas antivirales es el número de partículas infectantes por célula, que puede determinar si un agente antiviral tendrá un efecto terapéutico o profiláctico.

La mayoría de los agentes antivirales, tienen menor eficacia contra un gran número de partículas, mientras que tienen un mejor efecto contra pocas partículas. Así, los agentes antivirales tienen una eficacia limitada cuando la enfermedad es sintomática. Sin embargo, tales drogas funcionan bien como agentes quimioprolifáticos. (Ban, 1981).

El medio más eficaz para combatir las enfermedades víricas es la prevención mediante las inmunizaciones. En los casos en los cuales no se puede disponer de las vacunas, el único medio es la profilaxia y el tratamiento con los agentes antivirales. Sin embargo, son pocos los medicamentos de esta naturaleza aceptados universalmente, por una serie de factores, donde destaca fundamentalmente la naturaleza misma de la partícula infectante. El virus fuera de la célula es una sustancia inerte, una vez en el interior de la misma se activa y se replica. En consecuencia, para que un agente antiviral sea eficaz es preciso que penetre en la célula e inhiba en forma selectiva la replicación del virus, sin afectar las funciones normales de la célula. (Reyes, 1990).

A diferencia de la terapia antibacteriana, la quimioterapia antiviral usualmente comprende la administración de drogas profiláticas. (Greene, 1990).

Si bien las previsiones a largo plazo de la quimioterapia antivírica son prometedoras, descubrir compuestos químicos atóxicos para este uso, es bastante más difícil que producir agentes antibacterianos. La replicación vírica está tan relacionada con la participación activa de las vías metabólicas del hospedador, que el equilibrio entre la inhibición de la replicación vírica y la destrucción del metabolismo celular, es un equilibrio admirable. Sólo se ha descrito un número relativamente corto de agentes antivíricos de utilidad clínica cuyo espectro de acción antivírica es con frecuencia reducido. (Prescott, 1988).

Las investigaciones se han enfocado hacia la búsqueda de fármacos que actúen sobre enzimas codificadas por los virus, o que actúen como blancos específicos tanto para inhibir como para activar fármacos en el interior de las células infectadas por virus. (Prescott, 1988).

El estudio de los agentes antivíricos se lleva a cabo teniendo en cuenta su mecanismo de acción. Los agentes antivíricos generalmente sólo son eficaces para prevenir las enfermedades o para modificar su evolución en las primeras fases de las mismas, coincidiendo con la replicación vírica. (Fenner, 1987).

Al respecto Greene lo manifiesta de la siguiente manera: los virus usualmente sólo son inhibidos durante su ciclo de replicación y pueden ser resistentes a la terapia durante una fase latente o no replicativa como es la fase de infección. (Greene, 1990).

Para que los compuestos antivíricos sean eficaces deben administrarse al comienzo de la enfermedad viral, lo cual requiere de un diagnóstico rápido. (Mohanty, 1983).

Otros autores manifiestan, a contraposición, la dificultad de tratar las infecciones virales agudas en virtud de que el diagnóstico no puede ser hecho antes de que el curso de la infección haya terminado. Los agentes antivirales son más efectivos en tratamientos de enfermedades virales crónicas y en reactivaciones de una infección latente. (Fenner, 1987).

La entrada de virus en las células puede ser un paso vulnerable en la multiplicación viral, por lo que una droga antiviral eficaz debe evitar la fijación del virus en la

superficie de la célula huésped o la penetración en la misma, e inhibir algunos pasos esenciales en la multiplicación del virus y así poder bloquear la infección y que en condiciones normales no debe afectar el metabolismo celular. Sin embargo, como muchos pasos metabólicos son comunes a las funciones del virus y de las células, es difícil obtener una sustancia antiviral no tóxica. Muchas drogas antivirales son inhibidoras potentes de la multiplicación viral en sistemas de cultivo de células *in vitro*, pero son tóxicas *in vivo*. (Mohanty, 1983).

Las posibilidades de uso de los agentes antiviricos existentes en el mercado en la actualidad, tanto para uso tópico como para uso sistémico en los animales es amplio. Los caracteres ideales de los compuestos antiviricos veterinarios son: amplio espectro de acción, bajo precio, fácil administración y ausencia de residuos del fármaco. Los fármacos antiviricos existentes en la actualidad, reúnen pocos de estos caracteres, aunque se pueden conseguir mediante el empleo de inmunomoduladores. (Goodman, 1982).

Las drogas capaces de inhibir a los virus *in vitro* fueron descritas en 1950, pero un progreso real sólo fue visto hasta 1970, cuando los agentes capaces de inhibir enzimas víricas específicas fueron identificados por primera vez. En la década pasada se obtuvo un rápido progreso en terapia antiviral y en el número de agentes antivirales disponibles en el mercado. La amantadina y la ribavirina están disponibles para el tratamiento de infecciones respiratorias virales. La vidarabina, aciclovir y ganciclovir son usados para tratamientos sistémicos de infecciones herpéticas, mientras que las preparaciones oftálmicas de idoxuridina, trifluorotimidina y vidarabina están disponibles para las queratitis producidas por herpes virus. (Bean, 1992).

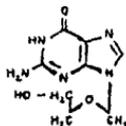
Nuevos descubrimientos, como un vehículo de liposomas para las drogas antivirales y el diseño por computadora de drogas antivirales, son prometedores prospectos para el futuro. (Bean, 1992).

Por consiguiente, es necesario conocer la farmacodinamia, usos terapéuticos, efectos tóxicos y toda la gama de productos farmacológicos antivirales que existen en nuestro medio y que tienen posibilidades de uso dentro de la clínica canina y felina, para el tratamiento de enfermedades virales.

I. ACICLOVIR

El aciclovir es la 9-(2-hidroxietoximetil guanina), análogo acíclico de la desoxiguanosina, constituyente normal del ADN. La desoxiguanosina se compone de guanina combinada con el glúcido desoxirribosa. En la molécula del aciclovir, el anillo glucídico ha sido substituido por una cadena lateral acíclica, la cual causa una terminación prematura de la cadena de ADN. Esta similitud estructural es la clave de la acción selectiva que ejerce el aciclovir, la substancia es reconocida como un sustrato por las enzimas víricas como la polimerasa; pero no significativamente, por las enzimas de la célula normal. (De Miranda, 1982; Fenner-Bachmann, 1987; Hopell, 1983; Mohanty, 1983; Prescott, 1988; Reyes, 1990; Schaeffer, 1982; Scott, 1990).

Es un nucleósido antiviral, análogo de la citarabina, trifluoridina y la vidarabina. (Richards, 1983).



Acycloguanosine (Acyclovir)

1. MECANISMO DE ACCION

Los herpesvirus tienen un núcleo de ácido desoxirribonucleico y se replican dirigiendo el metabolismo de las células infectadas, de manera que produzcan ADN viral en lugar del ADN celular. El ADN está formado por diversas unidades estructurales, una de las cuales es la desoxiguanosina, con la cual el aciclovir tiene una semejanza química. (Reyes, 1990).

Es un inhibidor muy eficaz de la replicación vírica. Es activado a la forma de monofosfato por la timidinoquinasa vírica, esta capacidad está ausente en las células no infectadas y es convertido en trifosfato principalmente en las células infectadas, inhibiendo la ADN-polimerasa específica de los herpesvirus. El monofosfato se convierte a trifosfato en células infectadas por el virus en grado muy superior que en células no infectadas. La droga es específica para las enzimas inducidas por herpesvirus, posee un alto nivel de actividad antiviral en modelos animales. (Field, 1982; González, 1992; Mohanty, 1983; Prescott, 1988; Scott, 1990).

El trifosfato de aciclovir persiste en las células infectadas por herpes virus por muchas horas, aún después de haber retirado el aciclovir del medio. Las cantidades de trifosfato de aciclovir formado en las células infectadas por herpesvirus son de 40 a 100 veces mayores que las de las células no infectadas. El trifosfato de aciclovir actúa como el más potente inhibidor de la ADN-polimerasa. (Elion, 1982).

Investigaciones para determinar las enzimas virales que inducen la fosforilación del aciclovir, revelaron que en el primer paso, la conversión de aciclovir a monofosfato de aciclovir es canalizada por la timidino-quinasa, enzima específica de los herpes virus. Mientras los pasos siguientes son catalizados por enzimas celulares. La guanilasa-quinasa es responsable de la conversión de la forma monofosfato a difosfato, mientras que, algunas otras enzimas celulares pueden convertir la forma difosfato a trifosfato de aciclovir. (Elion, 1982).

La enzima timidino-quinasa viral es requisito indispensable para que exista susceptibilidad al efecto antiviral del aciclovir. Sin embargo, el citomegalovirus, el cual no sintetiza la timidina-quinasa, es bastante sensible a la droga, tanto *in vitro* como *in vivo*. La droga es activa contra el virus en ausencia de la timidina-quinasa y la actividad antiviral no es disminuida en presencia de un exceso de timidina o una variedad de nucleósidos y desoxinucleósidos. Así, un patrón de fosforilación por timidina no es indispensable para que la droga se active. La enzima responsable de la fosforilación de la droga no ha sido identificada aún. (Burns, 1982).

El aciclovir trifosfato es la forma del fármaco que realmente interfiere con la multiplicación de los herpesvirus. El aciclovir trifosfato se parece mucho a la desoxiguanosina

trifosfato, que es la forma en la que debe estar el nucleótido desoxiguanosina fosfato (G) antes de que se le pueda unir al ADN. Esta semejanza hace que el aciclovir trifosfato se una a la enzima vírica denominada ADN-polimerasa, que une a las cuatro piezas de nucleótidos básicos en las nuevas cadenas de ADN. Al unirse a la ADN-polimerasa vírica, el aciclovir trifosfato puede interferir con su actividad e impedir que se hagan nuevas copias de ADN vírico. (Balfour, 1986; Scott, 1990).

El aciclovir trifosfato probablemente interfiere con la ADN-polimerasa, al menos, de dos maneras distintas. En primer lugar, simplemente compitiendo con la desoxiguanosina trifosfato por un sitio de unión en la enzima, puede impedir la correcta incorporación de nucleótidos G en el ADN. En segundo lugar, el mismo fármaco podría ser añadido por error al extremo de una cadena de ADN en crecimiento en el lugar de un nucleótido G. Si esto sucediera, entonces la estructura del aciclovir impediría que se produzca ningún crecimiento más de la cadena, puesto que el aciclovir carece de los grupos químicos necesarios para que se ensamble el siguiente nucleótido. Algunas investigaciones también sugieren que la interacción del aciclovir trifosfato con la ADN-polimerasa del herpesvirus podría resultar en la inactivación permanente de la enzima, lo que sería un tercer y crucial aspecto de la actividad del aciclovir. (Scott, 1990).

El aciclovir detiene específicamente la replicación del ADN vírico porque el aciclovir trifosfato no se puede unir e interferir con la ADN-polimerasa celular (que replica el ADN celular) con tanta eficacia como lo hace con la enzima vírica. Además, las enzimas de las células sanas no infectadas no pueden realizar eficientemente la adición inicial del grupo fosfato que inicia la conversión del aciclovir en su forma activa. Por tanto, el fármaco sólo se convierte en su forma activa en el interior de las células infectadas por herpesvirus. (Scott, 1990).

El aciclovir es muy selectivo. Su mecanismo de acción se puede resumir en tres estadios : a) penetra en las células infectadas por el virus; b) es activado por las enzimas virales; c) bloquea la replicación del ADN viral. (González, 1992).

La droga ha mostrado *in vitro* su efectividad contra los virus herpes simple 1 (VHS-1) y 2 (VHS-2), virus varicella-zoster (VVZ), virus Epstein-Barr (VEB) y citomegalovirus (CMV). (De-Clercq, 1991; De Miranda, 1982; Guinan, 1986; Reyes, 1990).

Un aspecto importante a considerar en relación a los virus herpéticos es su capacidad para permanecer en estado latente en el huésped, después del episodio infeccioso original. Durante la latencia no ocurre la replicación viral y para mantener a los virus en este estado, se precisaría de un sistema inmune competente. (Reyes, 1990).

El virus puede ser reactivado por diversos estímulos como el frío, la luz solar, enfermedades, etc., dando lugar seguidamente a una infección recidivante. Mediante estudios experimentales se ha podido comprobar que el aciclovir puede evitar el establecimiento de la latencia, siempre y cuando se administre precozmente después de la inoculación vírica inicial. (Greene, 1990; Reyes, 1990; Scott, 1990).

La presencia de resistencia viral al medicamento ocurre en pacientes inmunocomprometidos. El principal significado clínico de la resistencia viral al aciclovir son las deficiencias de la enzima timidino-quinasa. El desarrollo de resistencia al aciclovir por cambios en el ADN viral es considerablemente menos común pero enfatiza la necesidad de nuevas estrategias antivirales para el manejo de los pacientes inmunocomprometidos. (Appleyard, 1982; Scieux, 1993; Sibrack, 1982).

Los virus mutantes resistentes al aciclovir surgen bajo condiciones no selectivas. La gran mayoría de los virus mutantes sufren una transformación en el gen de la timidino-quinasa. Estas mutaciones varían considerablemente en su resistencia al aciclovir y exhiben un gen timidino-quinasa modificado y una reducida actividad de fosforilación del aciclovir, indicando que existen mutaciones a diferentes sitios del gen. Las mutaciones del herpes virus pueden conferir resistencia al aciclovir previniendo la fosforilación de la droga e impidiendo su conversión a trifosfato, que inhibe la ADN-polimerasa viral. Otros mecanismos de resistencia no pueden ser excluidos. (Biron, 1982; Coen, 1982; Crumpacker, 1982; Field, 1982).

2. FARMACOCINETICA

El aciclovir oral tiene una vida media promedio en plasma de 3 horas. El punto máximo de concentración en plasma ocurre de 1.5 a 2.5 horas después de la administración y la bioviabilidad de la administración oral es de 15-30 %. El aciclovir se distribuye en la mayoría de los tejidos, incluyendo el fluido vesicular y el sistema nervioso central. El aciclovir oral empieza a ser efectivo y relativamente seguro cuando se administra en dosis de 1 a 4 gr/día en el humano. (Fletcher, 1985).

Las concentraciones en plasma son de aproximadamente una décima parte de las administradas de forma intravenosa. (True, 1984).

El aciclovir es bien absorbido y distribuido, con niveles en fluido cerebroespinal del 50 % del nivel plasmático. (Dorsky, 1987).

