

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

*G. Repetto

Aciclovir: nuevo antiviral

(Acicloguanosina, Zovirax)

RESUMEN

El aciclovir es un antiviral útil en infecciones graves causadas por el virus herpes simple y virus varicela-zoster. Es bien tolerado con escasas reacciones adversas. En pacientes deshidratados, en insuficiencia renal o si la infusión endovenosa es muy rápida, puede ocasionar una "nefropatía obstructiva" transitoria. Existen preparados de uso tópico, oftálmico, endovenoso y oral; esta última vía constituye una ventaja sobre la vidarabina con la que tiene en común el espectro de actividad. En razón de su selectividad, riesgo de resistencia y número reducido de antivirales, su prescripción debe restringirse a infecciones graves causadas por los agentes mencionados en especial si ocurren en pacientes inmunodeprimidos; excluyendo por lo tanto las comunes y autolimitadas, frecuentes en el individuo normal.

En contraste con los antibacterianos, existe un número reducido de antivirales útiles en clínica. Los virus son "parásitos intracelulares" que participan activamente en el metabolismo de las células del huésped y se multiplican "usurpando" sus vías metabólicas. Por esta razón, las drogas eficaces suelen ser también tóxicas. A la fecha, los únicos preparados de uso terapéutico, todos de indicación restringida, son: *amantadina*, eficaz en el tratamiento precoz y prevención de la influenza virus A; *vidarabina*, útil en infecciones graves causadas por algunos

miembros de la familia virus herpes; *idoxidurina* y *trifluridina*, cuya única indicación es la queratitis herpética y *ribavirina* cuyo uso clínico está limitado a infecciones respiratorias graves causadas por el virus sincicial.

En 1978 el Laboratorio Wellcome-Burroghs sintetizó un nuevo antiviral estructuralmente análogo de la deoxiguanidina denominado *aciclovir*. Este producto ha suscitado gran interés al demostrarse su buena tolerancia, escasas reacciones adversas y la ventaja adicional de su administración oral. Su espectro de acción es limitado, semejante al de la vidarabina. En el país se expende desde hace algún tiempo con el nombre de *Zovirax*; esta circunstancia genera la conveniencia de revisar su farmacología y precisar sus indicaciones actuales.

Debe tenerse presente que la experiencia es aún escasa existiendo estudios en marcha destinados, en especial, a valorar la eficacia relativa del aciclovir y la vidarabina en infecciones graves y su eventual rol preventivo de sus recurrencias: sus resultados sólo se conocen parcialmente.

ESPECTRO DE ACTIVIDAD

Sólo posee actividad terapéuticamente útil en infecciones debidas a virus herpes simple

*Departamento de Pediatría.

(V.H.S.) y virus varicela zoster (V.V.Z.). Inicialmente, hubo resultados promisorios en la terapia de infecciones por virus citomegálico y Espstein-Barr que no han sido confirmados.

MECANISMO DE ACCION

La droga inhibe la polimerasa DNA vírica deteniendo la replicación viral. Para ello debe transformarse en el *metabolito* activo "trifosfato de aciclovir", proceso iniciado por la quinasa de timidina viral y completado por enzimas de la célula huésped. La fosforilación es muy veloz en las células infectadas debido a que la afinidad del aciclovir por las enzimas virales es 200 veces superior a la que tiene por las enzimas de la célula huésped; de este modo, el producto activo se concentra en las células dañadas con exclusión casi total de las sanas. De ahí su inocuidad y selectividad.

RESISTENCIA

Se describe mutantes resistentes de V.H.S. y V.V.Z; aunque en escaso número, es un motivo de preocupación y razón importante para restringir su uso. Su costo es también una limitante.

ABSORCION Y ELIMINACION

La vida media de eliminación de una dosis endovenosa de 5 mg/kg es de 2.5 horas en pacientes con función renal normal; 3.8 horas en el recién nacido; puede elevarse hasta 20 horas en individuos con insuficiencia renal. La eliminación se efectúa por filtración glomerular y secreción tubular; en la orina se recupera menos del 10% como metabolito activo. Su unión con las proteínas plasmáticas es baja. En el líquido céfalo raquídeo alcanza concentraciones equivalentes a la mitad de las plasmáticas. Se ignora si se elimina vía leche materna.

