

# Características de los fármacos antivirales

Montse Tuset<sup>a</sup>, M.<sup>a</sup> Teresa Martín-Conde<sup>a</sup>, José M.<sup>a</sup> Miró<sup>b</sup>, Elena Del Cacho<sup>a</sup>, Aintzane Alberdi<sup>a</sup>, Carles Codina<sup>a</sup> y Josep Ribas<sup>b</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Farmacia y <sup>b</sup>Enfermedades Infecciosas-ICII. IDIBAPS-Hospital Clínic i Provincial. Barcelona. España.

**En este artículo se resumen las principales características de los fármacos utilizados para tratar las infecciones virales, exceptuando la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se tratan los antivirales activos frente al virus del herpes, citomegalovirus (CMV), virus de la hepatitis B y C (VHB y VHC) y virus respiratorios como el de la gripe y el virus respiratorio sincitial (VRS). Se indica su dosificación en función de la indicación, el ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal o hepática, sus características farmacocinéticas más relevantes, así como sus principales efectos secundarios e interacciones.**

**Palabras clave:** Antivirales. Herpesvirus. Citomegalovirus. Virus respiratorios. Hepatitis B. Hepatitis C. Influenza. Virus respiratorio sincitial.

Characteristics of antiviral drugs

**This article summarizes the principal characteristics of the drugs used to treat viral infections, with the exception of human immunodeficiency virus infection. It includes antiviral agents active against herpes virus, cytomegalovirus, hepatitis B and C virus, and respiratory viruses, such as influenza and respiratory syncytial virus. Dosage according to the indication, dose adjustment in the case of renal or hepatic insufficiency, significant pharmacokinetic characteristics, and the main adverse effects and interactions are described.**

**Key words:** Antiviral agents. Herpesvirus. Cytomegalovirus. Respiratory viruses. Hepatitis B. Hepatitis C. Influenza. Respiratory syncytial virus.

## Introducción

Existe un gran número de enfermedades causadas por virus que pueden afectar en mayor o menor grado a diferentes colectivos, dependiendo del estado de su sistema inmunitario. Algunas de ellas pueden ser graves, especialmente en prematuros, ancianos, trasplantados o

pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). A continuación se revisan las principales enfermedades virales que pueden darse en nuestro país, así como los antivirales utilizados para su tratamiento. Se describen sus características farmacocinéticas, efectos adversos e interacciones (tablas 1 a 3)<sup>1-6</sup>: su dosificación en sus principales indicaciones (tabla 4)<sup>1-7</sup> y los ajustes de dosis en situaciones de insuficiencia renal o hepática (tabla 5)<sup>1-6</sup>.

## Antivirales activos frente al virus del herpes

### Virus del herpes simple (VHS)

Se han identificado dos tipos de virus del herpes simple: VHS-1, que habitualmente causa herpes orolabial, y VHS-2, asociado con mayor frecuencia a herpes genital y neonatal. Después de una infección primaria, el virus permanece en forma latente en los ganglios sensitivos y pueden producirse reactivaciones de forma imprevisible. Habitualmente, el VHS causa infecciones leves y autolimitadas. Sin embargo, en algunas ocasiones, éstas pueden ser graves (infección neonatal y del sistema nervioso central [SNC]). Incluso en individuos con el sistema inmunitario intacto, el VHS labial y genital pueden ser recidivantes. El herpes labial primario no suele tratarse (a excepción de casos graves, sobre todo en inmunodeprimidos). Las recurrencias se tratarán o no en función de las características del individuo y de la gravedad y frecuencia de las recidivas, su repercusión sobre la calidad de vida del paciente y el coste de los fármacos. En los casos leves pueden aplicarse antivirales tópicos, aunque su eficacia es limitada. En casos más graves, puede considerarse la profilaxis con antivirales por vía oral. Un reciente ensayo clínico ha sugerido una eficacia clínica demostrable de penciclovir tópico (Vectavir<sup>®</sup>) en el tratamiento del herpes orolabial<sup>1</sup>. El herpes genital primario debe tratarse con antivirales por vía oral o intravenosa, en función de la gravedad. Las recurrencias leves y poco frecuentes pueden no requerir tratamiento<sup>1</sup>. Las de gravedad moderada pueden ser controladas con ciclos cortos de antiviral por vía oral cuando su frecuencia de aparición es baja y con pródromos claros. Dada la importancia de iniciar el tratamiento lo antes posible, se recomienda que los pacientes dispongan de un antiviral en su casa<sup>1</sup>. Si aparecen más de cinco episodios anuales, las recurrencias son graves o no presentan pródromos claros, es preferible la terapia supresiva a largo plazo con aciclovir, valaciclovir o famciclovir<sup>1,8</sup>. Tras 6-12 meses, la terapia supresiva debe ser suspendida hasta la aparición de dos nuevos episodios, ya que existe una tendencia natural a la reducción de la frecuencia de las recurrencias a lo largo del tiempo<sup>1</sup>. En pacientes en los que a pesar del tratamiento supresivo no

Correspondencia: Dra. M. Tuset.  
Servicio de Farmacia. Hospital Clínic i Provincial.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: mtuset@clinic.ub.es

Manuscrito recibido el 19-06-2003; aceptado el 20-06-2003.