Esta droga es bien distribuida en todos los tejidos, incluyendo el cerebro, en ratas y ratones. Después de la administración intravenosa de 20 mg/kg en perros, la concentración de aciclovir en plasma tiene una vida media de 0.1 a 2.3 hrs. El volumen de distribución de 0.2 a 1.2 l/kg indican la distribución de la droga a través de los tejidos. La administración oral tiene una mejor absorción en perros y ratones. (De Miranda, 1982).

La mejor ruta de eliminación del aciclovir es por el riñón, por filtración glomerular y secreción tubular renal, 10 a 15 % del medicamento se excreta sin cambios por orina y 15 a 25 % sin cambios en heces. (González, 1992).

En los perros el aciclovir es eliminado a través de orina sin cambios, el metabolismo del aciclovir no se altera y no se ha encontrado ninguna relación entre la disminución de los niveles de aciclovir en plasma con un tratamiento prolongado. (De Miranda, 1982).

Los estudios clínicos han demostrado la efectividad del aciclovir oral causando significativas reducciones en la duración de la infección viral, desarrollo de nuevas lesiones y el

tiempo de cicatrización y curación en situaciones severas. El aciclovir oral también tiene un papel importante suprimiendo la reactivación de la infección. En la mayoría de los tratamientos se usaron cápsulas de 200 mg. administradas 5 veces al día por 5 a 10 días para el tratamiento de infecciones agudas de herpes genital en el humano. (Reyes, 1990; Scott, 1990).

La administración rectal de un supositorio de triglicéridos da un aumento relativo en la concentraciones en plasma. La administración rectal de supositorios de aciclovir puede ser un prometedor sustituto de la infusión intravenosa, que representa el método usado actualmente en los tratamientos. (Ogiso, 1993).

Su uso restringido es justificado por el desarrollo potencial de resistencia viral. (Scott, 1990; True, 1984).

Una nueva droga derivada del aciclovir, 2-amino-9-[2-hidroxi-etoximetil]-9H-purina (A515U), la cual es convertida en aciclovir por la xantina oxidasa, es rápidamente absorbida por el intestino y convertida en aciclovir. (Brigden, 1985).

3. EFECTOS COLATERALES Y TOXICIDAD

En principio, una sustancia la cual interfiere con el metabolismo de los ácidos nucleicos debe ser juzgada por sus propiedades carcinogénicas y mutagénicas. Sin embargo, la sustancia es principalmente incorporada dentro del genoma viral, sólo dosis muy altas han mostrado efectos genotóxicos en los sistemas celulares de los mamíferos. (Gold, 1987; Laerum, 1985).

La toxicidad del aciclovir en fibroblastos de embrión de pollo y su efecto en la replicación del herpesvirus de pavo y enfermedad de Marek en cultivos ha sido estudiada. La influencia del uso de aciclovir en el desarrollo de procesos tumorales en aves infectadas con virus

de la enfermedad de Marek ha sido también determinada. El aciclovir usado en dosis por debajo de 12.5 microgramos por ml. es atóxico para los cultivos de fibroblastos de embrión de pollo. Este inhibe *in vitro* la replicación del herpesvirus de pavo y de los virus causantes de la enfermedad de Marek. También demostró disminución en el desarrollo de tumores en aves infectadas con virus de la enfermedad de Marek. (Balfour, 1986; Samorek, 1987).

Numerosos y extensos estudios toxicológicos sobre el aciclovir usando animales y ensayos *in vitro* indican una baja toxicidad para este medicamento antiviral. Los efectos citotóxicos primarios ocurren sólo a concentraciones muy altas de la droga en plasma o en cultivos celulares. Los efectos secundarios son por la precipitación de cristales de aciclovir en las nefronas, que ocurren después de la aplicación intravenosa rápida causando daño a la función renal en el perro y nefropatía obstructiva en la rata, si la diuresis es inadecuada. Estos efectos secundarios se deben a la baja solubilidad del aciclovir en la orina. Esta falla renal es reversible con una adecuada rehidratación. La administración intravenosa puede producir flebitis e irritación local. Las fórmulas para uso dermatológico y oftálmico son bien toleradas. No han sido asociadas con la aplicación de aciclovir, irritaciones primarias ni manifestaciones tóxicas sistémicas. El aciclovir no tiene efectos sobre el proceso reproductivo o prenatal, perinatal o postnatal. (Balfour, 1986; Greene, 1990; Tucker, 1982).

El aciclovir administrado a altas dosis tiene efectos sobre el riñón, tales como poliuria y un aumento de nitrógeno ureico en sangre y la excreción de sodio y potasio, produciendo azotemia y una función anormal de los túbulos proximales del riñón. (Campos, 1992).

Es de los medicamentos antivirales con menos reacciones adversas. A veces cuando se administra de forma oral, se observa elevación transitoria de la urea y creatinina y, a raíz de esto, aparecen náusea y vómito. (González, 1992).

Los caninos toleran dosis de 25 mg/kg dos veces al día. Los efectos tóxicos primarios consisten en un aumento en el consumo de agua, poliuria y disminución en la densidad

de la orina. Estos signos son producidos por el depósito de cristales de aciclovir en la nefrona. La persistencia en la acumulación de estos cristales producirán un bloqueo renal en la rata, pero en el perro esto no ocurre. (Tucker, 1982).

Grupos de perros Beagle fueron dosificados con dosis orales de aciclovir de 15, 45 y 150 mg/kg al día, dividida en tres dosis iguales. La toxicidad aguda consistió en emesis aguda, diarrea, disminución en el consumo de alimento y pérdida de peso que sólo se observó en los grupos con dosis media y alta después de sólo una semana. Se necesitó disminuir la dosis a 30 mg/kg para eliminar los signos de toxicidad. El tratamiento se continuó a esta dosis por 50 semanas sin efectos tóxicos. (McLaren, 1982; Tucker, 1982).

4. USOS Y DOSIS

La droga se encuentra disponible como ungüento oftálmico, crema para la piel y fórmulas orales e intravenosas. (Cheong, 1987).

La eficacia del aciclovir tópico ha sido convenientemente demostrada en queratitis ocular herpética. (Richards, 1983).

La presentación en crema al 5% de aciclovir es la más efectiva, en esta preparación se incluye propileno-glicol para aumentar la solubilidad del aciclovir. El aciclovir es igualmente efectivo contra encefalitis por herpes virus cuando es administrado por vía oral o subcutánea a 100 mg/kg. (Collins, 1982).

Ha sido usado parenteral, oral y tópicamente en el humano para el tratamiento de herpesvirus mucogenital y mucocutáneo y parenteralmente en el humano y los animales de laboratorio para el tratamiento de encefalitis herpesviral. También ha sido administrado a gatos. (Greene, 1990).

La terapia oral por aciclovir que empieza 24 a 48 hrs. después de la infección disminuye significativamente las lesiones en caso infección genital por herpes virus en algunos animales. Los títulos de virus vaginal y las lesiones se reducen parcialmente. La administración intramuscular de aciclovir que empieza a los dos días de la infección reduce las lesiones pero no altera los títulos virales. (Kern, 1982).

El aciclovir puede ser utilizado en infecciones localizadas por herpesvirus, mamilitis por el herpes virus bovino, exantema coital equino. En el caso de los felinos, es útil en el tratamiento de la rinotraqueítis felina y la queratoconjuntivitis de etiología vírica y en perros en el tratamiento del herpesvirus canino. (Prescott, 1988).

En pacientes inmunocomprometidos, el aciclovir es efectivo para la profilaxis y la terapia de infecciones causadas por herpesvirus simple y para el tratamiento de herpes zoster y varicela. En pacientes no inmunocomprometidos, el aciclovir es benéfico en la terapia de queratoconjuntivitis herpética y en la terapia de herpes genital, con máximos beneficios en infecciones primarias. (Larskin, 1984).

Varios estudios demuestran que pocos agentes antivirales pueden disminuir las manifestaciones clínicas de una infección primaria de herpes virus y prevenir el establecimiento de una infección viral latente en los ganglios en animales de laboratorio aún cuando la droga sea administrada antes de las 24 hrs. después de iniciada la infección. Sin embargo también se ha mostrado que la terapia sistémica antiviral puede inhibir pero no eliminar totalmente el establecimiento de la latencia del herpes virus. La reactivación de la latencia viral depende de la presencia continua de la droga en el medio celular. La interrupción del tratamiento antiviral reactiva al herpes virus latente que se encuentra en los ganglios de los animales infectados. (Klein, 1982; Park, 1982).

El aciclovir se presenta en forma de pomada oftálmica (1 gr de pomada contiene 30 mg de aciclovir), está indicada en el tratamiento de la queratitis por herpes simple. Se recomienda aplicarlo cada 4 horas, 5 veces al día; del ungüento al 5 %, su uso debe estar limitado a

las lesiones herpéticas genitales primarias. La droga es eficaz en acelerar la curación de esas lesiones y reducir la duración de la diseminación viral. No es efectivo en las infecciones labiales o en las lesiones genitales recurrentes. (Reyes, 1990).

La queratitis herpética es satisfactoriamente curada usando ungüento que contiene 1, 2 o 3% de aciclovir. También se obtiene la cura usando sal sódica de aciclovir inyectada intravenosamente, esto demuestra que una infección local puede ser tratada sistémicamente. (Bauer, 1982).

El aciclovir (ungüento al 3 %) usado tópicamente una a cinco veces al día sobre una lesión ocular producida por herpes virus, produce buenos resultados reduciendo los casos de conjuntivitis, iritis y opacidad corneal. El tratamiento tópico temprano con aciclovir previene la conjuntivitis. El tratamiento tópico no previene el establecimiento de una infección latente por herpes virus. (Trousdale, 1982).

La terapia con aciclovir ha sido probada con éxito en hamsters y animales de laboratorio que muestran paresis después de la infección con herpes virus cuando la droga es administrada a más bajas dosis que las óptimas. (Van Ekdorn 1982).

La dosis recomendada para caninos y felinos para el tratamiento de infecciones cutáneas es aplicar el ungüento a razón de 1 cm de ungüento por cada 25cm² de piel a intervalos de 8 a 12 horas. En caso del tratamiento de una infección sistémica utilizar la presentación oral administrando de 50 a 100 mg. /kg , dosis total al día, cada 5 a 6 horas, por 7 días. Para la aplicación intravenosa del aciclovir aplicar 80 mg/m² de superficie corporal cada 8 horas por 10 a 14 días. (Greene, 1990).

El aciclovir ha sido utilizado en el tratamiento del herpesvirus felino tipo 1 en combinación con Interferón, a la dosis de 10 a 62.5 mg/ml de aciclovir por 10 a 100 U de Interferón. Los resultados obtenidos de la combinación de estos fármacos permitieron una reducción significativa de la dosis de aciclovir necesaria para la inhibición del virus y una máxima efectividad del tratamiento. (Weiss, 1989).

5. PRESENTACIONES COMERCIALES

* ZOVIRAX (Wellcome)

Comprimidos con 200 y 400 mg de aciclovir.

Solución inyectable con 250 mg de aciclovir.

Suspensión de 200 mg en 5 ml

Ungüento oftálmico con 3 g en 100 g

Crema con 5 g en 100 g

* ESPEN

Tabletas de 200 y 400 mg

Ampolletas con 250 mg de aplicación intravenosa

Crema de aplicación tópica con 5 y 10 gr de aciclovir

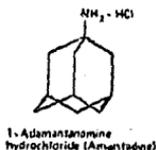
Ungüento oftálmico con 4.5 g.

* CICLOFERON CREMA (Limont)

Ungüento con 5 g. de aciclovir.

II. AMANTADINA

El clorhidrato de amantadina (1-adamantanamina hidrocloreídica) es una amina tricíclica sintética de estructura asimétrica. Es un polvo hidrosoluble y estable. La amantadina es una molécula hidrocarbonada con forma de prisma, que inhibe la penetración y la pérdida de la cubierta en los virus de la influenza A por su acción inhibidora en las etapas de penetración y liberación del ácido nucleico. (Booth, 1988; Fenner-White, 1981; Goodman, 1982; Jawetz, 1983; Luria, 1977; Prescott, 1988; Pumarola, 1987; Timoney, 1988).



1. MECANISMO DE ACCION

Todavía no se conoce bien el mecanismo exacto de su propiedad antiviral, pero al parecer la amantadina inhibe las primeras fases de la interacción del virus de la influenza con las células hospedadoras, ya sea bloqueando la penetración de la partícula vírica a través de la membrana celular, o inhibiendo la decapsidación de la partícula vírica. La amantadina solamente es activa frente a los virus influenza de tipo A de los animales y del hombre. El agente también puede actuar contra la transcriptasa viral. (Fenner-White, 1981; Goodman, 1982; González, 1992; Prescott, 1988).

Esta droga impide la infección por algunos ortomixovirus (por ejemplo influenza A pero no la B), paramixovirus (por ejemplo parainfluenza 3 bovina) y togavirus (por ejemplo virus de la diarrea bovina) en cultivos de células. Este compuesto tiene valor preventivo y posiblemente terapéutico en la influenza humana y en un estudio limitado, la amantadina también fué eficaz contra influenza porcina. (Cottral, 1978; Mohanty, 1983; Metscloar, 1982; Monto, 1992).

2. FARMACOCINETICA

En las personas, tras ser administrada por vía oral, la amantadina es bien absorbida en el tubo intestinal y cerca del 90 % es excretada en la orina sin experimentar modificación. Su vida media en el suero es de unas 20 horas, en pacientes con función renal normal. Es ampliamente distribuida a través del cuerpo. (Greene, 1990; Prescott, 1988).

Se absorbe en el tubo digestivo; con una dosis oral de 2.5 mg/kg, alcanza en sangre 0.3 a 0.6 mg/ml a las cuatro horas, y con 200 mg/día se observan concentraciones en secreciones respiratorias similares a las sanguíneas; se fija a tejidos, principalmente a pulmón y cerebro; en líquido cefalorraquídeo se encuentra el 60 % de los niveles séricos. La vida media en plasma es de 7 a 18 horas, se excreta sin metabolizarse por filtración glomerular y excreción tubular renal. (Booth, 1988; González, 1992; Goodman, 1982).

3. EFECTOS COLATERALES

Es un compuesto poco tóxico que se administra por vía oral y sólo en algunos casos produce alteraciones transitorias del SNC, sobre todo cuando se emplea a dosis elevadas. (Fenner-White, 1981; Prescott, 1988; Pumarola, 1987; Timoney, 1988).

