

# UNIDAD XII: ANTIINFECCIOSOS

## Lección 46

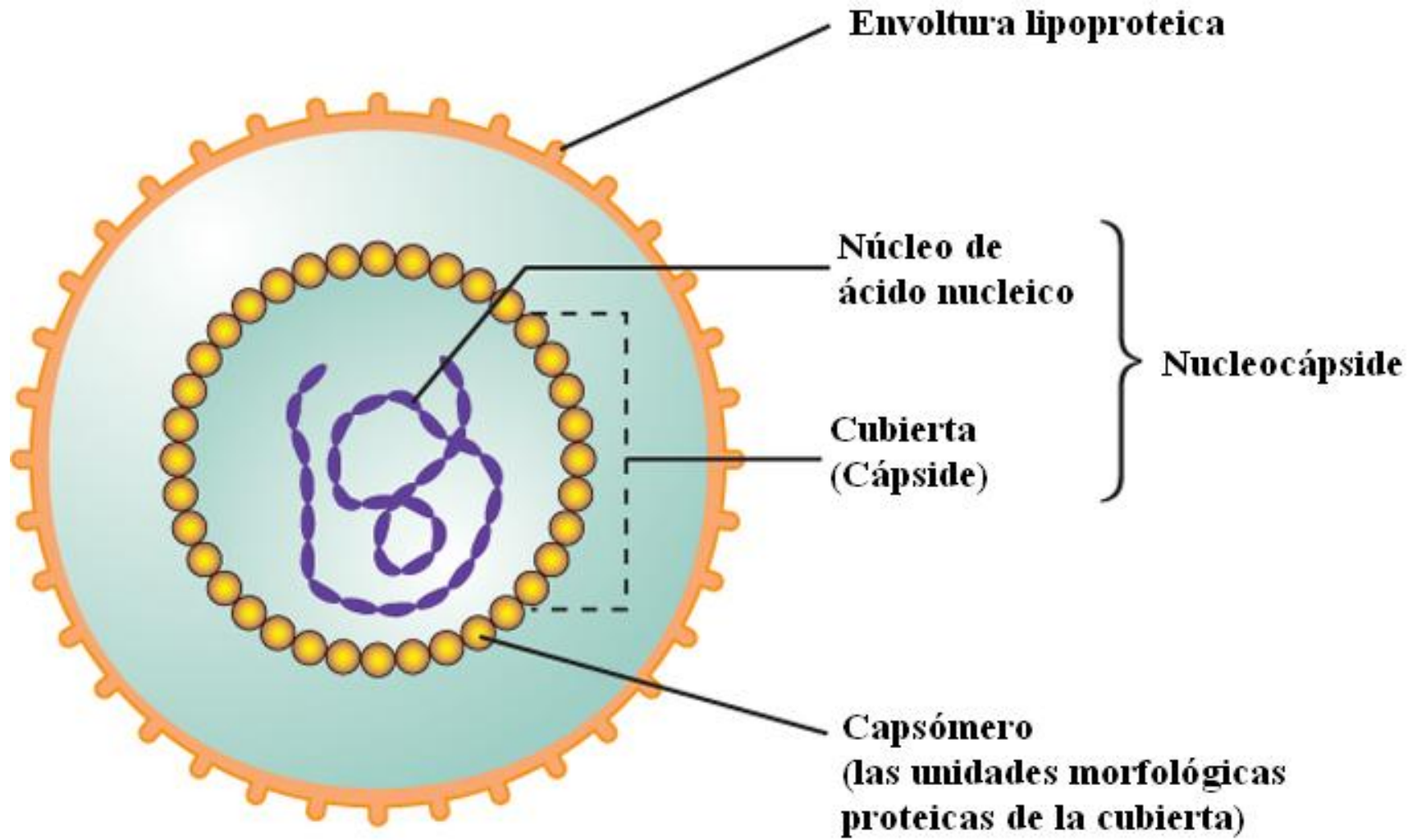
### Fármacos antivíricos

# Guión

---

1. FUNDAMENTOS.
2. FARMACOS ACTIVOS FRENTE AL VIH.
3. FARMACOS ACTIVOS FRENTE A HERPES VIRUS
4. FARMACOS ACTIVOS FRENTE AL VIRUS DE LA GRIPE
5. OTROS FÁRMACOS CON ACTIVIDAD ANTIVIRAL