REACCIONES SECUNDARIAS

Su administración tópica puede causar irritación local y quemaduras transitorias atribuidas a la base y no al producto activo. La vía oral carece de efectos secundarios, salvo náuseas

ocasionales. Por excepción, si se emplea la vía endovenosa, se describe flebitis, erupción cutánea, vómitos e hipotensión. Debido a que la droga es eliminada rápidamente vía renal y es relativamente insoluble puede cristalizar en los túbulos causando una "nefropatía obstructiva transitoria". Esta complicación es dosis-dependiente y más común en pacientes deshidratados, en insuficiencia renal o si la infusión es muy rápida. La hidratación adecuada y el control de la velocidad de la infusión son medidas preventivas eficaces, dificultada en pacientes con encefalitis que requieren de restricción de líquidos. La complicación renal no se presenta si la administración es oral. El 4% en una casuística reducida de pacientes sometidos a trasplantes de médula ósea presentó un signo de neurotoxicidad, letargia, confusión y coma; todos se recuperaron con la interrupción de los medicamentos. No se describe efectos secundarios en el sistema inmune ni hematopoyético. Sus efectos teratogénicos potenciales no han sido comprobados en estudios realizados en animales.

DOSIFICACION EN LA INSUFICIENCIA RENAL

Se sugiere la siguiente dosificación en la insuficiencia renal ajustada según clearance de creatinina (Cl_{cr}):

Cl_{cr} (ml/min)	Dosis (mg/kg)	Intervalo (hr)
≥ 50	5	8
25- 50	5	12
10-24	5	24
0-9	2.5	24

Fuente: Blum R., Liao S. and De Miranda P. Overview of acyclovir pharmacokinetic disposition in adults and children. In: Proceeding of a Symposium on Acyclovir. The Amer. J. Medic. 73:186, 1982.

PREPARADOS, DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION

- Zovirax crema al 5% en envases de 5 y 15 gr empleado en lesiones muco-cutáneas.
- Zovirax ungüento oftálmico al 3% en parafina blanda, tubos de 4.5 gr.

- Zovirax comprimidos de 200 mg, uso oral. Dosis habitual: 200 mg cinco veces al día por 5 días.
- Zovirax para administración endovenosa en frascos que contienen el equivalente de 250 mg de aciclovir en la forma de sal sódica estéril liofilizada. Dosis habitual: 5 mg/kg cada ocho horas; cada dosis administrada en plazos no inferiores a ocho horas y sin sobrepasar concentraciones de 5-7 mg/ml. En el menor de 12 años se sugiere dosis de 250 mg/m² cada 8 horas.

INDICACIONES TERAPEUTICAS

1. INFECCIONES POR VIRUS DEL HERPES SIMPLE

Son frecuentes, endémicas y de distribución universal. Al alcanzar la vida adulta casi todos los individuos han sido afectados. Se transmiten persona-persona por contacto físico directo o mediante secreciones respiratorias. La clínica de muchas de ellas permite su diagnóstico sin recurrir al laboratorio; las menos exigen el aislamiento del virus, citología y otros exámenes. Sin embargo, las publicaciones destacan la necesidad de establecer un diagnóstico etiológico de certeza antes de prescribir antivirales en razón de las limitantes antes expuestas. Las más comunes comprometen la piel y mucosas y son breves, benignas y autolimitadas; por excepción, pueden ser graves y aún fatales; sólo en ellas están indicados los antivirales.

Hay dos serotipos *antigénicos* diferentes: V.H.S. tipo 1, causante de lesiones orofaríngeas y neurológicas y V.H.S. tipo 2, agente de infecciones neonatales y genitales en el adulto. Al igual que otros miembros de la familia virus herpes ambos poseen la capacidad de permanecer "latentes" después de la primo-infección, probablemente "refugiados" en el tejido neural, dando origen a "reactivaciones" posteriores.

1.1 *Herpes labialis* ("fuegos"). La lesión está constituida por vesículas agrupadas, pequeñas y superficiales de base eritematosa localizadas en la unión muco-cutánea, de preferencia en labios; con menos frecuencia en mejillas, genitales o extremo distal de

dedos. En dos o tres días las vesículas evolucionan hacia la formación de costras que se desprenden en una o dos semanas. Las recurrencias, condicionadas por estímulos diversos, son frecuentes.

1.2 *Gíngivo-estomatitis herpética aguda*. Etapa de "primo-infección herpética" que ocurre en niños de ocho meses a cinco años. Se exterioriza por vesículas y úlceras superficiales sangrantes en la mucosa bucal, paladar anterior, encías, lengua y labios; hay, además, halitosis, dificultad para alimentarse, fiebre, compromiso del estado general y adenopatías cervicales. Es autolimitada; la infección se resuelve espontáneamente en el curso de 8 a 10 días. La localización de la lesión es una característica destacada que facilita su diagnóstico y la distingue de la herpangina que se ubica en el paladar blando y pilares anteriores de la faringe.