En las personas adultas cuando se utiliza una dosis de 200 mg, un pequeño porcentaje de enfermos presenta síntomas nerviosos de rápida evolución, aunque reversibles, que varían desde nerviosismo a insomnio, aturdimiento, incapacidad para concentrarse y ataxia. La amantadina se puede comportar como teratógena. (Monto, 1992; Prescott, 1988; Pumarola, 1987).

Los efectos secundarios comunes son : confusión mental, vértigos, agitación e insomnio. Otras reacciones adversas como la visión borrosa, boca seca y taquicardia (efectos anticolinérgicos) se pueden presentar, ocasionalmente, como consecuencia del uso de la droga. Anorexia y vómitos, se describen como las principales manifestaciones gastrointestinales. Todas estas reacciones son reversibles al discontinuarse el tratamiento con la droga. (Cottral, 1978; González, 1992; Reyes, 1990).

No debe usarse en pacientes excitados. Una contraindicación relativa es la insuficiencia renal. Si se desea suspender el fármaco, debe hacerse en forma lenta y gradual. (Rodríguez, 1984).

Las concentraciones plasmáticas de 1-5 mg/ ml se asocian a trastornos sobre el SNC, que incluyen nerviosismo, confusión, alucinaciones visuales y auditivas, crisis epilépticas y coma. Hay síntomas menores como insomnio, dificultad para concentrarse, sequedad de boca, depresión, pérdida del apetito, inquietud, vértigos y náuseas ligeros. (Goodman, 1982).

Cuando se administra en aerosol, se presenta rinorrea e irritación local. (González, 1992).

Se puede emplear en equinos a razón de 20 mg/kg de peso hasta por 11 días sin producir efectos tóxicos visibles. A los perros se les puede administrar dosis muy altas hasta por dos años sin causar efectos tóxicos. En cambio, en las ratas puede llegar a tener efectos teratogénicos. (González, 1992; Greene, 1990; Prescott, 1988; Pumarola, 1987; Reyes, 1990).

4. USOS Y DOSIS

Cuando se administra profilácticamente, se ha dicho que tiene un efecto protector significativo tanto en el hombre como en los animales de experimentación contra ciertas cepas de la influenza A, pero no contra las cepas de influenza B u otro virus. Pero al ser utilizado a dosis mayores de 0.4 mg/ml., actúa inhibiendo incluso al virus de influenza B, parainfluenza, sincitial respiratorio y rubeola. (Cottral, 1978; González, 1992; Luria, 1977; Reyes, 1990; Rodríguez, 1984).

En el tratamiento curativo se recomienda iniciar la administración del medicamento, dentro de las 48 horas de iniciada la enfermedad, en un intento para disminuir la sintomatología. (González, 1992; Reyes, 1990).

Para que la droga sea efectiva en la profilaxia, debe ser suministrada por lo menos durante 10 días después de la exposición. (Reyes, 1990).

Cuando la amantadina va a ser utilizada, se debe tener en cuenta lo siguiente :

- * no es efectiva contra otros virus respiratorios
- * la resistencia se ha desarrollado in vitro y en humanos y su uso indiscriminado crea resistencia de las cepas del virus influenza A. (Monto, 1992; Reyes, 1990).

En las personas, el porcentaje de eficacia es de un 60 % a un 70 %, tanto en la profilaxia como en el tratamiento de la infección gripal por el virus de tipo A. Se administra a razón de 100 mg dos veces al día durante un tiempo de hasta dos semanas o mientras en la población exista gripe. Utilizada como preventiva, evita la aparición de la enfermedad, mientras que si se utiliza como curativa, reduce tanto la gravedad y duración de la fiebre, como la intensidad de los síntomas. (Prescott, 1988).

En los equinos, la administración preventiva de 20 mg por kg de peso durante 11 días, acortó la fase de eliminación del virus de la influenza tras la infección experimental de los animales y la amantadina dió excelentes resultados tanto en la prevención como en el tratamiento de la influenza porcina experimental en monos. (Prescott, 1988).

Este medicamento puede ser útil en el tratamiento del moquillo canino, parainfluenza canina y parotiditis canina a dosis de 100 mg. al día a intervalos de 12 a 24 hrs. por 5 a 7 días. También es útil en el tratamiento de la parotiditis felina. (Greene, 1990).

La administración de amantadina en aerosol puede ser útil ya que reduce los efectos tóxicos. Los hurones infectados con el virus de influenza que recibieron amantadina en aerosol a una dosis de 7 mg/kg no revelaron ningún efecto tóxico y se redujo el período febril y de contagio sin supresión de la respuesta inmune. (Booth, 1988).

Pollos infectados con virus respiratorio, recibieron amantadina a una dosis de 25 mg/kg en su agua de bebida. Los pollitos tratados con amantadina presentaron la mitad de la mortalidad obtenida del grupo control no tratado. (Booth, 1988).

Los virus respiratorios continúan siendo la mayor causa de morbilidad y mortalidad. Corrientemente la quimioterapia disponible está limitada a la amantadina oral para la influenza A no complicada y a la ribavirina en aerosol para la infección por virus respiratorio sincitial. (Booth, 1988; Monto, 1992).

El clorhidrato de amantadina es una de las 3 drogas antivirales autorizadas en Estados Unidos para el tratamiento de influenza A y en enfermedad de Parkinson. (Prescott, 1988).

5. PRESENTACIONES COMERCIALES

* SYMETREL (Endo)

Tabletas de 100 mg

- * ANTIFLU-DES (Chinoín)
 Cápsulas de 50 mg de clorhidrato de amantadina, 3 mg de maleato de clorfeniramina, 15 mg de clorhidrato de fenilpropanolamina y 300 mg de acetaminofén.
 Gotas con 25 mg. de amantadina en 1 ml.

- * VIRAMED (Medimport)
 Cápsulas de 50 mg de amantadina, 300 mg de acetaminofén y 2 mg de clorfeniramina.

- * FLUVIATOL (Promeco)
 Gotas de 25 mg de clorhidrato de amantadina, 2.5 mg de clorhidrato de fenilefrina, 1 mg de maleato de clorfeniramina y 150 mg de paracetamol.
 Tabletas con 50 mg de amantadina.
 Solución oral con 500 mg en 100 ml.

- * FLAVIT - AV (Hormona)
 Jarabe con 1 mg de clorhidrato de amantadina, 2 g de bioflavonoides, 2 g de ácido ascórbico y c.b.p. 100 ml de vehiculo.

- * RESQUIM (Quimffer)
 Tabletas con 50 mg. de Clorhidrato de amantadina, 5 mg. de Clorhidrato de Fenilefrina y 500 mg de dipirona sódica.

- * INDEK 400 (Index de México)
 Grageas con 50 mg. de Clorhidrato de amantadina, 230 mg. de ácido acetilsalicílico, 2 mg. de maleato de clorfeniramina y 5 mg. de clorhidrato de amantadina.

- * GABIROL (Chinoín)
 Cápsulas con 100 mg. de Clorhidrato de Amantadina.

III. AZIDOTIMIDINA

La azidotimidina o zidovudina (3-azido-3-deoxitimidina) fué un medicamento desarrollado originalmente en 1964 como tratamiento antineoplásico, al cual, en 1985, investigadores del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos le descubrieron un poderoso efecto inhibitor sobre los retrovirus incluyendo el virus de la inmunodeficiencia humana (retrovirus). (González, 1992; Reyes, 1990; Rosenstein, 1994).

1. MECANISMO DE ACCION

La azidotimidina es fosforilada en células infectadas y no infectadas a su forma monofosfato por la timidino-quinasa celular, y subsecuentemente a su forma difosfato por la timidilato-quinasa celular; finalmente el difosfato es convertido a trifosfato por enzimas celulares. La azidotimidina trifosfato inhibe la transcriptasa reversa del virus e impide su replicación. La formación de DNA proviral adicional se bloquea por la incorporación de trifosfato de azidotimidina en la cadena y en la terminación subsecuente de la cadena. *In vitro* inhibe la replicación del virus e impide su replicación. (González, 1992; Reyes, 1990; Rosenstein, 1994).

2. FARMACOCINETICA

Se absorbe rápidamente después de su administración oral, las concentraciones séricas pico se alcanzan 30 a 90 minutos después de su administración. Con una dosis oral de 5 mg/kg, o intravenosa de 2.5 mg/kg, se alcanzan concentraciones de 5 mg/ml una hora después de su administración. Su vida media en plasma es de aproximadamente una hora, su biodisponibilidad

es del 65 %, penetra adecuadamente a líquido cefalorraquídeo, y se recupera en orina aproximadamente el 90 %, el 30 % se excreta sin cambios y el 60 % como glucurónido. La unión a proteínas es del 34 al 38 %. (González, 1992).

Los niveles de azidotimidina en el líquido cefalorraquídeo corresponden aproximadamente al 50 % de los niveles plasmáticos correspondientes después de una administración crónica. La limitada información disponible indica que la azidotimidina atraviesa la placenta y aparece en el líquido amniótico y la sangre fetal. También se ha detectado azidotimidina en el semen. (Rosenstein, 1994).

3. EFECTOS COLATERALES Y TOXICIDAD

Los principales efectos colaterales son hemáticos. Se puede presentar anemia (generalmente después de 6 semanas de tratamiento), neutropenia (en cualquier momento después de 4 semanas de tratamiento), y leucopenia (secundaria a la neutropenia). (González, 1992).

Es de hacer notar que no cura la enfermedad y produce efectos colaterales como anemia intensa, cambios megaloblásticos en la médula ósea, pancitopenia, náuseas, insomnio y mialgias. (Reyes, 1990).

No debe administrarse a pacientes con recuentos anormalmente bajos de neutrófilos o niveles anormalmente bajos de hemoglobina. (Rosenstein, 1994).

No existe evidencia de mutagenicidad. A dosis altas, se ha presentado la aparición de carcinomas en ratones. La azidotimidina no altera la fertilidad ni tiene efectos teratogénicos. (Rosenstein, 1994).

El empleo concomitante de paracetamol durante el tratamiento con azidotimidina aumenta la incidencia de neutropenia. Otros medicamentos como el ácido acetilsalicílico, codeína, morfina, indometacina, ketoprofén, naproxén, oxacepam, loracepam, cimetidina, clofibrato, dapsona y metisoprinol, también pueden alterar el metabolismo de la azidotimidina inhibiendo competitivamente la glucuronidación o directamente el metabolismo microsomal hepático. (Rosenstein, 1994).

El empleo de medicamentos potencialmente nefrotóxicos o mielosupresores como la pentamidina sistémica, dapsona, pirimetamina, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorubicina, pueden también incrementar el riesgo de toxicidad con la azidotimidina. Algunos análogos de nucleósidos antivirales, como por ejemplo la ribavirina, antagonizan la actividad antiviral *in vitro* de la azidotimidina y por ello debe evitarse el empleo simultáneo de dichos medicamentos. (Rosenstein, 1994).

4. USOS Y DOSIS

En los pacientes con SIDA en quienes se ha empleado, mejora la supervivencia a corto plazo, de los que padecen el síndrome y sufren de neumonías por *P. carinii*; tiene además la ventaja de penetrar en el SNC, que ha sido considerado como el santuario del retrovirus. (Pumarola, 1987; Reyes, 1990).

Se recomienda en los adultos una dosis de 100 a 200 mg, cada cuatro horas, por tiempo indefinido. Es el primer medicamento para el tratamiento del SIDA que ha sido aprobado en el mundo. (Reyes, 1990).

La dosis oral es de 80 - 180 mg/m² de superficie corporal por dosis cada 6 horas. Si se presenta anemia y neutropenia la dosis se disminuye a 120 mg/m² de superficie corporal e inclusive a 80 a 90 mg/m² por dosis. (González, 1992).

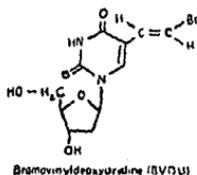
Este medicamento puede ser utilizado en casos de leucemia viral felina, a dosis de 80 a 90 mg/m² de superficie corporal; así como en casos del síndrome de leucemia-sarcoma canino.

5. PRESENTACIONES COMERCIALES

- * RETROVIR (Wellcome)
Cápsulas de 100 mg.

IV. BROMOVINIL - DESOXIURIDINA

La bromovinil-desoxiuridina es un análogo de la pirimidina, su nombre químico es 5-bromo-2'-desoxiuridina. Inhibe la DNA polimerasa viral. (González, 1990; Mohanty, 1983).



1. MECANISMO DE ACCION

Es fosforilado por la timidino-quinasa de los herpesvirus y posteriormente por las enzimas celulares. El trifosfato inhibe a la ADN-polimerasa y también es incorporado al ADN vírico. (González, 1992; Mohanty, 1983; Prescott, 1988).

2. FARMACOCINETICA

Aunque existen pocos estudios y las evaluacion clínicas son muy limitadas, se observa que cuando se administra por vía intravenosa se alcanzan niveles terapéuticos en plasma y la eliminación es por orina en su mayor parte. (González, 1992).

3. EFECTOS COLATERALES Y TOXICIDAD

Ocasionalmente produce intolerancia gástrica, manifestada por náusea y vómito. (González, 1992).

4. USOS Y DOSIS

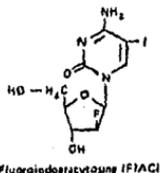
La bromovinil-desoxiuridina está indicada en infecciones por virus herpes simple 1 y 2, varicela zoster. Se ha empleado en herpes labial y enfermedad mucocutánea progresiva. (González, 1992).

En las personas la bromovinil-desoxiuridina es muy eficaz frente al virus del herpes simple tipo 1 y frente al virus de la varicela zoster. *In vitro*, el herpesvirus bovino de tipo 1 es sensible a este fármaco. (Prescott, 1988; Reyes, 1990).

Se han utilizado en el humano dosis de 250 a 400 mg/ml/día durante cinco a siete días en forma intravenosa. (González, 1992).

V. FLUOROYODOARACTOSINA

La fluroyodoaractosina o 2' flouro-5' iodoaractosina es un compuesto activo en cultivos celulares contra los herpes simple 1 y 2 y el virus de la varicela zoster. (Reyes, 1990).



Fluoroiodoaractosine (FIACI)

1. MECANISMO DE ACCION

Inhibe la polimerasa del DNA viral. (González, 1992).

2. FARMACOCINETICA

Este fármaco se absorbe bien cuando se administra por vía oral y alcanza concentraciones séricas de 1 a 1.5 mg/ml (100 a 200 veces la dosis inhibitoria en 50 % del virus del herpes simple 1 y varicela zoster), una a tres horas después de la administración de 125 mg. La concentración del fármaco es 10 veces mayor en la orina que en el suero; se elimina principalmente por riñón. (González, 1992).