# 1. FUNDAMENTOS



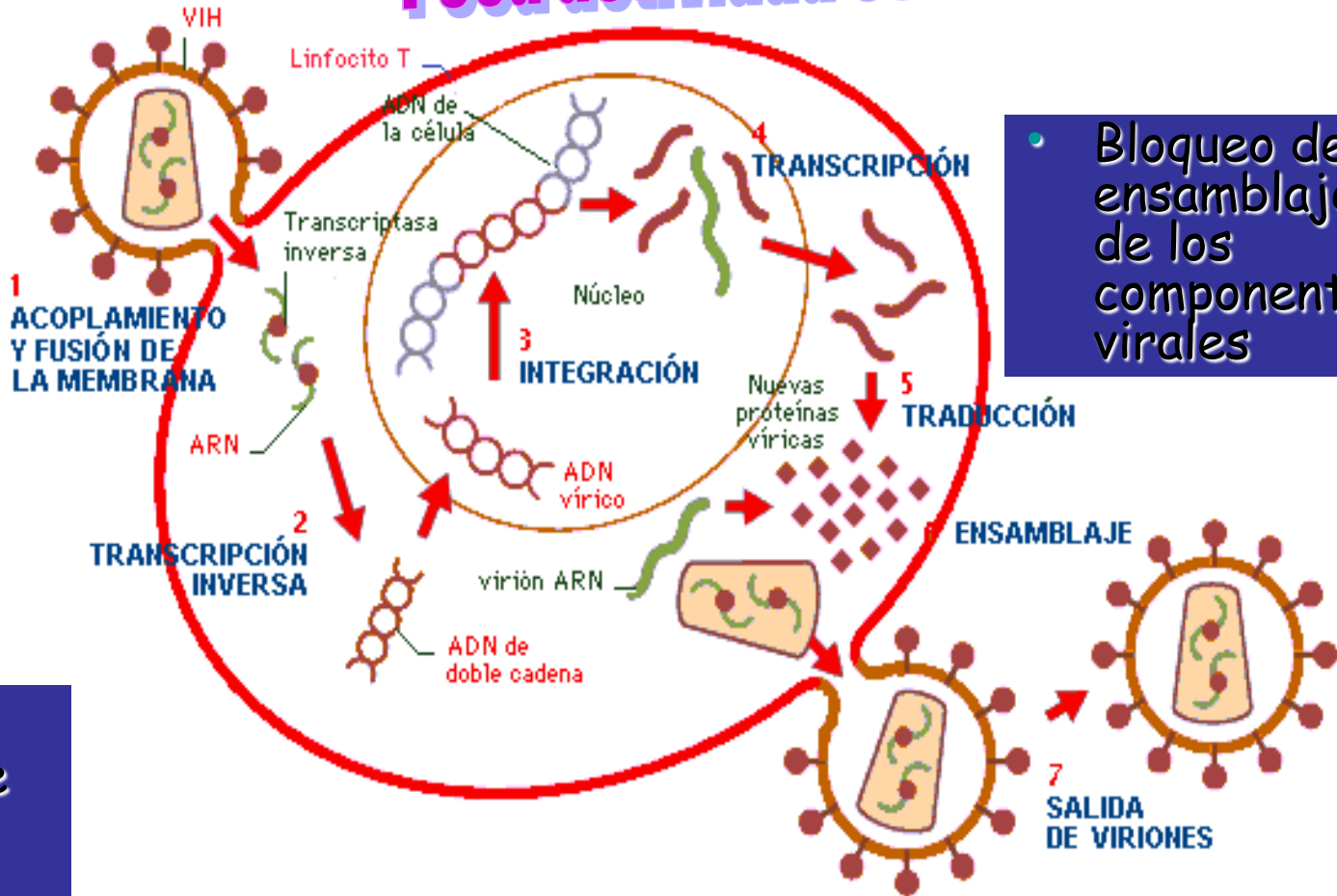
## Limitaciones de la terapia antiviral...

