

76
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

VIRUS Y FARMACOS ANTIVIRALES

T E S I N A

Que para obtener el Título de:

CIRUJANO DENTISTA

Presentan:

MARIA ISABEL CASTAÑEDA LOPEZ
NORMA SUSANA PALACIOS DELGADILLO

Asesor:

M.C. ERNESTO GARCIA RODRIGUEZ



MEXICO, D.F.

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Damos GRACIAS a la
UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO por
permitirnos alcanzar este nivel

Con cariño y respeto a la Facultad
de ODONTOLOGIA

A nuestro asesor:
M.C. Ernesto García Rodríguez
Gracias por su apoyo en la
realización de este trabajo

Al honorable jurado con el
aprecio sincero que de
nuestra parte merecen.

GRACIAS.

**A DIOS por
permitirme existir**

**A mis Padres
por darme la vida**

**EN MEMORIA A MI PADRE
SR. JUAN MANUEL PALACIOS Y LANDA**

**Que representa la fuerza moral,
que me alento a seguir adelante
durante mi formación profesional.
Quién me brindo siempre su amor,
apoyo y consejo, por ser la luz que
ilumina mi vida.
Te quiere tu hija**

NORMA

**A mi Amigo C.D Arturo Zamora E.
Por su apoyo, comprensión y ayuda en los
momentos difíciles de mi vida.**

A mis amigas por su apoyo
en los momentos difíciles y
agradables que hemos pasado
juntas.

Alicia, Estela, Jatziri, Lupita, Raquel

A todas las personas maravillosas que he conocido
por su cariño y comprensión.

GRACIAS.

A Tí gran señor:
por estar siempre conmigo.

A Tí Eladio
Por ser mi Amigo y Esposo
Por tú amor, apoyo y paciencia.
gracias a tí he realizado mi mayor anhelo.
Por tú confianza de estar siempre conmigo
en los momentos difíciles
y agradables de MI existir.
hemos logrado nuestro sueño

MAMA
Gracias por quererme y
apoyarme siempre ,ya que con ese
amor he llegado al termino de mi
carrera.

A mí **PAPA** aunque ya no te encuentres
con nosotros. Gracias por haberme dado
la vida y tu cariño.

Para **ISRAEL**
EDGAR

Por ser las personitas que más quiero.

A mis **HERMANOS** por su cariño y apoyo.
en todos los momentos que han estado a mi
lado. GRACIAS

INDICE

VIRUS Y FARMACOS ANTIVIRALES

	Pagina
I. Introducción	1
II. Definición de virus	3
III. Clasificación de virus	4
Virus ARN	
Virus ADN	
IV. Infecciones vírales	10
Virus Herpes Simple	
Virus Herpes zoster	
Virus Epstein-Barr	
Citomegalovirus	
Virus Papiloma	
V. Campo de Acción y Aplicación	16

VI. Clasificación de los fármacos antivirales	19
Derivados de las bases púricas	
Aciclovir	
Ganciclovir	
Vidarabina (ara-A)	
Ribavirina	
Derivados de las bases pirimidínicas	
Idoxuridina	
Trifluridina	
Zidovudina	
Azidotimidina	
Otros fármacos antivirales	
Amantadina	
Foscarnet	
Interferones alfa, beta y gamma	
VII. Tratamiento	47
VIII. Conclusiones	48
IX. Bibliografía	49

I. INTRODUCCION

Los problemas clinicos a los que el Cirujano Dentista se enfrenta en la práctica diaria es el motivo por el cual nace la inquietud por saber más acerca de las infecciones virales. Dado que vamos hablar de algunas enfermedades causadas por virus, consideramos conveniente mencionar su definición, conformación y clasificación.

La cavidad oral es la entrada de microorganismos que se implantan y desarrollan enfermedades, para evitarlas y mantener un equilibrio es necesario diagnosticar oportunamente las enfermedades causadas por bacterias, virus y hongos.

Los virus atacan al organismo produciendo una serie de lesiones observables a simple vista, en otras será necesario hacer un examen minucioso que permita diagnosticar con detalle, para un tratamiento adecuado de la enfermedad y prevenir las posibles infecciones contagiosas que se encuentran en íntima relación con el medio ambiente.

Siendo para nosotros de gran interés la relación entre las enfermedades virales y cavidad bucal, es importante saber que los tejidos son fieles indicadores del estado de salud general del paciente, las alteraciones de

estructuras de los tejidos constituyen la primera manifestación de procesos patológicos infecciosos que se desarrollan en diversos sitios del organismo.

Conociendo las formas de transmisión y acción se utilizara el tratamiento adecuado para la eliminación del daño que causan. Desafortunadamente en algunos casos los efectos o el daño llegan a ser tan graves e irreversibles, como el caso de la poliomielitis, rubéola y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

II. DEFINICION DE VIRUS

Los virus son los agentes infecciosos más pequeños (20-300 nm de diámetro), que contienen como genoma sólo una clase de ácido nucleico RNA ó DNA, generalmente una molécula única. El ácido nucleico se encuentra recubierto por una envoltura proteica y toda la unidad infecciosa se denomina virión; el virión se replica sólo en células vivientes.

CAPSIDE.

Envoltura proteica simétrica que envuelve al ácido nucleico del genoma.

NUCLEOCAPSIDE

La cápside junto con el ácido nucleico encapsulado.

UNIDAD ESTRUCTURAL.

Los bloques proteicos básicos de la estructuración de la cápside..

CAPSOMEROS.

Representan racimos de polipéptidos que cuando están completamente reunidos, forman la cápside.

CUBIERTA

Membrana que contiene lípidos que circunda a ciertas partículas virales.

VIRION

Partícula viral completa infectante.

III. CLASIFICACION DE VIRUS

La clasificación más utilizada es la que está relacionada en base a los ácidos nucleicos, se clasifican en: Virus ADN y Virus ARN:

VIRUS ARN.

PICORNAVIRUS
TOGAVIRUS
CORONAVIRUS
ORTOMIXOVIRUS
PARAMIXOVIRUS
RABDOVIRUS
REOVIRUS

VIRUS ADN:

PARVOVIRUS
PAPOVAVIRUS
ADENOVIRUS
HERPESVIRUS
POXVIRUS

VIRUS ARN

PICORNAVIRUS (pico-pequeño ARN-ácido nucleico)

Incluye un número muy grande de virus de vertebrados. Son pequeños, sin envoltura, icosaédricos, que contienen una molécula de ARN, de filamento único y se multiplican en el citoplasma.

Los picornavirus se dividen a su vez en dos géneros. Los enterovirus y los rinovirus. Los enterovirus a su vez, contienen tres poliovirus, 33 virus ECHO y 30 virus coxsackie. Los rinovirus son ácidos labiales y tienen una gran densidad. Todos estos tipos de virus producen infecciones entéricas inaparentes, sólo el Poliovirus puede causar poliomielitis, mientras que los otros enterovirus se asocian con meningitis, exantemas, miocarditis, miositis o infecciones benignas de las vías respiratorias altas. Los rinovirus son menos agresivos, ya que sólo afectan con el conocido catarro común.

TAGAVIRUS (toga-capa, mato)

Se dividen en dos géneros, los alfavirus conocidos como grupo A y los flavivirus conocidos como grupo B. Son virus esféricos con envoltura, que contienen ARN de filamento único, se multiplica en el citoplasma y madura al brotar por las membranas citoplasmáticas. En este grupo de arbovirus se encuentra el de la fiebre amarilla, fiebre hemorrágica y encefalitis.

CORONAVIRUS

Son virus de tamaño mediano hasta cierto punto pleomorfos, con envoltura lipoproteica, en su centro contiene ARN de simetría indeterminada. El grupo incluye varios agentes que causan catarro común en el hombre.

ORTOMIXOVIRUS

Virus con ARN, esférico o filamentosos con una nucleocápside tubular encerrada en una envoltura que adquiere conforme brota de la membrana citoplasmática. La familia contiene un género "influenzavirus" que a su vez comprende dos especies, el virus influenza A y el virus influenza B, este último es especialmente patógeno del hombre.

PARAMIXOVIRUS

Virus esférico, con envoltura pleomorfa o como filamentos que contiene una nucleocápside tubular, algunos de los paramixovirus causan infecciones localizadas del aparato respiratorio del hombre, otros producen enfermedades comunes generalizadas en niños (parotiditis, sarampión).

RABDOVIRUS

Son grandes en forma de bala con RNA, de filamento único, que están asociados con una cápside helicoidal encerrada en su cápsula.