3. EFECTOS COLATERALES Y TOXICIDAD

Algunas veces la fluoroyodoaracitosisina produce intolerancia gástrica como náusea o vómito. En aplicación ocular produce irritación en la conjuntiva. A veces se produce trombocitopenia. (González, 1992).

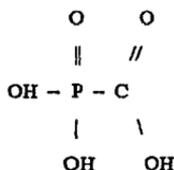
4. USOS Y DOSIS

Presenta una potente actividad antiviral contra el virus del herpes simple tipo 1, comparable a la del aciclovir; también inhibe los virus de la varicela zoster y citomegalovirus. Se desconoce el mecanismo contra este último. (González, 1992).

Este medicamento podría tener aplicación en el tratamiento del herpesvirus canino y de la rinotraqueítis felina.

VI. FOSFONOFORMATO

Su nombre completo es hexahidrato trisódico de fosfonoformato. Es análogo del pirofosfato inorgánico simple. Es activo *in vitro* contra muchos de los herpes virus : herpes simple 1 y 2, varicela zoster, citomegalovirus y virus Epstein-Barr. (González, 1992; Greene, 1990; Joklik, 1986).



1. MECANISMO DE ACCION

Inhibe a la polimerasa del ADN de los herpes virus, citomegalovirus, el virus de la hepatitis B y el virus de Aujeszky y la transcriptasa reversa retroviral, impidiendo así la replicación. (González, 1992; Prescott, 1988).

2. FARMACOCINETICA

Existen pocos estudios al respecto. Cuando se administra por vía oral se absorbe poco, por lo que se administra por vía intravenosa. Con la aplicación tópica penetra de 2 a 4 % por piel y no se metaboliza. Penetra a líquido cefalorraquídeo y ojo, se acumula en tejido óseo. Se excreta principalmente por riñón. (González, 1992; Greene, 1990).

3. EFECTOS COLATERALES Y TOXICIDAD

Produce nefrotoxicidad al ocasionar atrofia tubular en animales, mal estado general, náusea, vómito, fatiga y cefalea. La anemia es frecuente pero no se presenta granulocitopenia. Cuando las concentraciones plasmáticas son elevadas se presentan crisis convulsivas, irritabilidad y alucinaciones. Además produce alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, flebitis, hipocalcemia, hipercalemia e hiperfosfatemia. (González, 1992).

4. USOS Y DOSIS

El fosfonoformato es activo frente a la transcriptasa inversa de los retrovirus y, por consiguiente, es posible que sea eficaz frente al virus de la leucemia felina. (Prescott, 1988).

Está indicado su uso en herpes labial y mucocutáneo, infección por citomegalovirus, hepatitis por virus B y en neumonía por citomegalovirus en pacientes inmunodeprimidos. (González, 1992).

A pesar de estos reportes, hacen falta estudios controlados para establecer nuevas indicaciones terapéuticas específicas. (González, 1992).

Se administran 20 mg/kg *via* intravenosa en 30 minutos, seguido de infusión continua de 230 mg/kg/día por dos a tres semanas. (González, 1992).

5. PRESENTACIONES COMERCIALES

* FOSCARNET

VII. GANCICLOVIR

Su nombre completo es 9-(1, 3-dihidroxi-2 propoximetil) guanina, es un análogo nucleósido estrechamente relacionado con el aciclovir. (González, 1992).

Su actividad antiviral in vitro contra virus del herpes simple 1 y 2 y virus de la varicela zoster es similar a la del aciclovir. Pero es considerablemente más activo contra citomegalovirus (1 mg/ml) que aciclovir (20 mg/ml). (González, 1992; Reyes, 1990).

1. MECANISMO DE ACCION

Inhibe la polimerasa del ADN viral en forma selectiva. Es fosforilado intracelularmente a su forma monofosfato por quinasas inducidas por la infección (la timidinaquinasa durante la infección por virus del herpes simple y, posiblemente, por la deoxiguanosinaquinasa celular durante la infección por citomegalovirus). Ganciclovir di y trifosfato se transforman por acción de enzimas celulares. (González, 1992; Reyes, 1990).

Las concentraciones de trifosfato, metabolito activo del ganciclovir, están elevadas por lo menos 10 veces más en células infectadas que en aquellas que no lo están. (González, 1992).

2. FARMACOCINETICA

Después de la administración por vía oral de una dosis de 5 mg/kg, se alcanzan concentraciones pico en suero de 10.13 mg/ml, y a 10 mg/kg, 18-23 mg/ml. Penetra en todos los

tejidos y las concentraciones más altas se obtienen en riñón. Su vida media en pacientes con función renal normal es de 3-4 horas; en presencia de función renal moderada, con creatinina sérica de 1.4-2.5 mg/dl, la vida media es de 5.3 a 9.7 horas, y con insuficiencia renal grave es de 28.5 horas. (González, 1992).

Se elimina principalmente por vía renal y hasta el 90 % de la dosis se recupera en orina. (González, 1992).

3. EFECTOS COLATERALES Y TOXICIDAD

El medicamento ocasiona en el hombre daño testicular irreversible, neutropenia y trastornos neurológicos reversibles. (Reyes, 1990).

4. USOS Y DOSIS

Está indicado en infecciones por citomegalovirus, retinitis, gastroenteritis y neumonía en pacientes inmunocomprometidos. (González, 1992).

Se administran 5 mg/kg/día de forma intravenosa cada 12 horas durante 15 días, como tratamiento de inducción; una vez al día por 15 días es la dosis de mantenimiento. (González, 1992).

El Ganciclovir puede estar indicado para el tratamiento del herpesvirus canino y de la rinotraqueítis felina.

5. PRESENTACIONES COMERCIALES

* CYMEVENE

Frasco ampula liofilizado con 500 mg de ganciclovir y un frasco
ampula de 10 ml para aplicación intravenosa. Se diluye en 100 ml de solución
glucosada para pasar en una hora.

VIII. GLUCOSAMINA

La glucosamina o 2-desoxy-D-glucosa inhibe a una gran cantidad de virus ADN y virus ARN provistos de envoltura, que maduran en la membrana celular, de forma especial a los ortomixovirus, a los paramixovirus y a los herpesvirus. (Mohanty, 1983; Prescott, 1988).

1. MECANISMO DE ACCION

Este análogo de la glucosa inhibe la síntesis de los oligosacáridos que forman parte de las glucoproteínas específicas de la envoltura de los virus. Las partículas víricas resultantes de la replicación vírica son menos infecciosas porque no pueden penetrar en las células o porque son incapaces de convertirse en partículas sin envoltura. (Mohanty, 1983; Prescott, 1988; Reyes, 1990).

2. EFECTOS COLATERALES

La glucosamina es poco tóxica.

3. USOS Y DOSIS

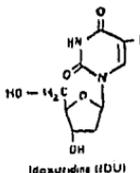
Esta droga ha demostrado su eficacia en la prevención o reducción de la gravedad del herpes genital en el hombre, de la queratitis herpética en conejos y de la queratoconjuntivitis causada por el virus de la rinotraqueítis bovina infecciosa (IBRV) en terneras. Su administración por vía parenteral no ha permitido proteger al ganado bovino contra la infección respiratoria por el virus de la rinotraqueítis. La glucosamina ejerce algún efecto protector contra la infección por virus sincitial respiratorio bovino en terneras. (Mohanty, 1983).

Este fármaco tiene una posible aplicación en la profilaxis del moquillo canino y de la infección sincitial felina. (Prescott, 1988).

IX. IDOXURIDINA

La idoxuridina es la 5-iodo-2'-deoxiuridina. Es soluble en agua y estable a temperaturas de hasta 65° C, pero es sensible a la luz. (Booth, 1988; Goodman, 1982).

Se presenta como una sustancia en polvo o cristales de color blanco, insípida y sin olor, soluble en agua a 20°C, en metanol y en etanol. Las soluciones acuosas son más estables cuando el pH está entre 2 y 6. Las soluciones frescas se deben mantener en el refrigerador. (Goodman, 1982).



1. MECANISMO DE ACCION

La idoxuridina es un nucleósido sintético contenido en la desoxirribosa, el azúcar natural que se asemeja a la timidina, uno de los cuatro elementos del ADN. Como resultado, puede suplir a la timidina en la etapa enzimática de la réplica viral o de reproducción. La producción consecuyente de ADN defectuoso ocasiona una pseudoestructura que no puede infectar ni destruir los tejidos. (Greene, 1990; Rosenstein, 1994).

Después de la fosforilación dentro de las células, el trifosfato derivado se incorpora al ADN viral y mamífero. Este ADN es más susceptible a la ruptura, y proteínas virales

alteradas pueden resultar de la transcripción defectuosa. Es posible que la replicación vírica este totalmente inhibida. De este modo, la actividad de la idoxuridina se limita en gran parte a los virus ADN, principalmente miembros del grupo herpesvirus. (González, 1992; Goodman, 1982; Prescott, 1988).

Inhíbe de forma selectiva la replicación vírica por ser metabolizada con mayor rapidez en las células infectadas. (Prescott, 1988; González, 1992).

Como con la mayoría de las drogas antivirales usadas clínicamente, no afecta a las infecciones virales latentes. Es activo contra herpesvirus, debiendo ser usada tópicamente para tratar queratitis y dermatitis. Algunas especies o clases de herpesvirus son resistentes a esta droga. (Fenner-White, 1981; Greene, 1990).

2. FARMACOCINETICA

Es poco soluble en agua, lo que limita su administración; después de la aplicación local oftálmica, los niveles terapéuticos en córnea se alcanzan a los 30 minutos y persisten durante cuatro horas. (González, 1992).

La idoxuridina es rápidamente inactivada por las nucleotidasas; esto impide su uso por otra vía que no sea la administración intravenosa o tópica. Después de la inyección intravenosa, casi toda la forma activa de la droga desaparece de la sangre en unos 30 minutos. Una pequeña cantidad se excreta por la orina. (Goodman, 1982).

3. EFECTOS COLATERALES Y TOXICIDAD

Por su toxicidad es poco usada sistémicamente para la encefalitis por herpesvirus. El uso prolongado de forma tópica puede causar irritación o la no cicatrización de las

úlceras corneales; la hepatotoxicidad es común con la administración sistémica. (Fuentes, 1986; Greene, 1990).

Los efectos tóxicos producidos por la idoxuridina incluyen la activación de retrovirus latentes, la inhibición de la síntesis de ADN en el hospedador y del proceso de curación cuando se emplea en tratamientos prolongados, la teratogénesis y la sensibilización de las personas que manipulan el fármaco. (Prescott, 1988).

Cuando se aplica tópicamente a la conjuntiva puede haber irritación, dolor, prurito, inflamación o edema de los párpados y fotofobia. Pueden aparecer áreas punteadas en la córnea; es difícil determinar si las mismas se relacionan con la enfermedad o con el tratamiento. (Goodman, 1982).

No se recomienda durante la gestación por la posibilidad de teratogenia, ya que es posible su absorción, aunque en mínima cantidad, a partir de la aplicación ocular. (González, 1992).

4. USOS Y DOSIS

La idoxuridina puede ser utilizada en infecciones localizadas por herpesvirus, vulvovaginitis y queratoconjuntivitis bovinas. (Prescott, 1988).

La droga es activa *in vitro* contra el virus de la vaccinia, herpes simple, varicela, citomegalovirus y otros, en concentraciones de 10 mg/ml o menos. El desarrollo de resistencia de los virus a la droga se produce fácilmente *in vitro*, pero el significado clínico de esta resistencia no está bien documentada. (Goodman, 1982).

También es activa contra papilomavirus, pero se ha reportado resistencia por mutación. (González, 1992).

El herpes simple tipo 2 no responde a la droga. (Goodman, 1982).

La droga aplicada tópicamente en los ojos, ha sido utilizada con éxito en el tratamiento de la conjuntivitis herpética. Aunque la idoxuridina muy probablemente sea incorporada al ADN de la célula huésped y del virus, llega a tan pocas células huésped del ojo que no causa ningún daño serio. Cuando mucho, las células corneales lesionadas se regeneran una vez que se ha inhibido la multiplicación viral y se han eliminado las células infectadas. (Fenner-White, 1981; González, 1992; Goodman, 1983; Joklik, 1986).

Tiene aplicación clínica en el tratamiento local de las infecciones por herpesvirus. Podría resultar útil en el tratamiento de la mamilitis ulcerosa de los bóvidos por herpesvirus y en el tratamiento del exantema coital equino; en solución al 0.5 %, se ha utilizado en instilaciones oculares para tratar la queratoconjuntivitis del gato por herpesvirus. (Booth, 1988; Prescott, 1988).

La dosis de la solución de idoxuridina al 0.1 % es 1 gota en el saco conjuntival cada hora durante el día y cada 2 horas durante la noche hasta lograr una mejoría, después de lo cual la misma cantidad se aplica cada 2 horas durante el día y cada 4 horas por la noche. Cuando se usa el ungüento al 0.5 %, se lo aplica cada 4 horas durante el día y una vez antes de acostarse. El tratamiento continúa durante 3 a 5 días después de que la curación es completa. (Goodman, 1982).

Actualmente no hay indicaciones para el uso parenteral de esta droga. (Goodman, 1982).

En el caso de la presentación en solución, administrar a perros y gatos de forma ocular 1 gota cada 5 a 6 horas por 3 a 5 días. En el caso del ungüento dérmico, administrar en el sitio de la lesión de forma tópica a intervalos de 1 a 2 horas por 3 a 5 días. (Greene, 1990).

5. PRESENTACIONES COMERCIALES

- * IDU oftico (Sophia, S. A.)
Ungüento liofilizado para uso oftálmico al 1 %.

- * STOXIL (Smith - Kline & French, S. A.)
Ungüento oftálmico al 0.1 y 0.5 %.
Ungüento dérmico liofilizado al 0.5 %.

- * DENDRID (Alcon)
Solución oftálmica al 0.1 %.

- * HERPLEX (Allergan)
Ungüento cutáneo al 0.5 %.

X. INTERFERON

El interferón continúa siendo el compuesto de mayor interés en el campo de los agentes antivirales. (Melnick, 1973).