- Carácter de parásito intracelular estricto
- Uso de la maquinaria metabólica celular en su ciclo replicativo
- Dificultad en la evaluación de nuevas drogas en animales

**Es difícil selectivizar la acción**

# Fases de la replicación viral y dianas farmacológicas

## Poca actividad sobre virus latentes



- Bloqueo de la penetración y/o la decapsulación.

- Bloqueo del ensamblaje de los componentes virales

- Inhibición síntesis de ácidos nucleicos

- Inhibición de la liberación de las partículas virales

## 2. FARMACOS ACTIVOS FRENTE AL VIH

### Características del TAR

- El TAR **suprime la replicación viral** pero no ataca las células infectadas por el virus que actúan como reservorio.
  - **La infección no puede ser erradicada.**
- ↑ Resistencias (cruzadas): **Tratamiento combinado (TARGA)**

# Características del TAR

---

- La **toxicidad** es un factor limitante
- Gran número de **interacciones**
- **La adherencia** al tratamiento juega un papel fundamental en la respuesta antiviral.

**"Mejorar la adherencia puede prevenir la muerte"**

# Impacto del TAR sobre la infección por VIH

- Disminución de mortalidad
- Disminución de progresión a SIDA
- Menor número de hospitalizaciones
- Menor frecuencia de infecciones oportunistas
- Mejor calidad de vida**