Son grandes en forma de bala con RNA. de filamento único. que están asociados con una cápside helicoidal encerrada en su cápsula.

El virión madura en la membrana citoplasmática. El principal rabdovirus que afecta al hombre es el de la rabia, una enfermedad mortal que es transmitida por la mordedura de un animal infectado.

REOVIRUS

Estos virus se encuentran tanto en el aparato respiratorio como entérico del hombre y en la mayoría de los animales, el virus contiene ARN de doble filamento. Todos los reovirus sin envoltura, icosaédricos, con dos capas concéntricas de capsómeros se multiplican en el citoplasma.

VIRUS ADN

PARVOVIRUS

Partículas pequeñas llamadas virus adeno-asociados (VAA) tienen aproximadamente 20 nm de diámetro y simetría icosaédrica.

PAPOVAVIRUS (papiloma, po-polioma, va-agente vacuolante)

Son virus pequeños sin envoltura, icosaédricos, que se replican en el núcleo de la célula de los vertebrados. El virión su ácido nucleico se presenta como una molécula de doble filamento.

ADENOVIRUS (adeno-glándula)

Los adenovirus humanos están generalmente asociados con infecciones del aparato respiratorio y ocasionalmente del ojo, tienen una latencia prolongada.

HERPESVIRUS (herpes-serpentea)

Son virus icosaédricos que se multiplican en el núcleo de las células infectadas, maduran con brote a través de la membrana celular, adquiriendo una envoltura durante el proceso.

Entre las enfermedades importantes que produce el herpesvirus encontramos el herpes simple, la varicela y el zoster. Todas se caracterizan por lesiones vesiculares en la piel o en membranas mucosas, el citomegalovirus a veces produce una infección genética seria.

Mononucleosis infecciosa es causada probablemente por herpesvirus, una característica de la infección es la prolongada persistencia del virus en el cuerpo casi siempre latente.

POXVIRUS (pock-pústula)

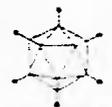
Son los virus más grandes y más complejos de los vertebrados. contienen la molécula más grande de ADN. El virión consiste de ADN en forma de ladrillo conteniendo un centro rodeado por una membrana de origen viral. Los poxvirus se multiplican en el citoplasma y estos virus producen enfermedades en el hombre como la viruela.

NO ENVUELTOS

DNA dt



Iridoviridae



Adenoviridae



Papovaviridae



Hepadnaviridae

RNA dt



Reoviridae

RNA fu



Caliciviridae



Picornaviridae

DNA fu

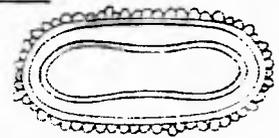


Parvoviridae

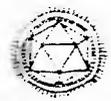
ENVUELTOS

100 nm

DNA dt



Poxviridae



Herpesviridae

RNA fu



Paramyxoviridae



Orthomyxoviridae



Rhabdoviridae



Retroviridae



Arnaviridae



Coronaviridae



Bunyaviridae



Togaviridae

Estructura y tamaño relativo de familias de virus de animales

IV. INFECCIONES VIRALES.

I. Virus herpes simple:

- A) Gingivostomatitis herpética**
- B) Herpes recurrente**

II. Virus herpes zoster:

- A) Varicela (lechima)**
- B) Herpes zoster intrabucal o peribucal**

III. Virus Epstein-Barr:

- A) Leucoplasia pilosa**

IV. Citomegalovirus:

V. Virus papiloma:

- A) Verruga vulgar**
- B) Condiloma acuminado**
- C) Hiperplasia epitelial focal o enfermedad de Heck.**

HERPES VIRUS SIMPLE (VHS)

Se manifiesta en la cavidad bucal como enfermedad primaria y recurrente.

La infección primaria puede ser o no asintomática y es seguida por una latencia de por vida, del VHS en el ganglio trigémino. La gingivostomatitis herpética primaria tiene manifestaciones locales y sistémicas. Los pacientes son usualmente niños pequeños y a veces adolescentes o personas jóvenes. Se presenta con fiebre y malestar que se asemeja al prodromo de la influenza, acompañado por linfadenopatías cervicales. Luego de uno o dos días, pueden ocurrir las lesiones en las encías, paladar duro y en cualquier sitio de la mucosa o borde de los labios.

Las lesiones son vesículas que se rompen y se convierten en vesículas irregulares y dolorosas. El VHS- en individuos sanos, la curación ocurre de diez días a dos semanas y los síntomas desaparecen, no así en los infectados por SIDA (VIH) quienes pueden continuar con los síntomas y tener complicaciones. Puede no haber otros episodios de enfermedad VHS o el paciente tener lesiones vesiculares recurrente de herpes simple en los labios o piel peribucal, las cuales al romperse dan origen a úlceras que

pueden infectarse secundariamente y cubrirse de costras. Esta recurrencia es muy frecuente en enfermos con SIDA. El herpes recurrente puede ser precipitado por el sol, infecciones respiratorias altas, traumas, menstruación, stress e inmunosupresión. Las lesiones VIH intrabucuales recurrentes, son grupos de pequeñas vesículas en el paladar duro o encía que se ulceran rápidamente haciendo confundir el diagnóstico hacia otras lesiones ulcerosas, como las aftas.

II Virus herpes zoster (VHS)

Produce varicela en su primoinfección y zoster en infecciones posteriores. La varicela es una enfermedad predominante infantil, en la actualidad ha aumentado la incidencia en la población adolescente y adulta, el zoster se observa generalmente en ancianos y en inmunodeprimidos, incluyendo los que han recibido trasplante de riñón, pacientes con leucemia que están en tratamiento de quimioterapia y pacientes con infección VIH. Posteriormente a la enfermedad quedan las neuropatías residuales muy dolorosas.

III. Virus Epstein-Barr

Leucoplasia pilosa se observa en homosexuales positivos al VIH. Las lesiones son blancas y pueden ser de diferentes tamaños y apariencias, unilaterales o bilaterales, la superficie irregular y pueden verse como pliegues prominentes o proyecciones, a veces tan marcadas que semejan pelos. Las lesiones pueden ser también pequeñas con corrugaciones finas y en algunas áreas pueden ser suaves y planas. Se encuentran en los márgenes laterales de la lengua y algunas veces se pueden expandir hasta cubrir toda la superficie dorsal y también puede crecer hacia la superficie ventral de la

lengua donde usualmente tiene apariencia plana. También se ha encontrado en piso de boca y paladar. Los pacientes son generalmente asintomáticos.

La leucoplasia pilosa tiene las características de lesión inducida por virus.

El diagnóstico de la leucoplasia pilosa es una indicación de inmunodeficiencia y exposición al virus VIH. Reportes preliminares indican aproximadamente un tercio de los casos de pacientes con leucoplasia pilosa van a desarrollar SIDA. Hasta el presente no hay una manera específica de tratar a la leucoplasia pilosa.

IV. Citomegalovirus (CMV)

En pacientes con infección diseminada por citomegalovirus se presentan manifestaciones bucales en forma de úlceras crónicas bien circunscritas, crateriformes y de bordes no indurados en faringe, encía, paladar, mucosa labial y lengua.

El diagnóstico diferencial: se deben considerar otros tipos de úlceras bucales, es necesario la toma de biopsia y el estudio histopatológico para el diagnóstico definitivo. Es conveniente remitir a estos pacientes con el especialista para establecer el tratamiento adecuado que es a base de antivirales.

V. Virus papiloma humano (VPH)

En pacientes infectados por VIH, el VPH se encuentra asociado a lesiones mucocutáneas como la verruga vulgar, el condiloma acuminado y la hiperplasia epitelial focal. La verruga vulgar y el condiloma acuminado son lesiones exofíticas de superficie papilomatosa en forma de coliflor, bien circunscrita. La hiperplasia epitelial focal se presenta con múltiples pápulas del mismo color de la mucosa bucal, bien circunscritas y que desaparecen al extenderse la mucosa.

V. CAMPO DE ACCION Y APLICACION

El Aciclovir es más efectivo contra herpes virus simple HSV-1 y HSV-2. Por vía intravenosa está indicado para el tratamiento de la encefalitis por (HSV), infecciones neonatales por virus herpes simple (HSV).

El aciclovir oral está indicado en el tratamiento de herpes genital primario y recurrente, el tópico reduce la duración del herpes .

La pomada oftálmica es efectiva en la queratitis por herpes simple. La profilaxis del aciclovir oral es útil para la supresión de las infecciones recurrentes por (HSV) en los receptores de transplantes de órganos y de médula ósea.