TABLA 1. Características de los antivirales activos frente a herpesvirus y citomegalovirus<sup>1-6</sup>

Nombre genérico	Aciclovir	Valaciclovir	Famciclovir
Nombre comercial	Varias especialidades comerciales	Valherpes®, Valtrex®, Valpridol®, Virval®	Famvir®
Presentación comercial	Comprimidos 200 y 800 mg Suspensión, 400 mg/5 ml Vial 250 mg	Comprimidos 500 mg	Comprimidos 125, 250 y 750 mg
Biodisponibilidad oral	15-30%	55%	75%
Semivida plasmática	3 h	2,5-3,5 h	2-3 h (penciclovir)
C <sub>máx</sub>	9 mg/l (5 mg/kg IV) 0,2-0,9 mg/l (200 mg VO) 1,8 mg/l (800 mg VO)	5 mg/l (1.000 mg VO)	3,3 mg/l (0,5 g VO)
CIM <sub>50</sub>	VHS-1: 0,004-3 mg/l VHS-2: 0,09-0,7 mg/l VVZ: 0,37-4,3 mg/l	–	50: VHS-1: 0,4 mg/l VHS-2: 1,5 mg/l VVZ: 2-3,1 mg/l
Actividad	VHS-1, VHS-2, VVZ	VHS-1, VHS-2, VVZ	VHS-1, VHS-2, VVZ
Restricción dietética	No	No	No
Metabolización	Mínima	Mínima	Mínima
Excreción	Eliminación renal mayoritaria (30-90% fármaco activo)	Eliminación renal mayoritaria (30-90% fármaco activo)	Eliminación renal mayoritaria (> 90% fármaco activo)
Seguridad embarazo (FDA)	C (amplia experiencia de uso)	B	B
Efectos adversos (EA)	Alteraciones GI Cefalea Erupciones Flebitis e inflamación en las zonas de infusión Insuficiencia renal Encefalopatía	Alteraciones GI Cefalea Erupciones	Alteraciones GI Cefalea Erupciones
Interacciones	Aumento de los EA a nivel del SNC con probenecid	Aumento de los EA a nivel del SNC con probenecid	Aumento de los EA con probenecid

CIM<sub>50</sub>: concentración inhibitoria mínima 50%; C<sub>máx</sub>: concentración plasmática máxima; CMV: citomegalovirus; EA: efectos adversos; GI: gastrointestinal; IV: intravenosa; SNC: sistema nervioso central; VHS: virus del herpes simple; VO: vía oral; VVZ: virus de la varicela-zóster.  
Categorías de seguridad embarazo (FDA). A: ausencia de riesgos para el feto; B: no teratogenicidad en animales, falta de estudios en humanos;

se logren controlar las recurrencias, puede ser necesario aumentar las dosis o realizar un test de resistencia. En este caso, foscarnet puede ser una alternativa<sup>1</sup>. El herpes genital se ha relacionado con un incremento del riesgo de transmisión del VIH, debido a la presencia de úlceras genitales<sup>9</sup>.

Las infecciones por el VHS pueden ser también graves en el neonato. La mayoría son causadas por el VHS-2, aunque también pueden serlo por VHS-1. La infección puede ser más local, afectando piel, ojos, boca, extenderse al SNC o causar una infección diseminada con elevada mortalidad. El tratamiento con aciclovir en dosis altas (60 mg/kg/día) por vía parenteral durante 14-21 días puede mejorar el pronóstico<sup>10</sup>. En pacientes inmunodeprimidos, varios tipos de herpesvirus pueden causar problemas importantes, incluyendo el rechazo agudo en pacientes trasplantados<sup>11</sup>. En el trasplante de órgano sólido, destaca citomegalovirus (CMV) (riesgo de rechazo),

en el trasplante de médula ósea, CMV y virus del herpes humano (VHH) tipos 6 y 8 (riesgo de supresión medular y enfermedad del injerto contra huésped) y en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) el VHS, VHH-6 y CMV<sup>12</sup>. El VHH-6 y VHH-7 presentan una sensibilidad *in vitro* similar a CMV, con respuesta variable a ganciclovir, foscarnet y cidofovir. No son susceptibles a aciclovir<sup>1</sup>. El VHH-8 es el agente etiológico de sarcoma de Kaposi, que afecta principalmente a pacientes con SIDA. También es sensible *in vitro* a ganciclovir, foscarnet y cidofovir<sup>1</sup>. Otras enfermedades en las que se sospecha una posible relación con herpesvirus son la aterosclerosis y la esclerosis múltiple<sup>12</sup>.