Ninguna de las lesiones localizadas descritas requiere de terapia antiviral, salvo si ocurren en pacientes inmunodeprimidos, con quemaduras o eczemas; en ellos, una lesión aislada puede extenderse, dar origen a una diseminación o sobreinfección viral ("eczema herpético de Kaposi"). En estos "grupos de riesgo" debe administrarse vidarabina o aciclovir; este último vía oral en dosis de 200 mg cinco veces al día por 10 días, o endovenoso 5-10 mg/kg cada ocho horas por 7 días o hasta unos 2 días después de la resolución de las lesiones. El rol del medicamento en la prevención de las recurrencias muco-cutáneas no está esclarecido y, muy posiblemente, no influencia su historia natural.

1.3 *Infección herpética ocular*. Se expresa como una conjuntivitis o querato-conjuntivitis en ausencia o concomitancia de lesiones muco-cutáneas. Algunos episodios son autolimitados; muchos, recurrentes. Las ulceraciones dentríticas o geográficas de la córnea son casi patognomónicas de infecciones por V.H.S.; su cicatrización conlleva al riesgo de pérdida de visión. El rol del médi-

co general es sólo su sospecha y referencia inmediata al oftalmólogo.

Los preparados oftálmicos de aciclovir son eficaces y de buena penetración ocular.

- 1.4 *Encefalitis herpética*. El V.H.S., de preferencia tipo 1, es agente relativamente frecuente de encefalitis esporádica en el niño y adulto. Es de diagnóstico difícil y pronóstico muy grave. Se inicia con fiebre, cefaleas, grados diversos de compromiso de conciencia, signos neurológicos focales especialmente localizados al lóbulo temporal. El diagnóstico etiológico, sugerido por la clínica y el electroencefalograma, requiere confirmación mediante biopsia cerebral. Hay indicación de aciclovir (o vidarabina), probablemente en dosis superiores a las habituales: 10 mg/kg cada ocho horas vía endovenosa por 10 días según publicaciones recientes.

- 1.5 *Herpes genital*. Causado por V.H.S. tipo 2. En algunos países es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente que ocurre en "epidemias" en adolescentes y adultos jóvenes. Se manifiesta, a semejanza de la gingivo-estomatitis, por erosiones, vesículas y úlceras dolorosas múltiples en la región genital que persisten por una a dos semanas acompañadas de disuria, fiebre y adenopatías regionales. Las recurrencias son frecuentes. La infección herpética de la embarazada implica riesgos para el feto y recién nacido.

El aciclovir tópico acorta el curso de la primo-infección y el período de eliminación viral; posiblemente, reduce la tasa de recurrencias. Debe administrarse con un dedo enguantado a fin de evitar la inoculación viral, seis veces al día por 10 días. La vía oral en dosis de 200 mg, cinco veces al día por 10 días, sería más efectiva en el control de los síntomas generales y aparición de nuevas lesiones si se inicia precozmente. Su eficacia en la terapia de las recurrencias es menos dramática. Su rol preventivo no está definido. Sin embargo, se sugiere la administración prolongada del medicamento en dosis de dos a cinco comprimidos de

200 mg. día por unos seis meses como terapia supresiva. La capacidad del virus de permanecer en estado de latencia limita el éxito de esta terapia prolongada y su efecto sólo se ejercería mientras se mantiene; debe restringirse, por lo tanto, a pacientes inmunodeprimidos (trasplantes de órganos, etc.) durante el período de mayor riesgo.

- 1.6 *Herpes diseminado*. La forma más grave es la viremia o herpes diseminado del recién nacido que ocurre de preferencia en el prematuro en los primeros 4 a 5 días de vida a partir de la infección genital de la madre. Coexisten lesiones cutáneas, oculares, neurológicas y sistémicas. La diseminación grave es también frecuente en pacientes leucémicos, en tratamiento citotóxico y después de trasplantes de órganos.

La administración de aciclovir endovenoso (o vidarabina) en dosis de 10 mg/kg cada ocho horas es mandatoria; sus resultados están ligados a la precocidad del tratamiento.