El Ganciclovir está indicado para el tratamiento de infecciones potencialmente letales o que amenazan la visión causada por citomegalovirus (CMV). Los pacientes que tienen más probabilidades de experimentar estas son los receptores de transplantes de órganos y médula ósea. Pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida SIDA causada por (HIV). La indicación oficial se limita a la retinitis por (CMV).

La Vidarabina (ara-A) tiene eficacia clínica en los pacientes con encefalitis por HSV-1, en infecciones neonatales y en pacientes inmunocomprometidos con varicela o herpes. Es efectiva como agente viral tópico en infecciones cutaneomucosas y queratoconjuntivitis aguda debido al HSV.

La Ribavirina en aerosol acorta la duración en la eliminación del virus y mejora la saturación de oxígeno en lactantes con neumonía y bronquiolitis producidas por el virus sincitial respiratorio. Por vía intravenosa u oral en el tratamiento de Lassa. Eficaz por vía inhalatoria en el tratamiento de la gripe de menos de 24 horas de evolución.

La Idoxuridina se utiliza en clínica en el tratamiento de queratitis por herpes simple.

La Trifluridina se utiliza al 1% en la queratoconjuntivitis herpética.

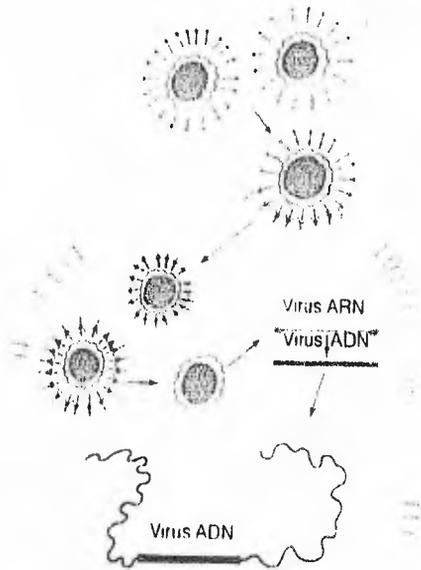
La Zidovudina es eficaz en los pacientes con SIDA.

La Amantadina utilizada en la práctica clínica por su eficacia en la profilaxis y en el tratamiento de las infecciones provocadas por el virus influenza A.

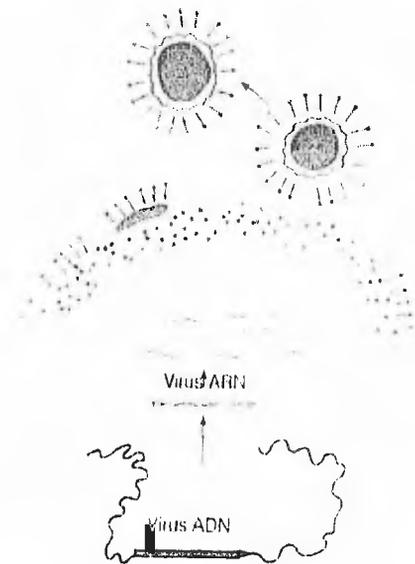
Los Interferones se utilizan en enfermedades infecciosas de origen vírico y en ciertos procesos neoplásicos. Por vía tópica, en inhalación nasal puede prevenir rinitis por rinovirus . El interferon alfa por vía intralesional es eficaz en condiloma acuminado refractario a otros tratamientos, vía sistémica reduce el tamaño de las lesiones en la papilomatosis laringea juvenil, eficaz en el tratamiento de hepatitis B y C a dosis elevadas del 10-50% de pacientes induce respuesta del sarcoma de Kaposi asociado al SIDA.

El Foscarnet utilizado en el tratamiento de retinitis por citomegalovirus en pacientes con SIDA, infecciones mucosas graves por virus herpes simple tipo 2, hepatitis B.

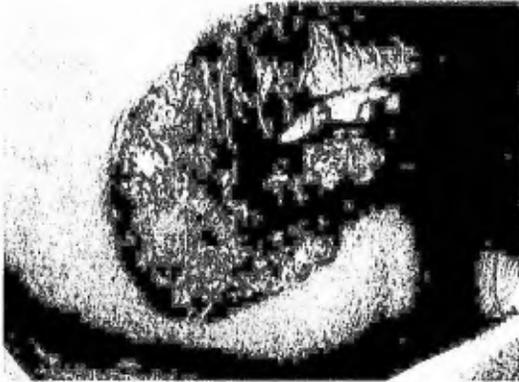
La Azidotimidina está indicada en el tratamiento de infecciones por Herpes simple (HIV)



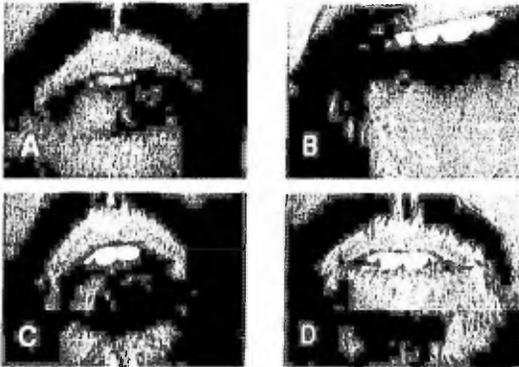
Integración del genoma vírico en el ADN de la célula huésped. La partícula vírica interactúa con la membrana del linfocito T. El virión penetra en el citoplasma. En el citoplasma, la transcriptasa inversa produce una cadena única de ADN correspondiente al ARN vírico. El ADN vírico se integra en el ADN del huésped.



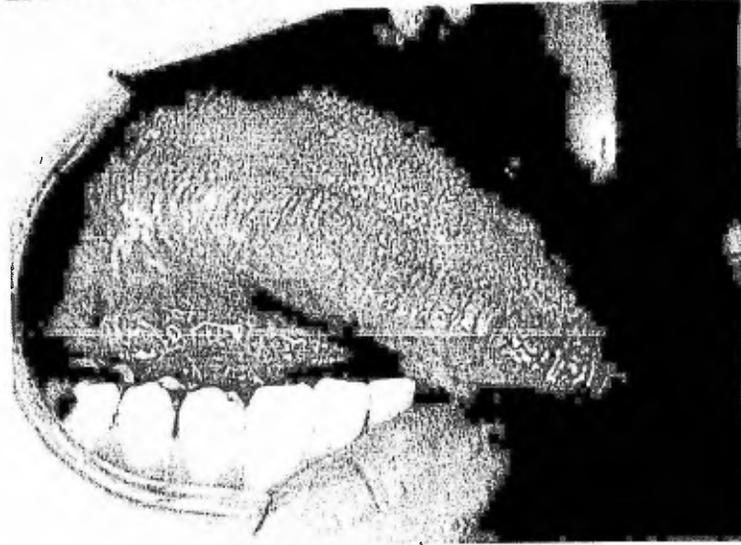
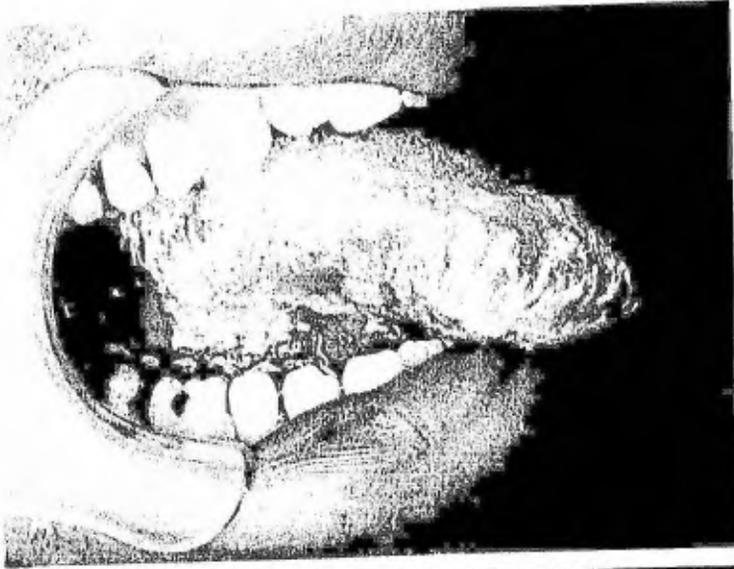
El ADN vírico puede transcribirse en forma de ARN, que se transforma en proteínas para formar un nuevo virión que incorpora material lipídico de la membrana externa de la célula.