#### Virus varicela-zóster

El virus varicela-zóster (VVZ) causa dos tipos de enfermedades: la varicela y el herpes zóster. La varicela en niños habitualmente es autolimitada y no requiere tratamiento.

Ganciclovir	Valganciclovir	Foscarnet	Cidofovir
Cymevene®	Valcyte®	Foscavir®	Vistide®
Cápsulas 250 mg Vial 500 mg	Comprimidos 450 mg	Vial 24 mg/ml en 250 ml	Vial 375 mg/5 ml
30% después de una comida grasa	60% (administrar con alimentos)	-	-
1,7-5,8 h	3,7-4,6 h	3 h	2,6 h
5,7 mg/l (2,5-5 mg/kg IV)	3,3 mg/l (450 mg cada 24 h) 6,1 mg/l (875 mg cada 24 h)	150 mg/l (60 mg/kg IV)	8-10 mg/l (3 mg/kg IV)
VHS-1: 0,05-1 mg/l VHS-2: 0,05-4,8 mg/l VVZ: 0,4-10 mg/l CMV: 0,3-4 mg/l	Ídem que ganciclovir	CMV: 62 mg/l	-
CMV, VHS, VVZ	CMV, VHS, VVZ	CMV, VHS, VVZ	CMV, VHS, VVZ
Con alimentos	Con alimentos	-	-
No	No	Mínima	Mínima
Eliminación renal mayoritaria (> 90% fármaco activo)	Eliminación renal mayoritaria como ganciclovir	Eliminación renal mayoritaria 73-94%	Eliminación renal mayoritaria (> 90% fármaco activo)
Teratógeno, carcinógeno y mutágeno en animales	Teratógeno, carcinógeno y mutágeno en animales	C	Oncógeno y embriotóxico en animales
Nefrotoxicidad Neutropenia Trombocitopenia Alteraciones GI Anemia Fiebre Erupciones Hepatotoxicidad	Nefrotoxicidad Neutropenia Trombocitopenia Alteraciones GI Anemia Fiebre Erupciones Hepatotoxicidad	Nefrotoxicidad Alteraciones GI Anemia Fiebre Cefalea Ulceraciones genitales Alteraciones electrolíticas	Nefrotoxicidad Alteraciones GI y oculares Fiebre Erupción cutánea Neutropenia
Aumento de los EA con inmunosupresores, imipenem, zidovudina, didanosina, probenecid y otros fármacos nefrotóxicos	Aumento de los EA con inmunosupresores, imipenem, zidovudina, didanosina, probenecid y otros fármacos nefrotóxicos	Aumento de los EA con pentamidina, ciprofloxacino, ciclosporina y otros fármacos nefrotóxicos	Evitar la administración con otros fármacos nefrotóxicos Se administra junto con probenecid que inhibe la eliminación renal de muchos fármacos

C: no datos de seguridad en embarazadas y los estudios en animales muestran toxicidad fetal o no se han realizado y no deben utilizarse dichos fármacos, a menos que el beneficio potencial supere el posible riesgo fetal.

En adultos, durante el embarazo o en pacientes inmunodeprimidos puede ser más grave, con un riesgo elevado de neumonitis, por lo que sí requiere tratamiento. Éste debe iniciarse en las primeras 24 h para obtener algún beneficio. Pasadas 24 h, sólo debe considerarse el tratamiento en los casos graves<sup>1</sup>. Los pacientes muy inmunodeprimidos deben ser tratados con aciclovir intravenoso (en el resto, puede administrarse por vía oral). La infección primaria por varicela durante el embarazo debe ser tratada, ya que se asocia a un elevado riesgo de neumonitis y otras complicaciones. El fármaco de elección es aciclovir, ya que existe mayor experiencia sobre su uso durante el embarazo, y debe ser iniciado en las primeras 24 h. En el recién nacido, la varicela está causada por la adquisición del virus por la madre durante las tres últimas semanas de gestación, que se transmite por vía transplacentaria y se manifiesta en el recién nacido en los primeros 10-12 días de vida. Si la gestante presenta la erupción cutánea en el período que va de 7 días preparto a