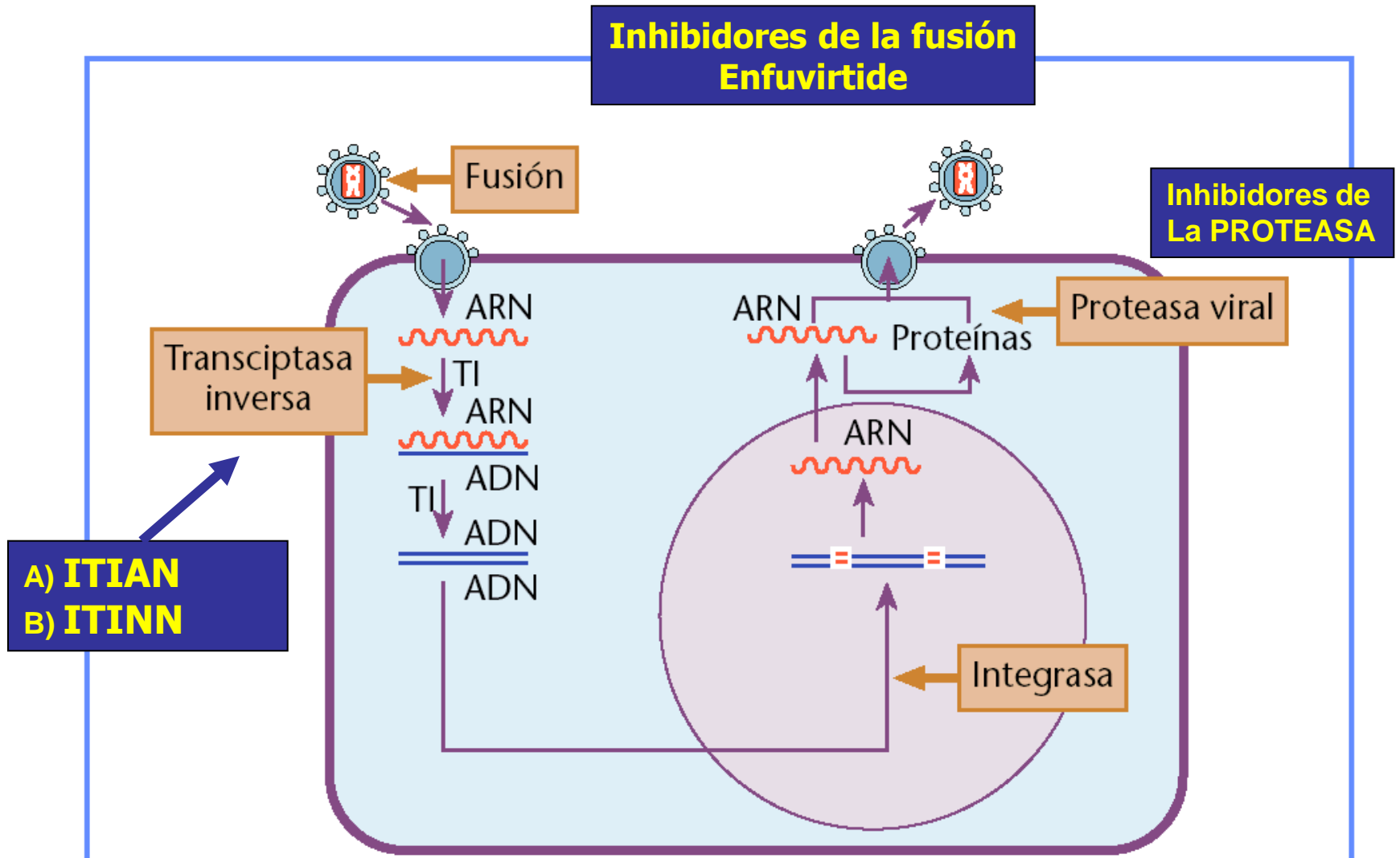


# Impacto de la terapia antiviral en la infección por VIH



- Se estima que, en total, el 95% de los pacientes infectados por el VIH y el 90% de las personas con sida viven en países en vías de desarrollo.
- Se ha estimado que en África hay cerca de 12 millones de huérfanos por el VIH/sida que han perdido a sus padres a causa de la infección, cifra equivalente a toda la población infantil británica.

# Ciclo vital del VIH y lugares de acción de los fármacos



(Modificado de: <http://www.dfarmacia.com/ficheros/images/4/4v24n01/grande/4v24n01-13070738tab03.gif>)

# Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos o nucleótidos (ITIAN)

- Se activan mediante sucesivas reacciones de fosforilación intracelular...
- Inhiben la síntesis de ADN provírico

• "Sustratos falsos"

- **Zidovudina** (AZT)
- Didanosina (ddI) (*QD*)
- Zalcitabina (ddC)
- Estavudina (d4T)
- **Lamivudina** (3TC) (*QD*)
- Abacavir (ABC)
- **Emtricitabina** (FTC) (*QD*)
- **Tenofovir** (TDF) (*QD*)

- Se toman 2-3 veces al día , excepto *QD*
- Restricciones alimentarias: **ddI en ayunas**
- Generalmente no interactúan con otros fármacos.

# Toxicidad de los ITIAN

## Toxicidad mitocondrial

### ADN polimerasa mitocondrial

- **Acidosis láctica** y esteatosis hepática
- Mielotoxicidad: anemia y en menor medida neutropenia
- Neuropatía y **Pancreatitis**
- Miopatía
- Lipoatrofia facial y de las extremidades



(<http://www.aidsmeds.com/images/lipoatrophy.jpg>)

# Abacavir

Reacc. Hipersensibilidad de forma precoz

**Junto con síntomas sistémicos**

Drug Rash with eosinophilia and systemic syndrome DRESS,  
due to abacavir



[www.aids-images.ch](http://www.aids-images.ch)

# Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos nucleósidos (ITINN)

- Nevirapina (NVP)
- **Efavirenz** (EFV) (*QD*)

- No necesitan activación intracelular
- Se unen a la transcriptasa inversa y no la dejan actuar...

• **Inhibidores enzimáticos**

- No se hacen restricciones alimentarias en este grupo.
- **Riesgos de interacciones peligrosas** (CYP3A)
  - NVP: efecto inductor
  - EFV: efecto inhibidor
- **RAM:**

- **Erupciones cutáneas (Hipersensibilidad)**
- Hepatotoxicidad
- Alteraciones SNC (leves)

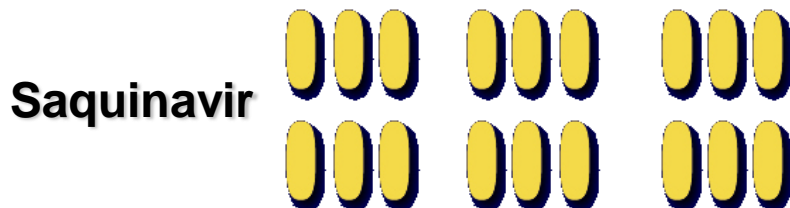
**Efavirenz más seguro**

# Inhibidores de la proteasa (IP)

- No necesitan activación intracelular
- Alteran el ensamblaje y la maduración del virus (pierden su capacidad infectante)

- Ritonavir
- Lopinavir
- Indinavir
- Saquinavir
- Nelfinavir
- Amprenavir
- Atazanavir (*QD*).