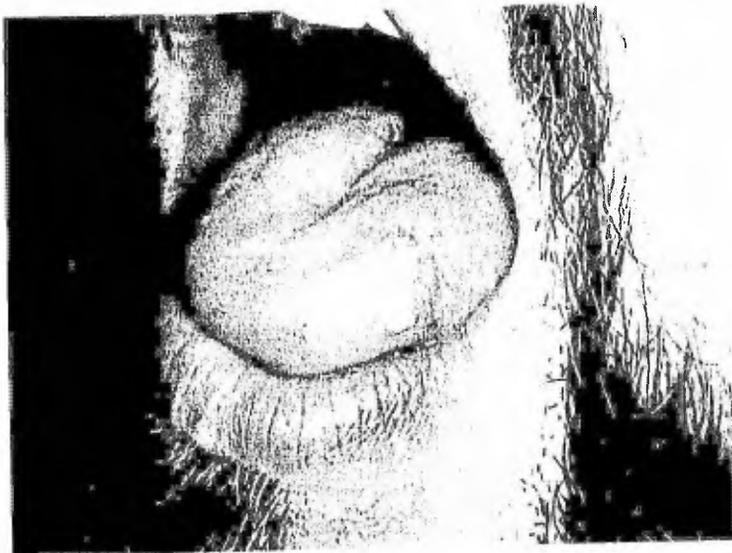
Este paciente tenía un herpes labial, que no fue autolimitante, y la infección se propagó a la piel adyacente. Las infecciones por VHS, que son progresivas y persisten durante más de 1 mes, entran en la definición de SIDA dada por los Centers for Disease Control, en las personas VIH-positivas.



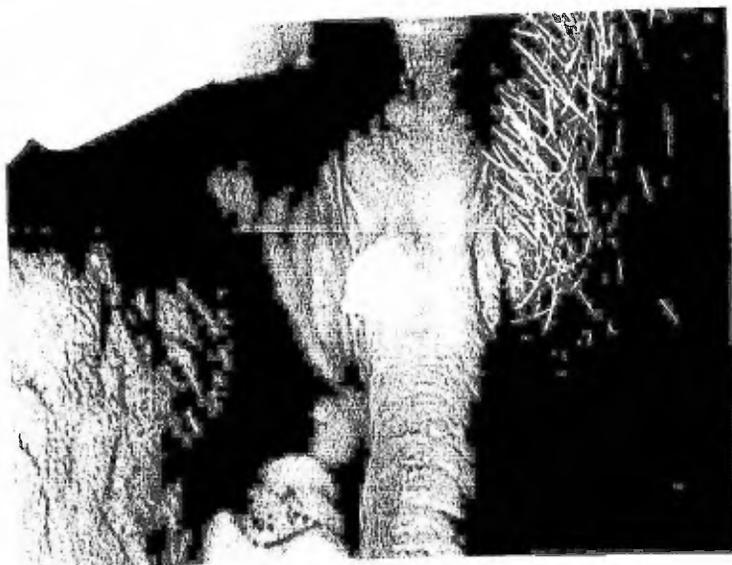
Este varón homosexual VIH-positivo empezó desarrollando herpes catarrales, que eran mucho más graves y persistían durante períodos de tiempo más largos que las que había experimentado previamente. A) Esta lesión herpética del labio había persistido durante 3 semanas. B) Desarrolló también una lesión en la región dorsal derecha de la lengua, que es típica de las lesiones herpéticas intraorales recidivantes, en los pacientes inmunocomprometidos. Se encuentran frecuentemente en los pacientes con trasplante renal. C) A las 4 semanas, la lesión del labio continuaba extendiéndose y requirió un tratamiento con aciclovir (1.200 mg/día). D) A los 10 días de tratamiento, la lesión estaba completamente bajo control.



La mayoría de las leucoplasias vellosas remiten clínicamente con grandes dosis de aciclovir. A) Aspecto antes del tratamiento B) Aspecto después de 2 semanas de aciclovir, a dosis de 2 g diarios. Cuando se interrumpió el aciclovir, la lesión retornó lentamente al mismo sitio y con la misma extensión.



Verruga venerea de la lengua, que era ligeramente molesta para el paciente. Este hombre VIH-positivo presentaba también condilomas anales.



Gran verruga venerea simétrica en la comisura izquierda de un varón homosexual VIH-positivo.

VI. CLASIFICACION DE LOS FARMACOS ANTIVIRALES

Derivados de las bases púricas:

Aciclovir

Ganciclovir

Vidarabina (ara-A)

Ribavirina

Derivados de las bases pirimidínicas:

Idoxuridina

Trifluridina

Zidovudina

Azidotimidina

Otros fármacos antivirales.

Amantadina

Foscarnet

Interferones alfa-beta y gamma

A.DERIVADOS DE LAS BASES PURICAS

ACICLOVIR

HISTORIA. Fue identificado en la actividad antitumoral y antiviral de los derivados acíclicos de la adenina (Elion, 1986).

QUIMICA. El aciclovir (acicloguanosina, 9-(2-hidroxi-etoximetil) guanina) es un análogo acíclico de nucleósido natural 2'-desoxiguanosina.

ACTIVIDAD ANTIVIRAL. In vitro, la actividad del aciclovir es cien veces superior a la vidarabina con actividad similar al virus de la varicela zoster, diez veces más activo que la idoxuridina contra el herpes simple tipo 1.

El aciclovir- trifosfato inhibe los ADN- polimerasas de los herpes virus, actividad máxima en herpes simple (VHS) tipo 1 y 2, virus varicela-zoster, menor en Epstein-Barr y escasa a citomegalovirus. Los efectos in vitro se correlacionan con su eficacia clínica, por su alto nivel de especificidad ya que la concentración inhibitoria (CI_{50}) para la replicación del (VHS) tipo I es de 0.1 μ M. VHS tipo 2 es de 1,4-1.6 μ M, para el fibroblasto humano es mayor de 3.000 μ M, varicela-zoster 3,5 μ M, menos activo en

citomegalovirus es mayor 20 ug/ml, en virus de Epstein Barr concentraciones no superiores a 1,6 ug/ml. La acción inhibitoria del aciclovir se manifiesta en los virus en fase de replicación, careciendo de efecto los virus latentes.

MECANISMO DE ACCION. El aciclovir es captado de forma selectiva por las células infectadas por herpesvirus. La especificidad vírica sufre un proceso de activación convirtiéndose en nucleósido monofosfato de aciclovir (aciclo-GMP), mediante la actividad de una timidín-cinasa propia del virus. En células no infectadas, esta primera fosforilación es muy lenta.

La timidín-cinasa del virus herpes tiene afinidad superior de 200 veces por el aciclovir y las fosforila 3 millones más rápida que la timidín-cinasa de la célula. El aciclovir GMP es fosforilado en aciclo-GDP por una guanilil-cinasa y en aciclo-GTP por fosfotransferasas de la célula, alojándose períodos de tiempo prolongados. El aciclo-GTP es un inhibidor potente de la ADN-polimerasa vírica es más sensible a la inhibición que la célula.

La resistencia del aciclovir se produce por mutaciones en el genoma vírico, que reduce la actividad cinasa del virus o por mutaciones del gen de la ADN-polimerasas.

CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS.

El aciclovir es un análogo sintético del nucleósido purina, con actividad antiviral sobre los herpes virus, herpes simple tipo I, 2, varicela zoster, virus Epstein-Barr y citomegalovirus.

El aciclovir inhibe la replicación mediante la inhibición de la síntesis de DNA; para que esto suceda el aciclovir debe ser fosforilado por la timidina quinasa viral, que da como resultado aciclovir monofosfato en las células infectadas, las enzimas celulares normales catalizan la síntesis secuencial de aciclo-difosfato y aciclo-trifosfato, entonces el aciclotrifosfato inhibe la DNA polimerasa viral por competencia con la desoxiguanosina trifosfato y en menor grado con las polimerasas celulares.

La biodisponibilidad del aciclovir es de sólo un 15 a 30 % cuando se administra por vía oral, una dosis de 800 mg. produce concentraciones plasmáticas máximas de 1.7 microgramos por ml después de una hora y media de su administración .

El volumen de distribución del aciclovir se corresponde con el del agua corporal total y en general es bien distribuido, sin embargo, las concentraciones del líquido cefalorraquídeo y el humor acuoso son, sólo

de un tercio a un medio de las plasmáticas. La vida media de eliminación es alrededor de 2.5 horas en pacientes con función renal normal (4 hrs en recién nacido y 20 hrs en pacientes anúricos). El aciclovir se elimina como tal, principalmente mediante filtración glomerular y secreción tubular y sólo el 15 % o menos de una dosis administrada se recupera en orina como metabolito inactivo.