Los interferones son glucoproteínas relativamente pequeñas que inhiben la multiplicación de muchos virus. La producción endógena y la liberación de interferón se producen en respuesta a la infección viral, y la síntesis de la proteína puede inducirse por RNA de doble cadena. La existencia actual de cantidades moderadas de interferón en los leucocitos ha permitido la investigación preliminar de su utilidad. (Biberstein, 1990; Booth, 1988; Freeman, 1985; Greene, 1990; Prescott, 1988).

Hay dos tipos de interferón: tipo 1 y tipo 2. El interferón tipo 1 es una proteína la cual tiene un grupo carbohidrato esencial para su actividad que es destruir a los agentes, a los cuales les quita su cubierta de carbohidratos y glicoproteínas. Una gran variedad de virus son capaces de inducir la producción de interferón y una vez producido, este interferón es activo contra cualquier tipo de virus, y no sólo el virus responsable de la inducción. (Greene, 1990; Prescott, 1988; Primrose, 1980).

Las células del sistema inmune no sólo sintetizan del tipo 1 como otras células, también sintetizan interferón tipo 2. El interferón tipo 2 tiene propiedades antivirales como el primero pero es antigénicamente diferente y menos estable a pH 2. (Primrose, 1980).

1. MECANISMO DE ACCION

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 adsorbe 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. El interferón no es específico de virus. (Freeman, 1985; Fuentes, 1986; González, 1992; Joklik, 1986; Prescott, 1988; Rosenstein, 1994).

El interferón es una proteína que se origina en diversas células, por el estímulo de agentes patógenos o inductores sintéticos, como el ácido poli-inosínico y el ácido poli-citidílico; tiene la propiedad de que otras células se hagan resistentes a la infección, y a una amplia variedad de los virus de los grupos ARN y ADN. Además del efecto antiviral, el interferón ejerce actividades celulares conjugándose con receptores de membrana específicos en la superficie celular. El interferón inicia una secuencia compleja de acontecimientos intracelulares que incluyen inducción de ciertas enzimas. Esto produce aumento de la actividad fagocítica de los macrófagos y aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos por las células de destino. Se ha demostrado, mediante el uso de antiseros, que existen variedades de interferón : alfa-interferón (de los leucocitos); beta-interferón (de los fibroblastos); gamma-interferón (inmunizante), etc. (González, 1992; Reyes, 1990; Rosenstein, 1994; Scott, 1990).

El poli (I) y el poli (C) protegen a los animales contra una amplia variedad de infecciones virales. Como sucede con el interferón mismo, la profilaxis tiene mucho más éxito que el tratamiento de una enfermedad ya establecida. Es posible que la aplicación tópica de polinucleótidos sintéticos en el aparato respiratorio pueda tener algún valor en la medicina veterinaria, ya que se pueden administrar altas concentraciones de la droga, por esta vía, sin efectos tóxicos apreciables. (Fenner-White, 1981; Smith, 1980).

El interferón alfa tiene efectos antiviral, inmunomodulador y antiproliferativo. El interferón beta tiene actividad antiviral de la inmunodeficiencia y antitumor pero se desconoce el mecanismo específico de acción. El interferón gamma se utiliza en combinación con el factor de necrosis tumoral en pacientes con SIDA. (González, 1992).

2. FARMACOCINETICA

El interferón alfa alcanza concentraciones plasmáticas máximas de 20 a 50 y 100 U/ml de dos a cuatro horas después de una inyección intramuscular de 3×10^6 y 9×10^6 U, respectivamente. Su vida media es de tres a ocho horas después de la inyección intramuscular y dos a tres horas después de la administración intravenosa. La vida media del interferón alfa aplicado intranasal es de 20 minutos. Tiene escasa penetración en el líquido cefalorraquídeo y no se elimina por hemodiálisis. Su eliminación por orina es escasa o nula. Se desconoce el destino del interferón después que lo liberan los receptores celulares. A pesar de que es rápidamente asimilado su actividad persiste por mucho tiempo. (González, 1992; Greene 1990).

La absorción del interferón beta, después de la aplicación intramuscular, es inferior a la del interferón alfa; se detecta actividad antiviral en sangre después de la administración intramuscular de 5×10^4 U/kg de interferón alfa, lo que no ocurre con cantidades similares de interferón beta; por eso este último debe administrarse por vía intravenosa para alcanzar las concentraciones deseadas. (González, 1992).

El interferón se administra usualmente de forma intramuscular e intravenosa, mientras que la administración oral e intranasal no es aceptada. Aproximadamente el 80 % del interferón es absorbido después de la inyección intramuscular. No se absorbe de forma tópica y es inactivado cuando es administrado en fluidos corporales. (Greene, 1990).

3. EFECTOS COLATERALES Y TOXICIDAD

El tratamiento con interferón causa algunos efectos indeseables como fiebre, hipotensión, mialgias, taquicardia y alteración de la función hepática, pero estos efectos colaterales pueden ser aceptables en el contexto de una enfermedad potencialmente letal. También se observan

efectos gastrointestinales, pérdida de peso, dolor local, fatiga intensa, alopecia, parestesias, confusión y depresión de médula ósea. (González, 1992; Joklik, 1986).

Aunque los efectos sobre el sistema nervioso central, como depresión, confusión y otras alteraciones del estado mental, generalmente son reversibles, en algunos pacientes han sido más notables. En este caso será necesario suspender el tratamiento. Muy raramente han ocurrido convulsiones con la administración de dosis elevadas de interferón. (Rosenstein, 1994).

El uso de interferón produce anomalías del ciclo reproductivo, además de tener efectos abortivos cuando se administra a dosis elevadas. (Rosenstein, 1994).

4. USOS Y DOSIS

El interferón es muy activo, de manera que, pequeñas cantidades de interferón pueden hacer refractarias a un gran número de células y es débilmente antigénico. Por lo tanto, se pueden administrar dosis repetidas sin inducir una reacción tóxica. (Freeman, 1985; Melnick, 1973).

El interferón está indicado terapéuticamente en casos de varicela, queratitis herpética, infecciones herpéticas generalizadas por virus tipo 1 y 2, y en para la profilaxis en infección por citomegalovirus. (González, 1992).

El interferón protege a los animales, por lo general ratones y conejos, contra varias enfermedades virales localizadas y sistémicas. Se deben de hacer algunas generalizaciones sobre los resultados obtenidos. a) La profilaxis tiene invariablemente más éxito que el tratamiento; los mejores resultados y, con frecuencia, los únicos positivos, se obtienen al administrar el interferón algunas horas antes del ataque viral y continuando el tratamiento durante varios días. El tratamiento de una infección ya establecida rara vez tiene éxito y nunca lo tiene si se inicia ya avanzada la enfermedad. b) Existe una clara relación entre la dosis y la respuesta : para combatir a grandes dosis de virus se necesitan grandes dosis de interferón. c) La aplicación tópica de interferón en el ojo, piel o aparato respiratorio, posterior a la exposición al virus por la misma ruta,

tiende a ser más exitosa que la administración sistémica para la prevención de una infección generalizada. (Fenner-White, 1981).

El problema del uso terapéutico del interferón es primordialmente cuantitativo, ya que se trata de una sustancia inofensiva, de la que el cuerpo puede tolerar cantidades ilimitadas. Sin embargo, la idea actual es que, si no es posible demostrar que el interferón protege a los animales contra las infecciones superficiales del aparato respiratorio bajo las condiciones favorables del laboratorio, no existe fundamento para su uso como agente quimioterapéutico en el tratamiento de infecciones virales establecidas, sistémicas o superficiales. (Biberstein, 1990; Fenner-White 1981).

En general se consideran necesarias inyecciones diarias de 1 a 5 millones de Unidades para obtener un efecto terapéutico. Tales cantidades de interferón no podrían prepararse a partir de leucocitos o fibroblastos cultivados excepto para unos pocos pacientes. Sin embargo, la situación está cambiando radicalmente a medida que se dispone de gran cantidad de interferones clonados. (Joklik, 1986).

En los ovinos, careció de eficacia en el tratamiento de la dermatitis pustulosa contagiosa experimental. (Prescott, 1988).

La administración de inductores de interferón en cachorros recién nacidos con infección de las perreras, modificó la tasa de supervivencia aumentándola hasta en cinco veces. El tratamiento se debe iniciar si es posible al nacimiento o en las primeras horas de vida. (Booth, 1988).

El interferón también se utiliza en el tratamiento de la leucemia felina; se administra a bajas dosis de forma oral logrando un efecto reductor de los síntomas de la enfermedad. (Tizard, 1991; Weiss-Cummins, 1991).

La aplicación de Interferón humano en dosis de 1.6×10^6 U por vía subcutánea, ha sido útil en el tratamiento de la Leucemia Felina con el síndrome de inmunodeficiencia. Las concentraciones en plasma fueron de 3600 U/ml después de 2 horas con una vida promedio de 2.9

horas. Esta dosis de interferón puede ser administrada hasta por 12 semanas sin producir toxicidad. La administración oral de Azidotimidina de 20 mg/kg, tres veces al día, con concentraciones en plasma de 3 mg/ml a las 2 horas, con una vida promedio de 1.6 horas, en combinación con el interferón produjo una reducción de los síntomas, además de bajar los niveles de virus circulante. (Zeidner, 1990).

Este medicamento también es efectivo en el tratamiento de peritonitis infecciosas en los felinos a la dosis de 104 U/kg, mostrando una reducción en los signos de la enfermedad. (Weiss-Cox-Oostrom, 1990).

El bacilo *Mycobacterium bovis* induce altos títulos de interferón en perros tras una dosis única, pero sus aplicaciones no han sido exploradas. *Corynebacterium parvum* tiene un efecto similar. (Prescott, 1988).

5. PRESENTACION COMERCIAL

* INTRON - A (Fisons de México)

Frasco ampula de 3, 5 y 10 millones de U. I. con ampolletas de 2 ml.
con solvente

XI. IODO-DESOXIURIDINA

La iododesoxiuridina es un desoxirribonucleósido halogenado que se incorpora al ADN, inhibiendo las enzimas que actúan en la síntesis de ADN. (Freeman, 1985).

1. MECANISMO DE ACCION

La droga inhibe la replicación viral, al incorporarse al ADN del genoma. Esto trae como consecuencias mutaciones en la síntesis del ADN, errores en la formación de proteínas, e inhibición de la replicación del virus. Se ha encontrado una correlación directa entre la cantidad de Iododesoxiuridina incorporada al ADN del herpes virus y la inhibición de la replicación viral. (Leyland, 1986; Mohanty, 1983; Reyes, 1990).

2. EFECTOS COLATERALES Y TOXICIDAD

La Iododesoxiuridina puede producir reacciones tóxicas y crear resistencia virica. Otro problema que se presenta con el fármaco es que interfiere en la síntesis del ADN de la célula del huésped y los tratamientos prolongados pueden provocar lesiones oculares. El uso de la Iododesoxiuridina sistémica no se recomienda porque produce supresión de la médula ósea. (Pumarola, 1987; Reyes, 1990).

Es tóxica para las células de mamíferos, puesto que también inhibe la síntesis de ADN en estas células. (Freeman, 1985).

3. USOS Y DOSIS

La iodo-desoxiuridina es efectiva en el tratamiento tópico de la infección ocular por el herpes simple. (Leyland, 1986; Reyes, 1990).

La Iodo-desoxiuridina ha sido útil en lugares en los que la división celular es limitada, tales como la córnea, y se ha utilizado para el tratamiento de la queratitis herpética. También ha sido eficaz contra la encefalitis producida por herpes simplex cuando se administra sistemáticamente. (Freeman, 1985).

La droga se presenta como solución oftálmica al 0.1 por ciento y como ungüento oftálmico al 0.5 por ciento. Se recomienda de la primera, una gota de la solución en los ojos, cada hora durante el día y cada 2 horas durante la noche. El tratamiento debe ser discontinuado si no ocurre una respuesta favorable en 7 u 8 días. El ungüento debe ser aplicado 5 veces al día cada 4 horas. Una combinación de ambas presentaciones puede ser empleada en el tratamiento, utilizando las gotas durante el día y el ungüento en la noche. (Reyes, 1990).

Está indicada en el tratamiento de la queratitis herpética, aunque no evita las recurrencias. También presenta cierta acción sobre los herpes cutáneomucosos (herpes labial y genital, herpes zoster) pero no en el herpes generalizado. (Leyland, 1986; Pumarola, 1987).

Esta droga tiene posibilidades de ser empleada en el tratamiento de la queratoconjuntivitis felina.

XII. METISOPRINOL

El Metisoprinol o Inosiplex es un complejo molar de para-acetamidobenzoato de dimetilpropanol y de inosina en proporción 3:1, tiene un reducido espectro de actividad antivírica *in vitro*, si bien modifica la respuesta inmune por aumentar la actividad de los linfocitos T y de las células NK (killer). (Prescott, 1988).

Actúa contra los virus del sarampión y rubeola, y sobre todo, en retrovirus tipo .
(González, 1992).

Posee una débil actividad contra adenovirus, influenza A y B, herpes zoster, virus de Lassa y rinovirus. (González, 1992; Reyes, 1990).

1. MECANISMO DE ACCION

Posee dos mecanismos de acción complementarios e interdependientes; una acción antivírica que bloquea cualquier información genética no específica de la célula, e interfiere el ciclo biogénico del virus e impide la replicación viral; y una acción pro-huésped, que retarda la aparición del efecto citopático, incrementa la actividad fagocitaria de los macrófagos, eleva la producción de factores solubles y aumenta la producción de anticuerpos específicos. (Rosenstein, 1994).

Actúa en la replicación viral e inhibe la sintetasa transcriptasa del virus; además es inmunopotenciador, aumenta la inmunidad celular e induce un aumento en producción de anticuerpos. (González, 1992).

2. FARMACOCINETICA

Se absorbe en tubo digestivo, alcanza niveles plasmáticos adecuados y se excreta por vía renal, principalmente. (González, 1992).

3. EFECTOS COLATERALES Y TOXICIDAD

Las reacciones secundarias que produce son la elevación del ácido úrico sérico y urinario, cifras que se normalizan después de la suspensión del medicamento. En forma esporádica puede producir alteraciones transitorias a nivel del sistema nervioso central, aparato digestivo, función hepática, cardiovascular y/o hematológicas, mismas que desaparecen con la suspensión del medicamento. (González, 1992; Rosenstein, 1994).

4. USOS Y DOSIS

No existen indicaciones específicas y se postula como inmunopotenciador. se aplica una dosis inicial de 100 mg/kg/día dividida en seis dosis. continuar con una dosis de 50 mg/kg/día. (González, 1992).