2. INFECCIONES POR VIRUS VARICELA-ZOSTER

Agente causal único de varicela y herpes-zoster; la primera, etapa de "primo-infección", frecuente en la edad infantil; la segunda, etapa de "reactivación" que se exterioriza años más tarde. La distribución y el polimorfismo de las lesiones permiten su diagnóstico sobre bases clínicas; ambas son infecciones habitualmente benignas que no deben ser tratadas con antivirales. Existen, sin embargo, formas clínicas graves; en ellas la erupción se prolonga, aparecen lesiones en sitios no usuales y se detienen en la etapa de pústula retrasando la formación de costras con riesgo de diseminación y daño vascular generalizado. Los grupos en riesgo de estas "formas clínicas atípicas" son: individuos inmunodeprimidos de causa diversa tales como pacientes en tratamiento esteroideal prolongado, cánceres y leucemias en terapia citotóxica, recién nacidos hijos de madres susceptibles, individuos mayores de 20 años. En todos ellos está indicada la administración de aciclovir (o vidarabina) en dosis de 10-15 mg/kg/día cada ocho horas por 10 días. Si el tratamiento se

inicia dentro de las 72 horas de enfermedad, se acelera la cicatrización, se inhibe la formación de nuevas lesiones y el riesgo de diseminación. Su eficacia en la prevención de la neuralgia post-herpética no ha sido comprobado. □

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Corey, L. and Splar, G.P.: Infections with herpes simplex virus (two parts). *The New Engl. J. Medic.* 314: 686 y 314: 749, 1986.
 - Estos dos artículos cubren in extenso la patogenia, epidemiología, clínica, diagnóstico de laboratorio y prevención de las infecciones por virus del herpes simple. Es de especial interés el capítulo que resume el estado actual de la terapia antiviral.
2. Sande, M. and Mandell, G.: Antiviral agents. In: Goodman and Gilman. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, London, Mac Millan Co., 1229: 1236, 1985.
 - Útil para completar información referente a estructura química, farmacología, mecanismos de acción y resistencia de los antivirales.
3. King, D. and Galasso, G. (editores): *Proceedings of a Symposium on acyclovir*. *The Am. J. Medic.* 73-1, 1982.
 - Cincuenta y dos artículos que resumen experiencias con el uso de aciclovir en animales y seres humanos normales e inmunodeprimidos de distinta localización y edad, incluyendo neonatos con infecciones por virus herpes.
4. Phillips, I. (editor): *Acyclovir. Second International Acyclovir Symposium*. London, 15-18 May, 1983.
 - Veintidós artículos que describen la bioquímica y farmacología del aciclovir y resultados de ensayos

terapéuticos en infecciones humanas causadas por virus del herpes simple, varicela-zoster, hepatitis B y Epstein-Barr. Son de especial interés la descripción de los mecanismos de resistencia y los intentos de controlar las infecciones latentes en huéspedes normales e inmunodeprimidos.

5. Preblud, R.: Age-specific risks of varicella complications. *Pediatrics* 68: 14, 1981.
 - El riesgo de encefalitis y muerte post varicela es considerablemente más alto en mayores de 20 años. Ellos son, por lo tanto, un grupo susceptible de beneficiarse con el empleo de aciclovir.
6. Shepp, H.D., Danliker, S.P. and Meyers, D.J.: Treatment of varicella-zoster infection in severely immunocomprised patients; a randomized comparison of acyclovir and vidarabine. *The New Engl. J. Medic.* 314: 208, 1986.
 - Estudio prospectivo que compara la eficacia relativa de aciclovir y vidarabina en 22 pacientes inmunodeprimidos con infecciones por virus varicela-zoster. Se concluye que el aciclovir es superior en la prevención de la diseminación y en el control de los síntomas generales y aceleración de la cicatrización.
7. Whitley, R.J., Alford, C.A. and the NIAID Collaborative Antiviral Study Group. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *The New Engl. J. Medic.* 314: 144, 1986.
 - Estudio realizado en 69 pacientes mayores de seis meses con encefalitis por virus del herpes simple comprobados por biopsia cerebral. Se compara la eficacia relativa de vidarabina y aciclovir (30 mg/kg/día endovenoso dividido en tres dosis, 10 días). El pronóstico inmediato (letalidad 29% versus 54%) y a seis meses fue superior en el grupo tratado con aciclovir. La precocidad del tratamiento, la edad del paciente y su nivel de conciencia al inicio de la terapia son factores pronósticos identificados. Se concluye que el aciclovir es la droga de elección actual.