Las concentraciones plasmáticas en estado estable después de la administración oral adulto son de 0.5 ug/ml (con una dosis de 200 mg) y de 1-3 ug/ml (dosis de 600 mg). La vida media plasmática del aciclovir por vía oral en adultos es de 3 a 4 horas. La administración intravenosa en adultos (5 mg/kg), concentraciones plasmáticas máximas de 10 ug/ml estos declinan hasta un 0.7 ug/ml en 8 horas. La absorción por vía tópica es mínima y la penetración transcutánea depende de la formulación utilizada.

Se fija a proteínas plasmáticas en un 15% y la vía de distribución es de 48.l. Tiene buena difusión el fármaco a los tejidos, alcanzando concentraciones en el LCR del 50% de las plasmáticas. Disminuye en humor acuoso (30-50%) en saliva sólo se detecta un 13% del nivel sérico.

El aciclovir no se metaboliza, se conocen dos metabolitos inactivos 9-carboximetoximetilguanina y 8-hidroxi-9-(2-hidroxi-etoximetil) guanina, que representa el 10-14% de la eliminación.

Más del 80% de una dosis del fármaco es eliminado por excreción renal por filtración glomerular, en menor medida por secreción tubular. Por heces se elimina el 2% del fármaco. En pacientes con función renal normal de 2-3 horas, en neonatos 3 a 8 horas y 20 horas en pacientes anúricos.

Se debe de ajustar la dosis en enfermos con insuficiencia renal. Durante la hemodiálisis se elimina alrededor del 60%.

EFFECTOS ADVERSOS. El aciclovir tiene escasa toxicidad por vía oral, en pacientes el 5% presentan náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, vértigo, cefalea, aturdimiento y artralgias. La administración tópica oftálmica puede producir queratopatía punctata, quemaduras y escozor local.

Por vía parenteral provoca tromboflebitis, inflamación y edema local.

Por vía intravenosa tiene repercusión sobre función renal, en su mayoría suele ser bien tolerado, en raras ocasiones presenta náusea, vómito, diaforesis, cefalea e hipotensión, relacionados con niveles superiores

plasmáticos a 25 ug/ml a esta dosis es soluble. Por vía intravenosa a dosis altas a producido nefropatía obstructiva.

Los efectos tóxicos del aciclovir son fundamentalmente renales. El fármaco puede precipitar en los túbulos renales con dosis excesivas o cuando se administra por infusión rápida o a pacientes que están deshidratados. Pocos casos de encefalopatía 1% con signos y síntomas como somnolencia, temblores, alucinaciones, convulsiones y coma, en pacientes con depuración renal deficiente, la extravasación del fármaco hacia los tejidos blandos puede producir severas lesiones cutáneas.

Son infrecuentes las alteraciones neurológicas (1%) temblor, confusión, alucinaciones, agitación, convulsiones, coma, aunque los enfermos inmunodeprimidos tienen mayor predisposición a presentar este tipo de toxicidad (4%). Se administra el aciclovir en el embarazo solo cuando los beneficios superen a los riesgos.

INDICACIONES TERAPEUTICAS. El aciclovir es más activo contra el virus herpes simple HSV-1 y HSV-2, herpes cutáneo mucoso crónico y recurrente en el huésped con deterioro inmunológico.

La replicación in vitro de HSV-1 disminuye un 90% con concentraciones de fármaco menos de 1 ug/ml y un 50% menos de 0.2 ug/ml, el HSV-2 es menos sensible que el HSV-1 siendo eficaz al acortar la duración de los síntomas, cuando es utilizado en forma precoz. El aciclovir es eficaz en infecciones de varicela-zoster, poco eficaz en citomegalovirus, su empleo por virus Epstein-Barr es experimental.

EL TRATAMIENTO De infecciones primarias por HSV con aciclovir no previene la enfermedad recurrente, lo que indica una infección latente en las células nerviosas. La pomada oftálmica de aciclovir es efectiva en el tratamiento de la queratitis por herpes simple. Se utiliza por vía tópica (crema al 5%) en herpes simple labial, en casos graves se administra por vía oral dosis de 200 y 800 mg cada 4 horas, por 5 a 10 días las dosis nocturnas no se administran. Por vía intravenosa para encefalitis, infecciones neonatal HSV. Dosis intravenosa de 5 y 10 mg/ml cada 8 horas.

El aciclovir se emplea en la profilaxis de pacientes con trasplantes de médula ósea o hepáticos, la dosis indicada es de 200 mg cada 12 horas.

El aciclovir no es efectivo en infecciones por citomegalovirus (CMV), no hay seguridad de administrarlo durante el embarazo.

GANCICLOVIR

HISTORIA. Análogo acíclico sintético del nucleósido 2'-desoxiguanosina de la guanina en la búsqueda de un fármaco antiviral con actividad contra el citomegalovirus (CMV).

QUIMICA. 9-(1,3-dihidroxi-2-propoximetil) guanina; el fármaco algunas veces se denomina DHPG.

ACTIVIDAD ANTIVIRICA Y MECANISMO DE ACCION.

Activa *in vitro* contra citomegalovirus humano, al grupo del VHS, susceptible *in vitro* al tipo 1 ya que la IC_{50} es 0.2-2 μ M/l y para tipo 2 de 0,3-10/1 μ M/l Las cepas del virus herpes simple tipo 1 y 2 son algo resistentes al ganciclovir debido a la deficiencia de timidina quinasa son inhibidas por 0.05 a 0.6 μ g/ml: Epstein Barr 1 a 5 μ g/ml.

El ganciclovir inhibe la síntesis de DNA viral, compete selectivamente con los desoxinucleósidos por las timidín-cinasas víricas o celulares, convirtiéndose en un derivado monofosfato sufriendo 2

fosforilaciones mediante la guanilil-cinasa y cinasas celulares para convertirse en ganciclovir trifosfato, para competir con los desoxinucleótidos trifosfatos (d-GTP) en la formación del ADN vírico a través ADN-polimerasas del virus inhibiendo la síntesis ADN. La resistencia se produce por mutaciones en la timidín-cinasa vírica o en los genes ADN-polimerasa.

CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS

La biodisponibilidad por vía oral es muy baja al 6%, se administra por vía intravenosa concentraciones iguales al 90%. El fármaco se distribuye bien en el SNC, tejidos, y en otras partes. El volumen de distribución es de 38l en pacientes con función renal normal, la mayor parte se elimina sin cambios por la orina y su vida media se prolonga cerca de 30 horas, en la insuficiencia renal grave. La administración intraocular tiene altas concentraciones en el vítreo con mínima absorción sistémica, alcanza concentraciones semejantes a las plasmáticas en pulmón, hígado y testículos. En LCR oscila entre un 31-67% de la concentración

plasmática, elevándose en humor vítreo. Se desconoce si el ganciclovir se excreta por leche materna.

REACCIONES ADVERSAS.

El más común en el hombre es la supresión de la médula ósea, neutropenia 40% a dosis acumulativas de 200 mg/kg. Trombocitopenia (menos de 50.000 plaquetas/mm³ en un 20%), anemia 3% y eosinofilia 2%. Los efectos hematológicos desaparecen al interrumpir el tratamiento o reducir la dosis, recuperándose la médula en 3-7 días. Alteraciones neurológicas 5-9% en forma de confusión, pensamientos y sueños delirantes, agitación, psicosis, amnesia, ansiedad, demencia, parestesia, cefalea, somnolencia, alucinaciones, mareo, nerviosismo, sudoración, temblor, insomnio, depresión y coma. Fiebre 6%, erupción cutánea 7%, náusea 6%, alteraciones de las enzimas hepáticas 2%. En la administración intravenosa edema facial, astenia, malestar general, arritmias cardíacas, cambios de presión arterial, vómito, diarrea, disfonía, hipoglucemia y alopecia. La administración intramuscular produce irritación tisular al pH básico de la solución. La administración intraocular ocasiona sensación de cuerpo

extraño, hemorragia conjuntival, induración de la esclera, endoftalmitis bacteriana y desprendimiento de retina. El ganciclovir por vía intravenosa puede producir temporal o permanente espermatogénesis. No utilizado en embarazadas por alto riesgo de producir toxicidad embriofetal.