Se ha utilizado con buenos resultados en las personas para prevenir las infecciones por rinovirus y para tratar el herpes simple. (Prescott, 1988).

5. PRESENTACIONES COMERCIALES

* ISOPRINOSINE (Roussel)

Tabletas de 500 mg.

Jarabe de 5 g.

* PRANOSINE (Sanfer)

Tabletas de 500 mg.

Suspensión de 5 g.

XIII. RIBARINA

Se ha demostrado que la ribarina posee un amplio espectro de actividad, en cultivos tisulares y en animales de experimentación, para los virus que contienen ARN y ADN. (Reyes, 1990).

1. FARMACOCINETICA

Puesto que la ribarina es insoluble en lípidos y no atraviesa la barrera hematoencefálica, no tiene aplicación en las infecciones del sistema nervioso central. (Reyes, 1990).

3. EFECTOS COLATERALES

La ribarina ocasiona efectos diversos cuando es utilizada en altas dosis o por tiempo prolongado. La anemia y el aumento de los niveles de bilirrubina son entre otras, las reacciones tóxicas más importantes, las cuales son reversibles con la interrupción del tratamiento. El fármaco ha resultado teratogénico en ratones y hamsters. Algunos investigadores han expresado que la ribarina es inmunosupresora, tal efecto se ha presentado con altas dosis del medicamento y en tratamientos prolongados. (Reyes, 1990).

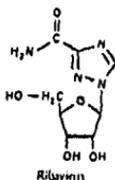
4. USOS Y DOSIS

La ribarina en aerosol tiene efectividad contra el virus de influenza A, al reducir la duración de la diseminación viral y los síntomas. (Reyes, 1990).

XIV. RIBAVIRINA

La ribavirina, 1- β -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamida, es un nucleósido sintético que por su fórmula estructural se parece a la guanosina, de amplio espectro y tiene actividad antiviral *in vitro* contra una gran variedad de virus ADN y ARN. (Greene, 1990; Mohanty, 1983; Prescott, 1988).

De los virus ADN es activa contra adenovirus. *In vitro* son sensibles herpes simple 1 y 2 y poxvirus. Entre los virus ARN sensibles se encuentran influenza A y B, sincicial respiratorio, rinovirus 1, 2, 8, 13 y 56, parainfluenza tipos 1, 2 y 3, parotiditis, virus de la encefalitis de San Luis, arenavirus como la fiebre de Lassa, bunyavirus como la fiebre del Valle de Rift, dengue tipos 1-4 y fiebre del Oeste del Nilo. Es eficaz contra los virus del herpes e influenza en animales de experimentación. (González, 1992; Mohanty, 1983).



1. MECANISMO DE ACCION

Inhibe los pasos que conducen a la síntesis de nucleótidos del ácido guanílico, pero es también tóxico, lo que puede impedir su empleo. (Mohanty, 1983).

La ribavirina impide la síntesis del ADN vírico por inhibir la deshidrogenasa del monofosfato de inosina, inhibiendo de esta forma la formación del monofosfato de inosina del cual

dependen la síntesis, tanto del ADN como del ARN. Es fosforilada intracelularmente a mono, di y trifosfato por la adenosina quinasa y estos productos inhiben a la monofosfato-dehidrogenasa de inosina de la célula huésped, que da como resultado la disminución de los nucleótidos de guanosina celular con lo que se inhibe la síntesis del ARN viral. (González, 1992; Joklik, 1986; Prescott, 1988).

Su blanco antiviral probablemente sean enzimas codificadas por el virus que tienen una mayor afinidad por sus derivados fosforilados que las enzimas celulares normales. (Joklik, 1986).

2. FARMACOCINETICA

La ribavirina se absorbe después de la administración oral y alcanza concentraciones máximas en plasma de 1 a 2 mg/ml 60 a 90 minutos después de aplicar una dosis de 3 mg/kg; tiene una vida media de nueve horas en suero, y en secreciones traqueales de una a dos horas. Se degrada con rapidez por desribosilación e hidrólisis amídica. Se elimina con sus metabolitos fosforilados principalmente por el riñón. A las 72 horas, alrededor del 50 % del fármaco o sus metabolitos aparecen en orina; un 15 % se excreta por heces. Se acumula principalmente en músculo esquelético y células sanguíneas. Alcanza buenos niveles de concentración el líquido cefalorraquídeo. (González, 1992).

Por la ruta del aerosol, sólo bajas concentraciones aparecen en la circulación sistémica, mientras que la concentración en las secreciones respiratorias puede ser muy alta cuando es administrado oralmente. (Greene, 1990).

3. EFECTOS COLATERALES Y TOXICIDAD

El fármaco resulta más tóxico que la amantadina y la rimantadina y origina aumentos considerables de las concentraciones de bilirrubina y del recuento de reticulocitos. Ocasiona efectos diversos cuando es utilizada en altas dosis o por tiempo prolongado. La anemia y el aumento de los niveles de bilirrubina son entre otras, las reacciones tóxicas más importantes, las cuales son reversibles con la interrupción del tratamiento. El fármaco ha resultado teratogénico en ratones y hamsters. (Reyes, 1990).

Para evaluar la posibilidad del uso de la ribavirina como agente antiviral en gatos y los efectos de la dosis intramuscular, oral e intravenosa, se experimentó en gatos de nueve meses de edad libres de patógenos específicos, y se evaluaron por pruebas hematológicas, químicas, biopsias de médula ósea e histopatología. La ribavirina fue administrada una vez al día por diez días consecutivos en dosis de 11, 22 o 44 mg/kg, después de lo cual fueron eutanizados y se les practicó la necropsia. La mayoría de los gatos presentaron anorexia y sufrieron una leve pérdida de peso y casi un tercio de los gatos desarrollaron diarrea y/o palidez de membranas mucosas. No se presentó ictericia ni hemorragia. El cambio más notorio fueron cambios hematológicos, particularmente en los grupos con dosis medias y altas, se observó una severa trombocitopenia, en un rango de reducción de 33 a 78 %. Las biopsias de médula ósea antes y después del tratamiento revelaron que a los gatos que se les administró la dosis de 11 mg de ribavirina por kg de peso tuvieron una leve megacariocitosis, mientras que los gatos que recibieron las dosis de 22 y 44 mg/kg tuvieron una hipoplasia megacariocítica severa y progresiva. Los resultados de este estudio indican que la administración diaria de ribavirina en un rango de dosis de 11 a 44 mg/kg induce a la aparición de efectos tóxicos sobre médula ósea, primero sobre los megacariocitos y precursores de eritrocitos, y a altas dosis suprime en número a los leucocitos circulantes. (Prescott, 1988; Weiss-Cox, 1993).

Produce teratogenia y exantema en modelos animales. Con la administración intravenosa se produce broncoespasmo. En aerosol produce irritación en piel. (González, 1992).

Aunque no es vendida comúnmente, ha sido administrada oralmente de forma experimental a gatos en infecciones por calicivirus. A los gatos tratados se les incrementó la severidad de la enfermedad clínica, la médula ósea deprimida, pérdida de peso, enzimas hepáticas incrementadas e ictericia. Ninguna de esas anomalías fueron encontradas en los perros Beagle a los que se les administró 60 mg/kg de ribavirina por dos semanas. (Greene, 1990).

Se ha evaluado el uso de ribavirina en gatos libres de patógenos expuestos experimentalmente al virus de peritonitis infecciosa felina. La ribavirina les fue administrada diariamente por 10 a 14 días en dosis de 16.5 mg/kg vía intramuscular o intravenosa, 18 horas después de la exposición. Todos los gatos, incluyendo los tratados con ribavirina sucumbieron al virus. Los signos clínicos y la enfermedad fueron más severos en los gatos tratados con ribavirina y el periodo de supervivencia fue más corto. (Weiss-Cox-Martínez, 1993).

4. USOS Y DOSIS

El tratamiento con aerosol ha dado buenos resultados en el tratamiento de los procesos gripales producidos tanto por el virus A como por el virus B y en el tratamiento de infecciones por el virus sincitial respiratorio. En animales de laboratorio con infección por el virus sincitial respiratorio, redujo la duración de la fase de eliminación de partículas víricas, y produjo un efecto antivírico más marcado que cuando se administró por vía intraperitoneal. (González, 1992; Prescott, 1988).

Cuando se administra por vía oral, la ribavirina es bien tolerada. Parece ser que la administración de ribavirina por vía oral es eficaz en el tratamiento de la hepatitis víricas de tipo A, del sarampión y de la fiebre de Lassa. (Prescott, 1988).

En el gato, su empleo en el tratamiento de la infección experimental provocada con calicivirus, no resultó eficaz. En cambio, el tratamiento oral de la infección experimental del gato por rotavirus, aumentó el tiempo de supervivencia de los animales, pero no aumentó el

número de supervivientes. También puede ser útil para tratar la parotiditis felina. (Barlough, 1990; Prescott, 1988).

En los perros tiene utilidad en el tratamiento contra parotiditis, moquillo y parainfluenza.

La ribavirina puede ser utilizada en infecciones localizadas por herpesvirus de origen no felino y lesiones de pezones por el virus de la vacuna. (Prescott, 1988).

La ribavirina no produce resistencias, pero los resultados obtenidos en los ensayos clínicos efectuados no han sido concluyentes. (Pumarola, 1987).

Es necesario realizar más investigaciones para determinar la dosificación y la forma de utilizar la ribavirina, tanto en las personas como en los animales. (Prescott, 1988).

5. PRESENTACIONES COMERCIALES

* VILONA (ICN farmacéutica)

Cápsulas de 200 mg,

Solución inyectable con 100 mg/ml

Solución pediátrica con 100 mg de ribavirina ICN y vehículo c.b.p. 5 ml.

Liofilizado con 6 g. para reconstruir con 300 ml de agua bidestilada, para aplicación en aerosol.

* **VILONA PEDIATRICA** (ICN farmacéutica)

Solución gotas con 40 mg de ribavirina y vehículo c.b.p. 1 ml.

* **VIRAZIDE** (Grossman)

Solución oral con 100 mg de ribavirina y vehículo c.b.p. 5 ml.

Tabletas de 200 mg

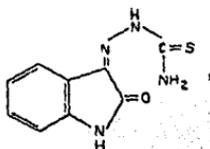
Jeringas con 200 mg / 2 ml

Solución pediátrica con 100 mg/5 ml

Gotas de 40 mg/1 ml

XV. TIOSEMICARBAZONA

La 1-metil-isatín- β -tiosemicarbazona, también llamada Metisazona, comprende un grupo de compuestos antiviricos de acción sobre los poxvirus, también es eficaz al parecer contra algunos adenovirus, y ciertos derivados de la tiosemicarbazona son eficaces contra algunos enterovirus. (Metseloar, 1982; Pumarola, 1987).



Isatín- β -tiosemicarbazona.

1. MECANISMO DE ACCION

La tiosemicarbazona interviene en la etapa de traducción, inhibiendo la formación de polisomas y, por lo tanto, la síntesis de proteínas específicas del virus. Actúa durante las tres primeras horas del ciclo de multiplicación de los poxvirus para prevenir la traslación del ARNm viral tardío. En presencia de tiosemicarbazona, el periodo temprano del ciclo de multiplicación de los poxvirus, la duplicación de ADN viral y transcripción del ARNm tardío ocurren en forma normal. Sin embargo, se inhibe la traducción del ARNm tardío y por lo tanto se impide la síntesis de proteínas tardías, que incluyen muchas de las proteínas de la cápside viral y no se forman partículas virales hijas. (Ferner-White, 1981; Metseloar, 1982; Pumarola, 1987).

2. FARMACOCINETICA

Con una concentración de 3 mg. por litro, la Tiosemicarbazona inhibe la multiplicación del virus de vacunas en células cultivadas en más del 90 %, sin ningún efecto detectable sobre las propias células huésped.

3. USOS Y DOSIS

En el hombre se ha demostrado su eficacia en la prevención de la viruela en los contactos y en el tratamiento de las complicaciones vacunales. (Metseloar, 1982; Pumarola, 1987).

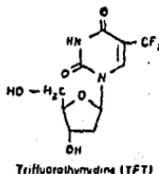
Por su actividad contra adenovirus, puede ser utilizado en el tratamiento de la hepatitis infecciosa canina.

4. PRESENTACIONES COMERCIALES

* MARBORAN

XVI. TRIFLUOROTIMIDINA

Actúa contra los virus herpes simple 1 y 2, citomegalovirus y adenovirus.
(González, 1992; Metsclour, 1982).



1. MECANISMO DE ACCION

El fármaco inhibe la actividad del virus, al incorporarse al ADN genómico. La trifluorotimidina es fosforilada por la timidino-quinasa de la célula huésped a trifluorotimidina fosfato y después se incorpora en el ADN tanto celular como viral. (González, 1992; Mohanty, 1983; Reyes, 1990).

2. FARMACOCINETICA

En aplicación oftálmica en solución al 1 %, alcanza rápidamente el humor acuoso y se elimina en 60 a 90 minutos. (González, 1992).

3. EFECTOS COLATERALES Y TOXICIDAD

No se utiliza por vía sistémica por su acción tóxica sobre la médula ósea y el tracto gastrointestinal. Se han descrito efectos mutágenicos y teratogénicos con la trifluorotimidina. (González, 1992; Reyes, 1990).

4. USOS Y DOSIS

Se ha empleado en solución oftálmica al 1 % en la queratoconjuntivitis viral. Algunos estudios indican que la trifluorotimidina es más eficaz que la iododesoxiuridina en el tratamiento de esta infección ocular. (González, 1992; Reyes, 1990).

En los gatos, se emplea en el tratamiento de la queratoconjuntivitis felina.

Es menos propensa a desarrollar resistencia viral y puede ser administrada tópicamente como una crema. (Kaufman, 1984).

XVII. TROMANTADINA

La tromantadina presenta una actividad antiviral específica frente a los virus del herpes simple tipo I, II y frente a las manifestaciones cutáneas del herpes zoster. Es un derivado de la amantadina. (Rosenstein, 1994).

1. MECANISMO DE ACCION

Actúa en la fase temprana de la multiplicación del virus, es decir, en la penetración, inhibiéndola, actúa también en la tercera fase o fase de desnudación y finalmente en la fase de maduración. No interviene en la síntesis de ácidos nucleicos, por lo que no presenta problemas de mutagenicidad. (Rosenstein, 1994).