los 7 días posparto, el neonato debe recibir la inmunoglobulina frente a virus de la varicela-zóster (VVZ) para atenuar la infección. Si la madre presenta la erupción cutánea entre los 4 y 5 días preparto y los 2 días posparto, el neonato puede presentar, en el 20% de los casos, una varicela neonatal grave o incluso mortal, que requiere tratamiento urgente con aciclovir intravenoso en altas dosis<sup>13</sup>, además de la administración de inmunoglobulina anti-VVZ<sup>1</sup>. La inmunoglobulina específica frente a VVZ no se encuentra comercializada en España y puede importarse del extranjero. Sin embargo, pueden utilizarse las inmunoglobulinas inespecíficas que son igualmente eficaces. Una dosis de 100 mg/kg de inmunoglobulina intravenosa inespecífica (estudios realizados con Flebogamma® y Endobulin®) proporcionan aproximadamente 15-29 U/kg de inmunoglobulina anti-VVZ y 0,6 ml/kg de Globuman® intramuscular (IM) proporcionan 16 U/kg de la misma, cantidades que garantizan las recomendaciones de la Food and Drug Administration

TABLA 2. Características de los antivirales activos frente a los virus de la hepatitis B y C<sup>1-6</sup>

Nombre genérico	IFN- $\alpha_{2a}$	IFN- $\alpha_{2b}$	IFN- $\alpha_{2a}$ -PEG
Nombre comercial	Roferon A®	Intrón A®	Pegasys®
Presentación comercial	Jer. 3, 4,5, 6, 9, 18 MU	Jer. 3, 5, 10, 18, 30, 60 MU	Jer. 135 y 180 $\mu$ g
Biodisponibilidad oral	SC 90%	SC 90%	SC 84%
Semivida plasmática	3 h	7-9 h	60-90 h
C <sub>máx</sub>	1.730 pg/ml (36 MU SC)	18-116 U/ml (5 MU SC)	—
Actividad	VHB, VHC	VHB, VHC	VHC, VHB
Restricción dietética	—	—	—
Metabolización	Catabolismo renal	Catabolismo renal	Catabolismo renal
Excreción			
Seguridad embarazo (FDA)	C	C	C
Efectos adversos (EA)	Síndrome gripal Neurotoxicidad Mielosupresión Reacciones psiquiátricas Alteración de las enzimas hepáticas Nefrotoxicidad	Síndrome gripal Neurotoxicidad Mielosupresión Reacciones psiquiátricas Alteración de las enzimas hepáticas Nefrotoxicidad	Síndrome gripal Neurotoxicidad Mielosupresión Reacciones psiquiátricas Alteración de las enzimas hepáticas Nefrotoxicidad
Interacciones	IFN- $\alpha$ puede disminuir el metabolismo de teofilina y de otros fármacos metabolizados a través del citocromo P-450. Puede aumentar el efecto de los anticoagulantes orales. Colchicina puede reducir la eficacia del IFN- $\alpha_{2a}$ . Precaución con otros mielotóxicos. No administrar con vacunas vivas	IFN- $\alpha$ puede disminuir el metabolismo de teofilina y de otros fármacos metabolizados a través del citocromo P-450. Puede aumentar los efectos de los anticoagulantes orales. Potencia la mielotoxicidad de zidovudina. No administrar con vacunas vivas	Los estudios <i>in vitro</i> indican que no interfiere con el metabolismo hepático en los isoenzimas 3A4, 2C9, 2C19 y 2D6. Puede aumentar un 25% el AUC de teofilina (monitorizar toxicidad) (v. IFN- $\alpha_{2a}$ )

AUC: área bajo la curva de niveles plasmáticos; C<sub>máx</sub>: concentración plasmática máxima; EA: efectos adversos; IFN: interferón; PEG: pegilado; SC: subcutáneo; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VO: vía oral; VRS: virus respiratorio sincitial.

(FDA). La inmunoglobulina, administrada durante los primeros días tras el contacto, puede prevenir o atenuar la infección. Está indicada en mujeres embarazadas susceptibles (IgG VVZ negativo), recién nacidos cuya madre haya presentado una infección primaria por varicela entre los 7 días preparto y los 7 días posparto, prematuros nacidos antes de las 28 semanas o con peso al nacer de menos de 1.000 g e inmunodeprimidos con IgG negativa en el momento del contacto (si se repite el contacto después de 3 semanas o más, se requiere una nueva administración de inmunoglobulina)<sup>1</sup>.