APLICACIONES TERAPEUTICAS.

Infecciones por citomegalovirus son generalmente asintomáticas, autolimitadas y leves. El paciente con sistema inmunológico normal, pacientes inmunodeprimidos se asocia una morbimortalidad elevada, enfermos de SIDA y rinitis por citomegalovirus, el uso de dosis intravenosa 10 mg/kg por día produce mejoría un 85% de los casos. Fármaco eficaz por sus efectos adversos se indica sólo en pacientes inmunodeprimidos o con afectación grave retinitis, enfermedad gastrointestinal, neumonitis y enfermedad sistémica. En la retinitis via intraocular (200-400 ug una vez por semana).

RIBAVIRINA

HISTORIA. Conocida como rimazol es un nucleósido sintético en el que la base nitrogenada es la tiazolcarboximida.

QUIMICA. 1-B-D-ribofuranosil-11-1,2-triazol-3-carboxamida.

ACTIVIDAD ANTIVIRICA Y MECANISMO DE ACCION In vitro su espectro es muy amplio, ya que inhibe el crecimiento de virus de RNA y DNA: mixovirus, paramixovirus, arenavirus, bunyavirus, virus del herpes, adenovirus y poxvirus. Eficaz al virus respiratorio sincitial (VRS), virus de la gripe tipo A y B, virus parainfluenza y algunos retrovirus. La ribavirina inhibe la replicación de virus influenza A y B, sincitial respiratorio en concentraciones que oscilan entre 3 y 10 ug/ml. No es activa en virus RNA monocatenario actuando como RNA mensajero como los picornavirus. El mecanismo de acción exacto no se conoce.

La ribavirina sufre un proceso de fosforilación en célula infectada utilizando enzimas celulares la adenosín-cinasa celular fosforila intracelularmente la ribavirina, formándose 5'-monofosfato inhibe competitivamente la inosín-5'-fosfato-deshidrogenasa, interfiriendo en la síntesis de guanósín-monofosfato, ribavirín-monofosfato reduce el depósito intracelular de nucleósidos del guanosina.

Intracelularmente la ribavirina se encuentra en cantidad importante como ribavirín-5'-trifosfato, inhibe la enzima ARNm-guanililtransferasa,

responsable de la adición de 7-metilguanosina al extremo 5' del ARNm vírico, la ribavirin-trifosfato inhibe ARN polimerasa del virus influenza. In vitro la ribavirina inhibe la actividad de la transcriptasa inversa del virus de la inmunodeficiencia humana a altas concentraciones (50 ug/ml) no se conoce la dosis eficaz in vivo. No se ha descrito la aparición de resistencias a la ribavirina.

CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS. La biodisponibilidad de la ribavirina es del 45% con concentraciones plasmáticas máximas después de 1 a 2 horas y promedian 1,3 y 2,5 ug/ml en dosis orales únicas de 600 y 1200 mg la administración oral es buena. La ribavirina es captada en forma activa por los eritrocitos cuando es administrada por vía oral o vía intravenosa, la vida media de estas células es de 40 días. Sufre un proceso de metabolización hepática y es excretado por los riñones, el tiempo medio inicial de eliminación de la ribavirina plasmática es de 2 horas. En la fase prolongada de eliminación con un tiempo medio de 36 horas. La vía inhalatoria es mínima se detecta en el plasma 3 días o más después de la administración en aerosol se concentra en secreciones bronquiales de 3 a 6

ug/ml. son 1000 veces más bajas que en secreciones respiratorias. No atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE).

EFFECTOS ADVERSOS. La administración oral produce anemia macrocítica a causa de la hemólisis extravascular y supresión de la médula ósea, el tratamiento oral prolongado produce alteraciones neurológicas (SNC) y gastrointestinales al suspender el tratamiento es común la aparición de reticulosis. Por vía intravenosa reducción de la hemoglobina y hematocrito, aumentan las concentraciones plasmáticas de bilirrubina sérica, hierro, ácido úrico. La administración en aerosol es bien tolerada ocasiona irritación conjuntiva, erupciones cutáneas, disnea transitoria y deterioro reversible de la función pulmonar.

APLICACIONES TERAPEUTICAS. Por vía inhalatoria es eficaz en el tratamiento de la gripe de menos de 24 horas de evolución producida por virus influenza A y B, acorta la duración de la eliminación del virus, mejora la saturación de oxígeno en lactantes con neumonía y bronquiolitis producidas por el virus sincitial respiratorio, aprobado su uso. Mejoría en niños con cardiopatía congénita o displasia broncopulmonar, en niños normales.

La dosis recomendada es 20 mg/ml de aerosol (18 a 24 horas) durante 3- 5 días. La ribavirina intravenosa u oral se ha utilizado con éxito en el tratamiento precoz de la fiebre de Lassa. Se administra una dosis de ataque de 2 grs. seguida de 1 gm. cada 6 horas durante 4 días, reduciendo la dosis a 0.5 gms cada 8 horas durante 6 días o más. Por su acción en el crecimiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) in vitro se realizan ensayos clínicos en pacientes con SIDA o sin él. a dosis de 800 mg/día por vía oral durante 24 semanas. No se ha definido su eficacia.

VIDARABINA

HISTORIA. Fue uno de los primeros análogos nucleósidos para el tratamiento antiviral de las infecciones humanas por herpes virus por ser menos tóxico que el IUDR y el arabinósido de citosina.

QUIMICA. La vidarabina (adenil-arabinósido, ara-A, 9-B-D-arabinofuranosiladenina) derivado análogo de adenosina la ribosa es sustituida por su 2'-epímero. la arabinosa.

ACTIVIDAD ANTIVIRICA Y MECANISMO DE ACCION. La vidarabina in vitro se limita a virus ADN como el VHS tipo 1 y 2 siendo activa a las cepas VHS resistente a la idoxuridina y al aciclovir, virus varicela zoster resistentes o no al aciclovir, virus Epstein Barr, virus vaccinia y viruela. Su actividad a citomegalovirus es variable, nula en virus ARN y ADN de tipo adenovirus y papovavirus. Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud. La vidarabina sufre varios procesos de fosforilación por las vías ara-AMP y ara-ADP por acción conjunta de enzimas celulares desoxicitidín-cinasa y de la adenocin cinasa para transformarse en ara-ATP.

El vidarabín trifosfato bloquea la síntesis de ADN vírico por inhibición de ADN-polimerasa vírica con d-ATP la vidarabina inhibe la S-adenosil-L-homocisteína por un proceso de fed-back éste inhibe a metiltransferasas-S-adenosil-dependientes implicadas en el transporte de monocarbonos. Esto ocasiona algunos efectos tóxicos.

CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS. Absorción escasa. La vidarabina se distribuye en todos los tejidos se obtienen concentraciones máximas de 3 a 6 ug/ml de arabinósido de hipoxantina por la rápida

diseñación adenosin desaminasa. Su vida media plasmática es de 3 a 5 horas.

La concentración en el líquido cefalorraquídeo es proporcional a la concentración plasmática, con una relación 1:3. En adultos la eliminación del metabolito ara-Hx (arabinosil-hipoxantina) es de 3 a 5 horas prolongándose en insuficiencia renal, la eliminación es a través del riñón: 1-3% como vidarabina C y un 40-50% de la dosis administrada como ara-Hx en las 24 horas. Se debe ajustar la posología en pacientes con insuficiencia renal.

REACCIONES ADVERSAS. La administración tópica pomada oftálmica al 3% ocasiona irritación local, dolor, queratitis, punctata superficial, fotofobia, secreción lagrimal y obstrucción del conducto lagrimal. Por vía intravenosa molestias gastrointestinales en forma de náusea, vómito, diarrea, anorexia y pérdida de peso; en general son efectos dosis-dependientes. En dosis superiores 25-30 mg/kg por día producen mielotoxicidad, afectando cualquiera de las tres series hematopoyéticas. En ocasiones malestar general, prurito, erupción cutánea 5%, neurotoxicidad 2%, dosis dependiente en forma de debilidad, temblor, alucinaciones, ataxia, confusión, desorientación, depresión, agitación, convulsiones, psicosis y coma. A dosis superiores a 20mg/kg por día. También hipotasemia, un síndrome de diabetes insípida cuya etiopatología desconocida e incrementos

transitorios de la bilirrubina y las transaminasas. En el lugar de la infusión intravenosa aparece dolor y tromboflebitis, su administración debe ser lenta para evitar riesgo de edema cerebral o nefrotoxicidad que se provoca por infusiones rápidas. No se administra en mujeres embarazadas.