2. EFECTOS COLATERALES Y TOXICIDAD

En casos muy raros pueden aparecer reacciones cutáneas de hipersensibilidad de carácter alérgico. Estas reacciones se ponen de manifiesto por eritema, formación de vesículas y nódulos en el lugar de aplicación; en estos casos se debe suspender la aplicación del medicamento. (Rosenstein, 1994).

No debe administrarse en caso de preñez o lactancia.

3. USOS Y DOSIS

La tromantadina se encuentra indicada en casos de herpes bucal o labial, genital, eccema herpético y manifestaciones cutáneas del herpes zoster. Aplicar localmente en el área afectada, tres o más veces al día. (Rosenstein, 1994).

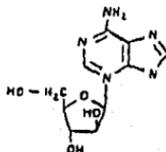
4. PRESENTACIONES COMERCIALES

- * VIRU - SEROL (Armstrong Laboratorios)

Presentación en gel con 1 g. de tromantadina para uso tópico.

XVIII. VIDARABINA

La vidarabina (arabinósido de adenina 9-b-D-arabinofuranosil adenina, ara - A), un nucleósido de las purinas, también inhibe la síntesis de ADN por ser incorporada dentro del ácido nucleico y por inhibición de las enzimas sintéticas del ADN. Es efectivo *in vitro* contra herpesvirus, rbdovirus, poxvirus y oncovirus, pero su uso clínico en humanos ha sido restringido a los tratamientos contra pox y herpesvirus, queratitis pequeñas y encefalitis. (González, 1992; Goodman, 1982; Greene, 1990; Joklik, 1986; Prescott, 1988).



1. MECANISMO DE ACCION

La vidarabina se fosforila a los correspondientes nucleótidos dentro de la célula y actúa inhibiendo la ADN polimerasa viral; la síntesis del ADN manifero se inhibe en menor grado. La vidarabina también se metaboliza a un compuesto menos activo arabinósido de hipoxantina, que puede actuar sinérgicamente con el compuesto original inhibiendo la replicación de grandes virus ADN. La droga es más activa contra el virus de la vaccinia, en tanto que casi todas las cepas del virus de herpes simple, citomegalovirus y virus varicela-zoster se inhiben con 3 mg/ml o menos. La droga no es activa contra otros virus ADN como adenovirus o papovavirus, ni contra virus ARN. (González, 1992; Goodman, 1982).

El monosfosfato de vidarabina, una nueva forma, puede ser administrado intramuscularmente sin necesitar de grandes cantidades de fluido. (Greene, 1990).

La droga es específica para herpesvirus, y en cierto grado para poxvirus, y su principal acción es la inhibición de la síntesis de ADN por interferencia con la reducción de ácido citidílico a ácido desoxicitidílico. También es eficaz contra encefalitis por virus del herpes simple, sobre todo cuando se comienza pronto el tratamiento. (Mohanty, 1983).

2. FARMACOCINETICA

Después de su administración parenteral, la vidarabina es desaminada rápidamente a arabinósido de hipoxantina por la enzima adenosina de aminasa. El arabinósido de hipoxantina es el principal metabolito y tiene una actividad 30 a 50 veces menor que la vidarabina. (González, 1992).

A las pocas horas de administrar 10 a 20 mg/kg/día se encuentran concentraciones séricas medias de 3 a 4 mg/ml, principalmente en forma de arabinósido de hipoxantina, el cual tiene una vida media de 3.5 horas. Su unión a proteínas es de 20 a 30 %. El arabinósido de hipoxantina se distribuye en tejidos, alcanzando en bazo, riñón e hígado concentraciones dobles que en el plasma; los niveles en corazón son un tercio más elevados; en cerebro y líquido cefalorraquídeo se encuentra un 35 % de la concentración plasmática. La vidarabina inalterada no se detecta en glóbulos rojos ni en líquido cefalorraquídeo. (González, 1992).

La principal vía de excreción es por riñones, del 41.6 al 52.8 % de la dosis administrada como arabinósido de hipoxantina y 1 a 3 % como vidarabina inalterada. (González, 1992).

3. EFECTOS COLATERALES Y TOXICIDAD

Los efectos tóxicos incluyen irritación local en el sitio de infusión, náusea, vómito y diarrea. La droga también puede causar depresión en la médula ósea, resultando anemia, leucopenia y trombocitopenia. (González, 1992; Goodman, 1982; Greene, 1990).

Este fármaco no ejerce efectos secundarios graves, pero debido a su falta de solubilidad, se administra en venoclisis lenta (gota a gota) sobre un periodo de 12 horas. La forma más soluble, monofosfato de vidarabina, está siendo actualmente valorada. (Barlough, 1990; Mohanty, 1983).

Los efectos sobre el SNC como alucinaciones, psicosis, ataxia, temblores y mareos se han notado con dosis elevadas (20 mg/kg por día). No debe usarse en caso de insuficiencia renal. Hay pruebas de que la vidarabina es mutágena y carcinógena. (González, 1992; Goodman, 1982).

4. USOS Y DOSIS

La vidarabina está disponible en suspensión para inyección intravenosa de 200 mg/ml y como ungüento oftálmico al 3 %; éste se debe aplicar antes de la aparición de las vesículas, cada tres horas, seis veces al día y durante siete días. Es efectivo contra la queratoconjuntivitis herpética y es menos irritante que la Idoxiuridina. (Greene, 1990; Reyes, 1990).

La vidarabina debe ser administrada intravenosamente por su poca solubilidad y deben ser dadas en relativamente grandes volúmenes de fluido en periodos extendidos durante el día. (Booth, 1988; Greene, 1990).

Recientemente ha mostrado ser benéfico en infecciones neonatales por herpes simple y en varicela zoster. (Chou, 1984).

Se emplea en la queratitis herpética, en casos de toxicidad o resistencia a otros antivirales, no interfiriendo en la cicatrización normal. Se ha utilizado por vía parenteral en el control de varicela y zoster, e incluso en casos de encefalitis herpética, en que se ha observado que disminuye la mortalidad si se administra precozmente. El tratamiento debe efectuarse por perfusión intravenosa y requiere hospitalización. No se ha demostrado la aparición de virus resistentes. (Booth, 1988; González, 1992; Pumarola, 1987).

Sistémicamente, se ha utilizado para tratar la encefalitis por herpesvirus. En Veterinaria, tiene posibilidades para ser utilizada en el tratamiento tópico de las infecciones producidas por virus ADN, como por ejemplo en el tratamiento de las lesiones de los pezones de las vacas y en el tratamiento del exantema coital equino por herpesvirus. Por su escasa solubilidad y por su rápida desaminación sistémica, se administra a las personas mediante inyección intravenosa lenta, razón por la cual probablemente no sea apropiada para ser utilizada en los animales. (Booth, 1988; Prescott, 1988).

El fosfato de vidarabina administrado por vía intramuscular, retrasa la mortalidad en cerditos infectados de forma experimental con el virus de la enfermedad de Aujeszky. (Booth, 1988; Prescott, 1988).

No se ha podido demostrar la aparición de virus resistentes. (Pumarola, 1987).

5. PRESENTACIONES COMERCIALES

- VIRA - A

Solución inyectable con 200 mg de monohidrato de vidarabina que equivalen a 187 mg de vidarabina.

- VIRA - A OFTALMICO

Pomada oftálmica al 3 %.

ANTIVIRALES CON POSIBILIDAD DE USO EN CLINICA CANINA Y FELINA

DRUGA	PRINCIPAL VIRUS INHIBIDO	ENFERMEDAD SOBRE LA QUE ACTUAN EN EL HUMANO	ENFERMEDADES DE PERROS Y GATOS PROPUESTAS PARA SER USADOS	DOSIS	PRESENTACION COMERCIAL
Aciclovir	Herpes virus	Queratoconjuntivitis Herpes genital	Rinotraqueitis felina Herpesvirus canino	20 mg/kg	Zovirax Epten Cicloferon
Amantadina	Ortomixovirus Paramixovirus Togavirus	Influenza A	Parotiditis felina y canina Moquillo canino Paramifluenza canina	100 mg/día	Symetrel Viramed Antifluide Fluviatol Gabinol Indek 400
Azidotimidina	Retrovirus	SIDA	Leucemia viral felina Leucemia-sarcoma canino	80-90 mg/m ² de superficie corporal	Retrovir
Bromoviridexoximidina	Retrovirus Herpes virus tipo 1 y 2	Herpes labial Varicela zoster		250 mg/ml/día	
Fluoroyodoaracitosisina	Herpes virus Citomegalovirus	Varicela zoster	Herpesvirus canino Rinotraqueitis felina		
Fosfonofornato	Herpes virus Citomegalovirus Adenovirus tipo 1 y 2	Hepatitis B Herpes labial y mucocutáneo	Hepatitis infecciosa canina Leucemia viral felina Leucemia-sarcoma canino	20 mg/kg	Foscarnet
Ganciclovir	Herpes 1 y 2 Citomegalovirus	Retinitis Gastroenteritis Neumonías	Herpesvirus canino Rinotraqueitis felina	2-5 mg/kg	Cytovene

Glucosamina	Ortomixovirus Paramixovirus Herpes virus	Herpes genital	Moquillo canino Infección sinusal felina		
Idoxuridina	Citomegalovirus Herpes virus Papilomavirus	Queratoconjuntivitis Dermatitis herpética Vulvovaginitis herpética	Queratoconjuntivitis felina	1 gota al 0.1 % Unguento tópico	Idu-offeno Stozil Dendrid Herplex
Interferón	Todos los virus	Enfermedades virales	Diversas enfermedades virales	1.6 x 10 ⁶ U al día	Intron - A
Iodo-desoxiridina	Herpes virus	Queratitis herpética Herpes cutáneo	Queratoconjuntivitis	1 gota al 0.1 %	
Metisoprinol	Retrovirus III Herpes virus	Herpes simple		100 mg/kg/día	Isoprinosine Pranosine
Ribavirina	Rotavirus Paramixovirus	Influenza A Sarampión	Inf. felina por rotavirus Inf. sinusal respiratoria Parotiditis felina y canina Moquillo canino Parainfluenza canina	60 mg/kg únicamente perros	Vilona Virazole Virazole
Tiosemicarbazona	Poxvirus Adenovirus	Viruela	Hepatitis infecciosa canina		
Trifluorotimidina	Herpes virus Citomegalovirus Adenovirus	Queratoconjuntivitis	Queratoconjuntivitis felina		
Tromantadina	Herpes simple I y II Herpes zoster	Herpes labial, genital Ecoema herpético		3 o más veces al día sobre las lesiones	Viru - serol
Vidarabina	Herpes virus Poxvirus	Queratoconjuntivitis Encefalitis viral		10 mg/kg/día	Vira - A Vira - A oftálmico

CONCLUSIONES

1. La forma esencial para combatir las enfermedades víricas es mediante el uso de vacunas. En Medicina Veterinaria está limitado su uso y en este caso se recurre a la profilaxis con agentes antivirales, pero no existen fármacos de uso veterinario disponibles en el mercado. Es por esto que se pretende dar un uso a los agentes antivirales de uso humano que si están disponibles en el mercado y que podrían llegar a ser un arma efectiva en el tratamiento de las enfermedades antivirales.

2. La mayor parte de los compuestos antivirales son muy costosos y tóxicos *in vivo*, por lo que se han valorado en forma limitada en Medicina Veterinaria, incluso hay discrepancia entre los investigadores en cuanto al mejor método, tiempo y dosis para la aplicación de los fármacos y que de estos se obtengan los mejores resultados. Se considera que los compuestos antivirales son ineficientes en las enfermedades agudas y que tienen mejores resultados en las crónicas. Esto es debido a que las enfermedades agudas son difíciles de diagnosticar de forma rápida.

3. En algunas ocasiones es más común emplear antibióticos contra las enfermedades virales y su uso en procesos infecciosos de los aparatos respiratorio y digestivo, muchos de los cuales son virales, pretende prevenir o combatir invasores bacterianos secundarios. Sin embargo, se ha encontrado, por ejemplo, que la rifampicina, polipomicina y estreptovaricina, muestran actividad antiviral contra algunos poxvirus y oncovirus, al interferir con la maduración poxviral e inhibir la actividad de la transcriptasa oncovirus, por lo que no se puede descartar su uso. Un factor que hay que tomar en cuenta para la administración de los antibióticos es su toxicidad.

4. Otros compuestos que pueden utilizarse en las enfermedades virales son los inmunostimulantes. Es el caso del Levamisol que estimula a las células efectoras y puede aumentar la respuesta secundaria de anticuerpos. El empleo de este y de otros inmunostimulantes se encuentra limitado por que no se conoce con detalle el mecanismo del sistema inmune de los animales.

5. Los antivirales de los que podemos disponer en el mercado son los siguientes : la amantadina y la ribavirina para el tratamiento de infecciones respiratorias virales. La vidarabina, aciclovir y ganciclovir para el tratamiento sistémico de infecciones herpéticas y la idoxuridina, trifluorotimidina y vidarabina en preparaciones oftálmicas para el tratamiento de las queratitis producidas por herpes virus.

6. El Médico Veterinario Zootecnista debe conocer con precisión las reacciones que se producen al aplicar los agentes antivirales en los caninos y felinos.

7. La importancia de los caninos y felinos en la sociedad y en el ambiente, hacen que el Médico Veterinario se preocupe por tener el cuidado de su sanidad, evitar que éstos enfermen, y cuando sea así diagnosticar y tratarlos inmediatamente.

8. Es importante mencionar que existe muy poca información con respecto a los agentes antivirales, y que la mayor parte de la información que se obtuvo, es aplicada en Medicina Humana, y cuando se refiere a los animales es a nivel laboratorio.

BIBLIOGRAFIA

Appleyard, G.; Collins, P; and Oliver, N. M.: "Sensitivity of Herpes virus isolates from Acyclovir clinical trials", The American Journal of Medicine, vol. 73 : 380-382, (1982).

Balfour, H. H.: "Acyclovir therapy for Herpes Zoster : advantages and adverse effects", Jama, vol. 255 - 3 : 387-388, (1986).

Ban, T. : " Psychopharmacology ", Williams and Wilkins, Co., U. S. A., 1981.

Barlough, J. E. and Scott F. W. : " Effectiveness of three antiviral agents against FIP virus in vitro ", Veterinary Record, vol. 126 - 22 : 556-558, (1990).

Bauer, D. J.: " Acyclovir treatment of experimental herpetic keratitis in the rabbit eye ", The American Journal of Medicine, vol. 73 : 109-111, (1982).

Bean, B.: " Antiviral therapy : current concepts and practices ", Clinical Microbiology Reviews, vol. 5 - 2 : 146-182, (1992).