- Se toman de 2-4 veces al día, excepto atazanavir (*QD*).
- IP potenciado: IP + Ritonavir
- Importantes restricciones alimentarias
- Son potentes inhibidores de la CYP3A4: las interacciones pueden ser graves.



Saquinavir + Ritonavir

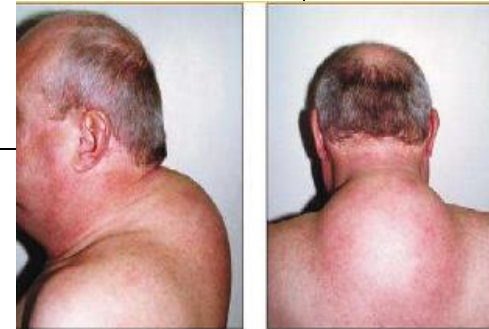


# Toxicidad de los IP

- Molestias gastrointestinales
- Alteraciones neurológicas
- Alteraciones metabólicas
  - Hiperlipemia
  - Resistencia insulina
  - Diabetes
  - ↑ grasa visceral



(<http://www.aidsmeds.com/images/lipodystrophy.jpg>)



(<http://www.virusmyth.com/aids/pics/buffalo.jpg>)

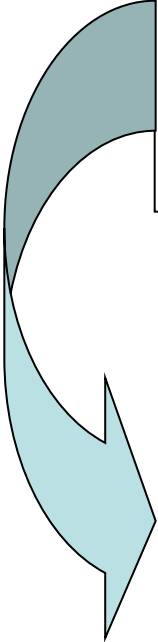
**Lipodistrofia**



# Fundamentos del TAR

- **Monitorizar:**
  - Cifras de linfocitos CD4+
  - Carga viral plasmática
  
- **Comenzar** el tratamiento **antes** de que la inmunodeficiencia sea evidente
- Tener como objetivo reducir la carga viral plasmática tanto como sea posible y durante el máximo tiempo posible
- Utilizar **combinaciones** de *al menos tres fármacos*
  - » 2 ITIAN + 1 ITINN
  - » 2 ITIAN + 1 IP (potenciado con ritonavir)
- **Buscar la simplificación**
  - Pauta QD
  - Formulaciones combinadas
    - ATRIPLA® (efavirenz, emtricitabina y tenofovir)
  - IP reforzado

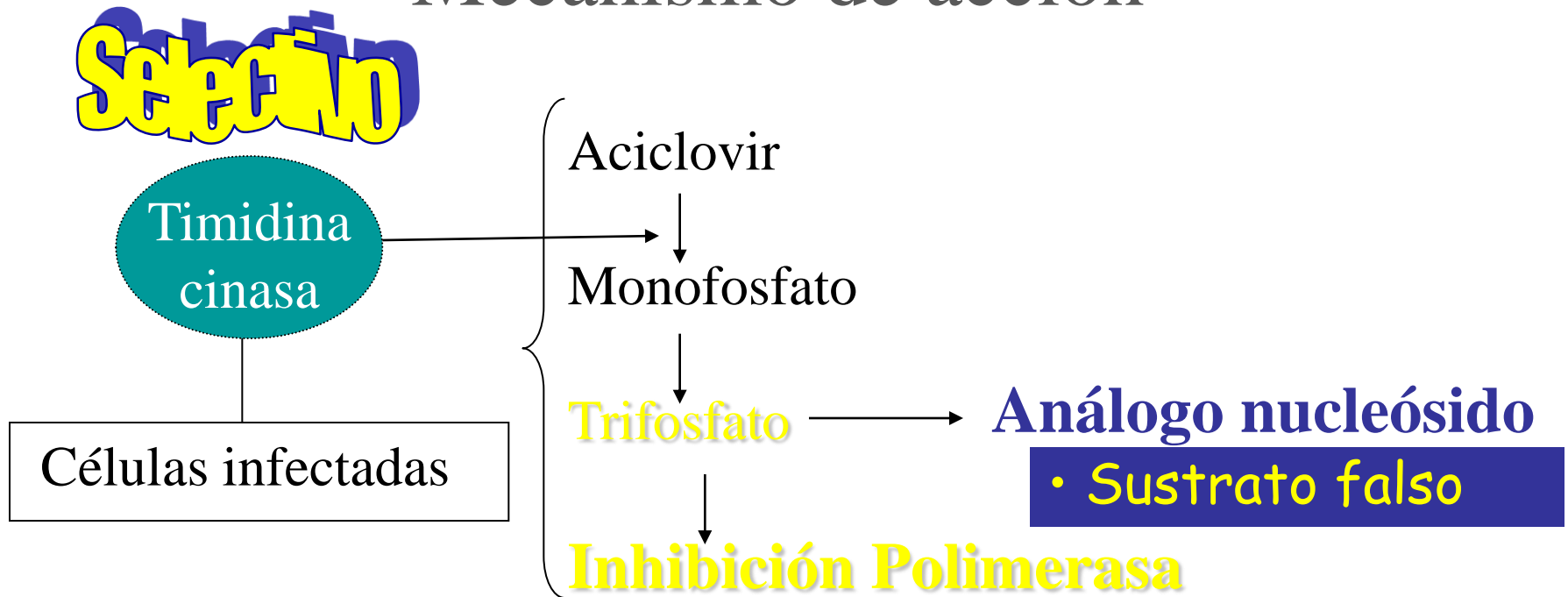
## 2. FÁRMACOS ACTIVOS FRENTE AL HERPES VIRUS