APLICACIONES TERAPEUTICAS. Por vía intravenosa eficaz en el tratamiento de la encefalitis por herpes simple VHS, pero el aciclovir es superior y en infecciones mucocutáneas herpéticas severas, a dosis de 15 mg/kg por día durante diez días. Infecciones severas VHS en neonatos, dosis 15 mg/kg por día en infusión de 12 horas por diez días. En infecciones de herpes zoster en pacientes inmunocomprometidos, la vidarabina es efectiva en la reducción de la formación de nuevas vesículas; acelerando la eliminación del virus, reduce el dolor, disminuye el riesgo de diseminación y la duración de la neuralgia posherpética. La vidarabina aplicada en forma tópica es mejor tolerada que la idoxuridina y es tan efectiva como ella para la queratoconjuntivitis por VHS

DERIVADOS DE BASES PIRIMIDINICAS

IDOXURIDINA

HISTORIA. La Idoxuridina o IDU (Idulea) es un compuesto de origen sintético.

QUIMICA La Idoxuridina es la 5-yodo-2'desoxiuridina.

ACTIVIDAD ANTIVIRICA Y MECANISMO DE ACCION.

La actividad de la idoxuridina está limitada en gran parte por los virus DNA .La resistencia del virus al fármaco se desarrolla con facilidad in vitro.

CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS. La idoxuridina se absorbe por todas las vías, incluyendo la conjuntiva cuando se aplica en instilación tópica, penetra muy poco en el interior del ojo . Se metaboliza rápidamente en el organismo y los metabolitos se excretan alrededor del 75% en la orina.

REACCIONES ADVERSAS. La idoxuridina no se emplea para uso sistémico. En cirugía ocular la aplicación es capaz de retardar la cicatrización de la córnea, o en queratitis profundas que no son influidas favorablemente por la droga. Los fenómenos alérgicos son raros consisten en edema o inflamación de la conjuntiva y los párpados o de la mucosa bucal- con prurito, ardor y a veces fotofobia. Desaparecen al cesar la aplicación de la droga. El uso indiscriminado y prolongado puede ocasionar lesiones corneales graves.

APLICACIONES TERAPEUTICAS. La Idoxuridina se emplea tópicamente en la queratitis herpética por VHS tipo 1 en solución al 0,1% o en pomada al 0,5%.

TRIFLURIDINA

HISTORIA. Es una desoxinucleósido pirimidina fluorada que inhibe la síntesis del DNA viral.

QUIMICA. La trifluridina 5-trifluometil-2'-desoxiuridina, trifluorotimidina.

ACTIVIDAD ANTIVIRICA Y MECANISMO DE ACCION.

El trifosfato de trifluridina, sintetizado in vivo por fosforilación se incorpora en el virus y en menor grado, en el DNA celular compitiendo con el trifosfato de timidina. Es activo contra los virus del herpes simple tipo 1 y 2, citomegalovirus, vacunas y algunas cepas de adenovirus.

CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS. La trifluridina se absorbe a través de la córnea, cuando existe un componente inflamatorio importante. La dosis utilizada por vía tópica consigue concentraciones elevadas in situ con escasa toxicidad sistémica. Debido a que la semivida de eliminación es muy corta, es necesaria administrarla cada 2 horas.

REACCIONES ADVERSAS. La aplicación tópica oftálmica de trifluridina puede provocar dolor, picor 5%, edema palpebral 3%, fotofobia, queratopatía epitelial y oclusión del conducto lagrimal con menos frecuencia, reacciones de hipersensibilidad.

APLICACIONES TERAPEUTICAS. La trifluridina se utiliza en solución al 1% en la queratoconjuntivitis herpética.

ZIDOVUDINA (AZIDOTIMIDINA; AZT)

HISTORIA. Fue sintetizada en una investigación para fármacos neoplásicos (1964), por Ostertag y Col (1974) quien demostró que inhibía la replicación del virus de la leucemia de Friend. Mitsuya y Col (1985) describieron la capacidad de la zidovudina para inhibir la infectividad in vitro y los efectos citopáticos del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1), agente causal del SIDA.

QUIMICA. Zidovudina 3'-azido-3'-desoxitimidina, AZT.

ACTIVIDAD ANTIVIRICA Y MECANISMO DE ACCION.

Su selectividad antiviral se debe a su mayor afinidad por la transcriptasa inversa que son las DNA polimerasas humanas, como una parte importante de su mecanismo de acción la zidovudina produce la terminación de las cadenas durante la síntesis de DNA. Se han desarrollado cepas resistentes del HIV-1 y SIDA tratados con zidovudina durante 6 meses o más.

CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS. La zidovudina por vía oral se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal del 50 al 70% con un tiempo máximo de 30 minutos. El volumen de distribución es de 1,6 más menos 0,6 l/kg. Atraviesa la barrera hematoencefálica BHE y alcanza concentraciones en el LCR del 50% de los niveles plasmáticos a las 2-4 horas de las dosis. Se metaboliza en el hígado y es eliminado por la orina en 1 hora.

REACCIONES ADVERSAS. Alteraciones hematológicas: anemia 24%, leucopenia, neutropenia (mayor 500 ml) 16% y trombocitopenia. También

puede provocar cefalea, náusea, insomnio, mialgias, agitación, hepatotoxicidad, cambios de pigmentación en las uñas de las manos y exantemas, cuando se administra a dosis elevadas.

APLICACIONES TERAPEUTICAS. La indicación clínica importante y prácticamente única, es el tratamiento de pacientes con SIDA. Las dosis habituales son de 100 mg cada 4 horas o de 200 mg cada 8 horas.

AZIDOTIMIDINA

HISTORIA. La azidotimidina (zidovudina) fue sintetizada como un compuesto con actividad antitumoral. Actividad in vitro contra el HIV en la búsqueda de agentes para el tratamiento del SIDA.

QUIMICA. La azidotimidina es 3'-azido-3'-desoxitimidina.

ACTIVIDAD ANTIVIRICA Y MECANISMO DE ACCION.

La conversión de la azidotimidina a su forma trifosfato por la acción de enzimas celulares produce un compuesto que es muy activo como inhibidor competitivo de la transcriptasa reversa del HIV y otros retrovirus. Este efecto se manifiesta con bajas concentraciones intracelulares del fármaco (mayor 1 ug/ml) mientras que la α -DNA polimerasa celular es menos sensible al agente, la toxicidad es mínima para las células huéspedes.

CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS. Se absorbe por vía oral el 70%. Las concentraciones en el plasma y líquidos corporales están por encima de 0,1 a 0,5 ug/ml necesarios para inhibir al HIV in vitro. El fármaco es detectado en el líquido cefalorraquídeo después de su administración oral e intravenosa.

REACCIONES ADVERSAS. Los pacientes tratados con azidotimidina durante 4 a 6 semanas desarrollan anemia severa, granulocitopenia. Debe efectuarse un hemograma completo de 1 a 2 semanas a los que reciben el fármaco.

APLICACIONES TERAPEUTICAS. Está indicado para el tratamiento de las infecciones de HIV en los pacientes que tienen infección sintomática por HIV con antecedentes de neumonía por *Pneumocystis karini*

OTROS FARMACOS ANTIVIRICOS

AMANTADINA

HISTORIA. El clorhidrato de amantadina fue sintetizado en la década de 1960 en un programa destinado a identificar agentes antivirales efectivos contra virus respiratorios y otros virus.

QUIMICA. 1-adamantina.

ACTIVIDAD ANTIVIRICA Y MECANISMO DE ACCION.

Acciones "in vitro" e "in vivo", posee una potente acción antiviral sobre los ortomixovirus "in vitro", en virus de la influenza o gripe es una enfermedad transmisible que afecta el sistema respiratorio, administrada por vía oral tiene acción profiláctica en virus influenza o gripe, tipo A, A1, A2 como el tipo C.

Mecanismo de acción de la amantadina no inactiva al virus antes, de ponerse en contacto con la célula, ni impide su absorción a la superficie celular, sino

que impide la penetración del virus, con lo que se inhibe la autoduplicación de aquél y la destrucción celular.

CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS. La absorción por vía oral es buena, con un tiempo máximo de 3-4 horas, no sufre proceso de metabolización y se elimina por orina el 90% de la dosis (50% en las primeras 2 horas), por filtración glomerular y secreción tubular activa. La semivida de eliminación es de 12 y 17 horas, se prolonga en caso de insuficiencia renal

REACCIONES ADVERSAS. Las más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales (anorexia, náusea, vómito) y neurológicas (nerviosismo, confusión, temblores, insomnio, pérdida de conciencia, depresión, alucinaciones). También livedo reticularis, edema periférico, hipotensión ortostática, insuficiencia cardíaca congestiva y pérdida de la visión, efectos anticolinérgicos, como retención urinaria. Todos los trastornos ceden al disminuir o suprimir la dosis.

APLICACIONES TERAPEUTICAS. La amantadina está indicada para la profilaxis y el tratamiento de virus influenza A.

FOSCARNET

HISTORIA. Es un análogo fosfonato inorgánico simple. No se dispone para uso general en los EE.UU.

QUIMICA. Foscarnet (PFA; fosfonoformato):

ACTIVIDAD ANTIVIRICA Y MECANISMO DE ACCION.

El foscarnet inhibe la DNA polimerasa viral y la transcriptasa inversa. El agente interactúa con los lugares de unión pirofosfato sobre DNA polimerasa y la transcriptasa inversa. Es activo contra herpes virus, citomegalovirus y HIV, en concentraciones de 3 ug/ml. No se ha detectado resistencia.

CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS Por vía intravenosa las concentraciones séricas alcanzan en pacientes con SIDA al administrar infusión continua a dosis de 0,09 mg/kg por minuto durante 6 a 21 días son de 228-261 umol/l. El volumen de distribución en pacientes con SIDA es de 5,1 l/kg en los tejidos, atraviesa mal la barrera hematoencefálica BHE.

El 30% de la dosis se deposita en hueso y cartilago, reemplazando al fosfato en la matriz ósea. Es un fármaco que no se metaboliza y su principal vía de eliminación es renal.

REACCIONES ADVERSAS. No es mielotóxico. Reduce la función renal y el riesgo de la insuficiencia renal aumenta con la gravedad y la duración de la infección por HIV. También ocasiona malestar, náusea, vómito, fatiga y cefalea. La anemia es común pero no se produce granulocitopenia. Se han observado temblor, convulsiones, irritabilidad e hipocalcemia.

APLICACIONES TERAPEUTICAS. El foscarnet se ha utilizado para tratar retinitis por citomegalovirus en pacientes con SIDA. Es eficaz en el tratamiento de la hepatitis B fulminante y en infecciones graves mucocutáneas por VHS tipo 2 en pacientes con SIDA resistentes al aciclovir.

INTERFERONES

HISTORIA. Los interferones son glucoproteínas que tienen varias acciones biológicas; son citoquinas potentes que poseen efectos antivirales, inmunomodulares y antiproliferativos complejos.

QUIMICA. Existen tres tipos diferentes de interferones alfa, beta y gamma. Los interferones alfa y beta son producidos por la mayoría de las células en respuesta a la infección viral, el interferón gamma está circunscrito a los linfocitos T.

ACTIVIDAD ANTIVIRICA Y MECANISMO DE ACCION. Los interferones son potentes agentes antiviricos in vitro ya que se altera la replicación del virus a concentraciones de 10^{13} a 10^{14} M. Eficaz en infecciones producidas por virus hepatitis B, herpes, varicela-zoster, citomegalovirus y rinovirus. El interferon induce la producción de citocinas que participan en la respuesta antivirica y un aumento de la expresión de moléculas HLA de tipo 1 y 2, facilitando la respuesta inmune contra las células infectadas por el virus.

CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS. No son eficaces por vía oral. La vía más utilizada es la intramuscular de 3×10^6 y 8×10^7 unidades de IFN alfa, alcanzan niveles plasmáticos de 50-500 U/ml con un tiempo máximo de 4 a 6 horas, semivida de eliminación es de 6 a 8 horas.

La metabolización es hepática y renal. Atravesan mal la barrera hematoencefálica BHE 3% no alcanza niveles en el líquido cefaloraquídeo

LCR. El IFN-beta se absorbe menos que el IFN gamma por vía intramuscular por lo que se administra por vía intravenosa.

REACCIONES ADVERSAS. La administración prolongada produce pérdida del pelo. El IFN-gamma produce fiebre escalofríos, mialgias y cefalea, que comienzan a las 2-6 horas de la inyección, alcanzan el máximo al cabo de 6-12 horas y desaparece a las 24 horas. Aparecen alteraciones gastrointestinales (anorexia, náusea, vómito, diarrea), signos de disfunción hepática, necrosis hepática. Raro el desarrollo de síndrome nefrótico, infarto de miocardio o alteraciones de la presión arterial. La neurotoxicidad puede manifestarse por convulsiones, ataxia, parestesia, alteraciones del encefalograma y coma. La administración nasal puede acompañarse de irritación de la mucosa nasal y congestión.

APLICACIONES TERAPEUTICAS. Por vía tópica, en inhalación nasal puede prevenir rinitis por rinovirus. El IFN- gamma por vía intralesional es eficaz en el tratamiento del condiloma acuminado refractario a otros tratamientos. Vía sistémica reduce el tamaño de las lesiones en la papilomatosis laríngea juvenil, eficaz en el tratamiento de hepatitis B y C (2-3 millones de U/3 veces a la semana durante 6 meses). Eficacia limitada a infecciones por citomegalovirus y virus herpes. A dosis elevadas 10- 50% de los pacientes induce respuesta del sarcoma de Kaposi asociada al SIDA. El tratamiento prolongado en pacientes con SIDA aumenta el recuento de CD4+ y disminuye los niveles sanguíneos de antígeno p²⁴.

VII. TRATAMIENTO

Los avances en Quimioterapia han producido varios antivirales eficaces para profilaxis, tratamiento o ambos. Se dispone de fármaco como idoxuridina, amantadina, ribavirina, aciclovir, vidarabina, zidovudina y ganciclovir. Sin embargo, para muchas otras infecciones virales no existe tratamiento específico. El herpes zoster el diagnóstico suele establecerse clínicamente. En la influenza con frecuencia es posible por datos clínicos y epidemiológicos.

Se disponen de vacunas para varias infecciones virales, los anticuerpos inducidos por la vacunación pueden bloquear la infección. Igual que en todas las enfermedades infecciosas. la eficacia de la terapéutica se relaciona con las defensas del huésped. En quienes tienen alteraciones inmunológicas, no sólo es alta la frecuencia de reactivación de ciertas enfermedades virales, sino que suelen ser más graves y requieren de dosis altas de antivirales por tiempo prolongado.

VIII. CONCLUSIONES

El estudio realizado en este trabajo es para que el Cirujano Dentista conozca mejor el mecanismo de acción de los virus más comunes como el virus Herpes simple, Herpes zoster, Epstein-Barr, etc y tenga mayor conocimiento de las enfermedades que producen.

Ya que se debe de estudiar el cuadro clínico para poder diagnosticar a tiempo y evitar el contagio, por eso es de mayor importancia conocer el mecanismo de acción de los virus para entender la evolución de la infección, así como el pronóstico. Debemos estar siempre al día en cuanto a los avances e investigaciones.

Es nuestra obligación educar al paciente sobre las medidas profilácticas con que cuenta la Medicina, para atenuar y disminuir el cuadro clínico, así como evitar el contagio a personas en riesgo de adquirir estas enfermedades.

Es importante recordar que la adecuada asepsia, así como la esterilización del instrumental odontológico y del campo operatorio, nos permitirá disminuir la transmisión no sólo de las enfermedades vírales.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA.

Farmacología y sus proyección a la clinica
B. Lorenzo Velázquez
15ava Edición

Farmacología Humana
Jesús Flórez, Juan Antonio Armijo
Africa Mediavilla
Segunda Edición
Ediciones científicas y Técnicas. S.A
Masson y Salvat

Las Bases de la Terapéutica
Goodman y Gilman
Octava. Edición
Editorial Panamericana

Compendio de farmacología
Manuel Litter
cuarta Edición
Editorial El Ateneo

Manual de Farmacología
Suzanne, Ph. D.
Estelle Heckheimer, M.A, R.N
Primera Edición
Editorial Limusa

Microbiología de Burrows
22 ava Edición
Bob A. Freeman
Editorial Interamericana

Signos Cutáneos en el SIDA
K. Wersmann/C.S Petersen
J. Sondergaard/G.L Wantzin
Editorial Doyma

Sida y Piel
D. Del Ojo Cordero/ J. Calap
J. Rodriguez/L. Valenzano
Editorial Doyma

Las manifestaciones orales del Sida
S. Silverman Jr.
Editorial Salvat