Betts, R. F.: " Resistance to Rimantadine and Amantadine ", Current Opinion in Infectious Diseases, vol. 4 - 6 : 804-808, (1991).

Biberstein, E. L. and Zee, Y. C.: " Review of Veterinary Microbiology ", Blackwell Scientific Publications, Inc., U. S. A., 1990.

Biron, K. K.; Fyfe, J. A.; Noblin, J. E. and Elion, G. B. : " Selection and preliminary characterization of Acyclovir-resistant mutants of Varicella Zoster virus ", The American Journal of Medicine, vol. 73 : 383-386, (1982).

Booth, N.H. and McDonald, L.E. : "Veterinary Pharmacology and Therapeutics", 6th. edition, Iowa State University Press, U. S. A., 1988.

Brigden, D. and Whiteman, P. : " The clinical pharmacology of Acyclovir and its prodrugs ", Scandinavian Journal of Infectious Diseases, vol. 47 : 33-39, (1985).

Burns, W. H.; Wingard, J. R.; Sandford, G. R.; Bender, W. J. and Saral, R. : "Acyclovir in mouse cytomegalovirus infections", The American Journal of Medicine, vol. 73 : 118-124, (1982).

Campos, S. B.; Seguro, A.C.; Cesar, K. R. and Rocha, A. S. : " Effects of Acyclovir on renal function ", Nephron, vol. 62 - 1 : 74-79, (1992).

Cheong, W. K. and Thirumorthy, T. : " Acyclovir in the treatment of Herpes Simplex virus infection ", Annals of Academic Medicine of Singapore, vol. 16 - 4 : 631-635, (1987).

Chou, S. : " Advances in antiviral therapy ", Journal of Investigation in Dermatology, vol. 83 - 1 : 116-120, (1984).

Coen, D. M.; Schaffer, P. A.; Furman, P. A.; Keller, P. M. and Clair, M. H. : "Biochemical and genetic analysis of Acyclovir-resistant mutants of Herpes Simplex virus tipe 1 ", The American Journal of Medicine, vol. 73 : 351-360, (1982).

Collins, P. and Oliver, N. M. : " Acyclovir treatment of cutaneous herpes in guinea pigs and herpes encephalitis in mice ", The American Journal of Medicine, vol. 73 : 96-99, (1982).

Cottral, G. E. : " Microbiología Veterinaria ", La Prensa Médica Mexicana S.A., México, 1978.

Crumpacker, C. S.; Schnipper, L. E.; Chartrand, P. and Knopf, K. W. : "Genetic mechanisms of resistance to Acyclovir in Herpes Simplex virus ", The American Journal of Medicine, vol. 73 : 361-368, (1982).

De Clercq, E. : " Therapy for herpesvirus infections ", Current Opinion in Infectious Diseases, vol.4 - 6 : 795-803, (1991).

De Miranda, P.; Krasny, H.C.; Page, D. A. and Elion, G. B. : " Species differences in the disposition of Acyclovir ", The American Journal of Medicine, vol. 73 : 31-35, (1982).

" Diccionario terminológico de ciencias médicas ", 12a. edición, Edit. Salvat, España, 1990.

Dorsky, D. I. and Crumpacker, C. S. : " Drugs five years later : Acyclovir ", Annals of Internal Medicine, vol. 107 - 6 : 859-874, (1987).

Elion, G. B. : " Mechanism of action and selectivity of Acyclovir ", The American Journal of Medicine, vol. 73 : 7-12, (1982).

"El Manual Merck de Veterinaria", Merck & Co. Inc., Rahway, N. J., U.S.A. 1981.

Eggers, H.J. : " Antiviral Chemotherapy ", Journal Article, 1986, Alemania.

Fenner, F. and White, D. O. : " Virología Médica ", 2a. edición, La Prensa Médica Mexicana, S. A., México, 1981.

Fenner, F.; Bachmann, P. A.; Gibbs, E. P. J.; Murphy, F. A.; Studdert, M. J. and White, D. O. : " Veterinary Virology ", Academic Press, Inc., U. S. A., 1987.

Field, H. J.; Larder, B. A. and Darby, G. : " Isolation and characterization of Acyclovir-resistant strains of Herpes Simplex virus ", The American Journal of Medicine, vol. 73 : 369-371, (1982).

Fletcher, C. and Bean, B. : " Evaluation of oral Acyclovir therapy ", 1985, U. S. A .

Freeman, B. A. : " Microbiología de Burrows ", 22a. edición, Interamericana y Mc Graw Hill, México, 1985.

Fuentes, H. V. : " Farmacología y Terapéutica Veterinarias ", Edit. Interamericana, México, 1986.

Gold, D. and Corey, L. : " Acyclovir prophylaxis for Herpes Simplex virus infection ", Antimicrobial Agents and Chemotherapy, vol. 31 - 3 : 361-367, (1987).

González, S. N. y Saltigeral, S. P. : " Guía de antimicrobianos, antivirales, antiparasitarios y antimicóticos ", 3a. edición, Interamericana y Mc Graw Hill, México., 1992.

Goodman, G.A.; Goodman, L.S. y Gilman, A. : " Las bases farmacológicas de la Terapéutica ", 6a. edición, Edit. Médica Panamericana, México, 1982.

Greene, C. E. : " Infectious diseases of the dog and cat ", W. B. Saunders Company, U. S. A, 1990.

Guinan, M. E. : " Oral Acyclovir for treatment and suppresion of genital herpes simplex virus infection ", Jama, vol. 255 - 13 : 1747-1749, (1986).

Hopefl, A.W. : " The clinical use of intravenous acyclovir ", Journal Article, 1983, U. S. A.

Jawetz, E.; Melnick, J. L. y Adelberg, E. A. : " Microbiología Médica ", Edit. El Manual Moderno, México, 1983.

Joklik, W. K.; Willett, H. P. y Amos, D. B. : " Zinsser Microbiología ", 18a. edición, Edit. Médica Panamericana, Argentina, 1986.

Kaufman, H. E.; Varnell, E. D.; Centifanto, F. Y. M. and Sanitato, J. G. : "Virus chemotherapy : antiviral drugs and interferon ", Antiviral Research, vol. 4 - 6 : 33-338, (1984).

Kem, E. R. : " Acyclovir treatment of experimental genital herpes simplex virus infections ", The American Journal of Medicine, vol 73 : 100-108, (1982).

Klein, R. J. : " Treatment of experimental latent Herpes Simplex virus infections with Acyclovir and other antiviral compounds ", The American Journal of Medicine, vol. 73 : 138-142, (1982).

Lærum, O. D. : " Toxicology of acyclovir ", Scandinavian Journal of Infectious Diseases, vol. 47 : 40-43, (1985).

Larskin, O. L. : " Acyclovir. Pharmacology and clinical experiences ", Archives of Internal Medicine, vol. 144 - 6 : 1241-1246, (1984).

Leyland, J. B.; Donnelly, H.; Groshen, S.; Myskowski, P.; Donner, A. L.; Fanucchi, M. and Fox, J.: " 2'-fluoro-5-iodoarabinosylcytosine. A new potent antiviral agent: efficacy in immunosuppressed individuals with Herpes Zoster ", Journal of Infectious Diseases, vol. 154 - 3 : 430-436, (1986).

Lurin, S. E. y Darnell, J. E. : " Virologia General ", Edic. Omega, España, 1977.

McLaren, C.; Sibrack, C. D. and Barry, D. W. : " Spectrum of sensitivity to Acyclovir of Herpes Simplex virus clinical isolates ", The American Journal of Medicine, vol. 73 : 376-379, (1982).

Melnick, J. L.; Ochoa, S. y Oro, J. : " Viral replication and cancer ", Edit. Labor, España, 1973.

Merchant, I. A. and Packer, R. A. : " Veterinary bacteriology and virology ", 7th. edition, The Iowa State University Press, U. S. A. , 1967.

Metselaar, D. and Simpson, D. I. H. : " Practical virology ", Oxford University Press, Inglaterra, 1982.

Mohanty y Dutta : " Virologia Veterinaria ", Edit. Interamericana, México, 1983.

Monto, A. S. and Arden, N. H. : " Implications of viral resistance to amantadine in control of influenza A ", Clinical Infectious Diseases, vol. 15 - 2 : 362-367, (1992).

Ogiso, T.; Iwaki, M.; Tanino, T.; Fuji, J. and Paku, T. : " Rectal absorption of Acyclovir in rats and improvement of absorption by triglyceride base ", Biological and Pharmaceutical Bulletin, vol. 16 - 3 : 315-318, (1993).

Oldstone, M. B. A. : " Animal virus pathogenesis ", Irpress, U. S. A., 1990.

Park, N. H. and Pavan-Langston, D. : " Effect of acyclovir, bromovinyldeoxyuridine, vidarabine, and L-lysine on latent ganglionic Herpes simplex virus in vitro ", The American Journal of Medicine, vol. 73 : 151-154, (1982).

Prescott, J. F. y Desmond, B. J. : " Terapéutica antimicrobiana veterinaria ", Edit. Acribia, S. A., España, 1988.

Prescott, J. F. and Desmond, B. J. : " Antimicrobial therapy in veterinary medicine ", Blackwell Scientific Publications, U.S.A., 1988.

Primrose, S. B. and Dimmock, N. J. : " Introduction to modern virology ", 2nd. edition, Blackwell Scientific Publications, Great Britain, 1980.

Pumarola, A.; Rodríguez, T. A.; García, R. J. A. y Piedrola, A. G. : "Microbiología y parasitología médica ", 2a. edición, Salvat Editores, S. A., España, 1987.

Reyes, R. H. y Navarro, R. P. : " Enfermedades infecciosas virales ", Disinlimed, C. A., Venezuela, 1990.

Richards, D. M.; Carmine, A. A.; Brogden, R. N.; Heel, R. C.; Speight, T. M. and Avery, G. S. : " Acyclovir. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy ", Drugs, vol. 26 - 5 : 378-438, (1983).

Rodríguez, C. R. : " Vademécum académico de medicamentos ", Universidad Nacional Autónoma de México, México, 1984.

Rosenstein, E. : " Diccionario de especialidades farmacéuticas ", 27a. edición, Ediciones PLM, S. A., México, 1994.

Samorek, S. E.; Cakala, A. and Wijaszka, T. : " Effect of Acyclovir on the replication of turkey herpesvirus and marek's disease virus ", Research of Veterinary Science, vol. 42 - 3 : 334-338, (1987).

Schaeffer, H. J. : " Acyclovir chemistry and spectrum of activity ", The American Journal of Medicine, vol. 73 : 4-6, (1982).

Scott, A. : " Piratas de la célula ", Edit. Labor, España, 1990.

Scieux, C. and Bianchi, A. : " Resistance of herpes simplex viruses to antiviral drugs ", Pathology and Biology of Paris, vol. 4 - 2 : 172-177, (1993).

Sibrack, C. D.; McLaren, C. and Barry, D. W. : " Disease and latency characteristics of clinical herpes simplex virus isolates after acyclovir therapy ", The American Journal of Medicine, vol. 73 : 372-375, (1982).

Smith, K. M. and Ritchie, D. A. : " Introduction to virology ", Chapman and Hall, U. S. A., 1980.

Sperber, S. J. and Hayden, F. G. : " Antiviral chemotherapy and prophylaxis of viral respiratory disease ", Clinics in Laboratory Medicine, vol. 7 - 4 : 869-896, (1987).

Timoney, J. F.; Gillespie, J. H.; Scott, F. W. and Barlough, J. E. : " Hagan and Bruner's microbiology and infectious diseases of domestic animals ", 8th. edition, Constock Publishing Associates, U. S. A., 1988.

Tizard, I. : " Use of immunomodulators as an aid to clinical management of feline leukemia virus-infected cats ", Journal of the American Veterinary Medical Association, vol. 199 - 10 : 1482-1485, (1991).

Trousdale, M. D. and Nesburn, A. B. : " Evaluation of the antiherpetic activity of acyclovir in rabbits ", The American Journal of Medicine, vol. 73 : 155-160, (1982).

True, B. L. and Carter, B. L. : " Update on acyclovir : oral therapy for herpesvirus infections ", Clinics in Pharmacology, vol. 3 - 6 : 607-613, (1984).

Tucker, W. E. : " Preclinical toxicology profile of Acyclovir : an overview ", The American Journal of Medicine, vol. 73 : 27-30, (1982).

Van Ekdorn, L. T. S. and Versteeg, J. : " Preventive and curative effects of Acyclovir on central nervous system infections in hamsters inoculated with herpes simplex virus ", The American Journal of Medicine, vol. 73 : 161-164, (1982).

Waterson, A. P. : " Introducción a la Virología animal ", Edit. Acribia, España, 1962.

Weiss, R. C. : " Synergistic antiviral activities of Acyclovir and recombinant human leukocyte (alpha) interferon on feline herpes virus replication ", American Journal of Veterinary Research, vol. 50 -10 : 1672-1677, (1989).

Weiss, R. C.; Cox, N. R. and Boudreaux, M. K. : " Toxicologic effects of ribavirin in cats ", Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, vol. 16 - 3 : 301-316, (1993).

Weiss, R. C.; Cox, N. R. and Martinez, M. L. : " Evaluation of free or liposome-encapsulated ribavirin for antiviral therapy of experimentally induced feline infectious peritonitis ", Research in Veterinary Science, vol. 55 - 2 : 162-172, (1993).

Weiss, R. C.; Cox, N. R. and Oostrom, R. T. : " Effect of interferon or propionibacterium acnes on the course of experimentally induced feline infectious peritonitis in specific-pathogen-free and random-source cats ", American Journal of Veterinary Research, vol. 51 - 5 : 726-733, (1990).

Weiss, R. C.; Cummins, J. M. and Richards, A. B. : " Low-dose orally administered alpha interferon treatment for feline leukemia virus infection ", Journal of the American Veterinary Medical Association, vol. 199 - 10 : 1477-1481, (1991).

Zapatero, B. E. : " Microbiología Médica ", 5a. edición, Edit. Aldus, S. A., España, 1962.

Zeidner, N. S.; Myles, M. H.; Mathiason, D. C. K.; Dreitz, M. J.; Mullins, J. I. and Hoover, E. A. :
" Alpha interferon in combination with zidovudine for the treatment of presymptomatic feline leukemia virus induced immunodeficiency syndrome ", Antimicrobial Agents and Chemotherapy, vol. 34 - 9 : 1749-1756, (1990).