- 
- *Virus Herpes simple*
  - Virus varicela-zóster
  - Citomegalovirus.

- **Aciclovir** (y congéneres)
- Ganciclovir

# Aciclovir (Zovirax®)

## Mecanismo de acción



Indicaciones: herpes simple y varicela zoster

- Oral: **baja biodisponibilidad**, 5 dosis/24 h
- IV lenta (1h).
- Tópico (guantes protectores)



- Valaciclovir (profármaco del aciclovir)
- Famciclovir

## RAM

- **Raras**
- Gastritis, náuseas, mareo
- Flebitis
- IR reversible (**vía intravenosa**).
  - Mantener una **adecuada hidratación del paciente**
  - Administración lenta

# Ganciclovir

## Mecanismo de acción

- Análogo nucleósido: **Inhibe a la polimerasa viral**

## Indicaciones

- **Citomegalovirus**

- Vía I.V.:
  - No administrar de forma rápida.
  - No administrar conjuntamente con otros productos intravenosos.
- Vía oral (**con alimentos: ↑ absorción**)

- ✓ **Retinitis, Colitis (VIH)**
- ✓ **Transplante Renal y de M.O.**

**Por su toxicidad**

- **Depresión de la médula ósea** a concentraciones terapéuticas
  - **Neutropenia en el 40% de los pacientes**
- Posible carcinogenicidad
- Contraindicado durante el embarazo

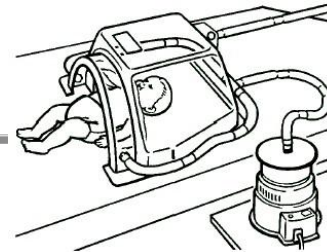
# 3. FÁRMACOS FRENTE AL VIRUS DE LA GRIPE

## Inhibidores de la neuraminidasa (¿Qué etapa del ciclo es bloqueada?)

- Oseltamivir (Tamiflu®)
  - Tratamiento de la gripe estacional en adultos y niños mayores de 1 año
  - Prevención a partir de los 13 años.
  - RAM: trastornos digestivos

**Virus gripe aviar (H5N1)**

**Virus gripe A (H1N1)**



## Ribavirina

### Mecanismo de acción

- Análogo nucleósido que interfiere con la síntesis del ácido nucleico viral

### Indicaciones

- Bronquiolitis del lactante por virus sincitial respiratorio (vía inhalatoria) (Cuestionada)
- Hepatitis C (junto con interferón alfa) (V.O./I.V)



### RAM

- ↑ toxicidad

• Protección frente a exposición laboral

– (-) médula ósea; teratógeno.

– Irritación corneal y bronquial (aerosol)