El herpes zóster debe ser tratado dentro de las primeras 72 h en pacientes de 50 años o más y en los que sufran dolor intenso o alteraciones neurológicas, para reducir el riesgo de neuralgia postherpética. En adultos jóvenes habitualmente el cuadro es autolimitado. No existe evidencia de que

el tratamiento iniciado después de las primeras 72 h pueda ser eficaz. El herpes zóster oftálmico requiere tratamiento, ya que en un pequeño porcentaje de pacientes puede producir secuelas graves como inflamación ocular crónica, pérdida de visión y dolor. El tratamiento con aciclovir, valaciclovir o famciclovir debe ser iniciado precozmente tanto en el caso de varicela como de herpes zóster. En los casos más graves, como neumonitis o afectación del SNC por VVZ, debe utilizarse el aciclovir por vía intravenosa<sup>2,14</sup>.

A continuación se describen los principales antivirales utilizados en las infecciones por herpesvirus<sup>15</sup>, así como los nuevos fármacos en investigación.

IFN- $\alpha_{2b}$ -PEG	Ribavirina	Lamivudina (3tc)	Adefovir dipivoxilo
PEG Intrón®	Rebetol® (VO) Virazole® (inhulado)	Zeffix®	Adefovir dipivoxilo (se obtiene por uso compasivo)
Jer. 50, 80, 100, 120, 150 $\mu$ g	Cápsulas 200 mg Aerosol 6 g	Comprimidos 100 mg	Comprimidos 10 mg
–	50% (intenso efecto de primer paso)	85%	59%
35-40 h	20-50 h (detectable en plasma hasta 4 semanas después de finalizar el tratamiento)	3-6 h	12-36 h
554 pg/ml (1 $\mu$ g/kg)	1,5 mg/l (600 mg VO) 1-3 mg/l (aerosol 8 h)	1,5 $\mu$ g/ml (6,54 $\mu$ M)	Concentraciones medias: 17,5-21,3 ng/ml
VHC, VHB	VRS, VHC	VHB/VIH-1,2	VHB (VIH a dosis superiores tóxicas)
–	Con alimentos	No	No
Catabolismo renal	Hepático		No
	Renal 30-50%	Renal (70% inalterado)	90% inalterado por vía renal (filtración glomerular y secreción tunular activa)
C	X	C	C
Síndrome gripal Neurotoxicidad Mielosupresión Reacciones psiquiátricas Alteración de las enzimas hepáticas Nefrotoxicidad	Difícil diferenciar de los EA producidos por interferón, parece aumentar la incidencia de tos, prurito y diarreas Vía inhalatoria puede empeorar la función respiratoria	Toxicidad mínima	A la dosis de 10 mg/día se tolera bien. A dosis superiores ha mostrado nefropatía tubular renal relacionada con la dosis y la duración del tratamiento
Estudios con dosis únicas de PegIntron® no han mostrado efecto inhibitorio sobre las isoenzimas hepáticas 1A2, 2C8/9, 2D6 y 3A4 o N-acetiltransferasa. Sin embargo, otros tipos de IFN- $\alpha$ han reducido un 50% la eliminación de teofilina. Precaución (v. IFN- $\alpha_{2b}$ )	Teóricamente podría reducir la eficacia de zidovudina y estavudina. Se desconoce la posible repercusión clínica. Contraindicado con didanosina (toxicidad mitocondrial)	En pacientes con infección por VIH, no se recomienda asociarlo a zalcitabina ni a dosis altas de cotrimoxazol (a dosis profilácticas no se requiere ajuste de dosis). Precaución con nefrotóxicos: posible $\uparrow$ Cp 3tc	No se han observado interacciones con lamivudina, entecavir, paracetamol, ibuprofeno o cotrimoxazol. No es de esperar que tenga interacciones a nivel de metabolismo. Precaución con nefrotóxicos

Categorías de seguridad embarazo (FDA). A: ausencia de riesgos para el feto; B: no teratogenicidad en animales, falta de estudios en humanos; C: no datos de seguridad en embarazadas y los estudios en animales muestran toxicidad fetal o no se han realizado y no deben utilizarse dichos fármacos, a menos que el beneficio potencial supere el posible riesgo fetal.

### Aciclovir

Aciclovir es un nucleósido sintético análogo de purina, estructuralmente relacionado con la guanina. Para su activación, requiere la fosforilación a su derivado trifosfato. La timidincinasa viral convierte aciclovir en aciclovir monofosfato (de ahí la selectividad por las células infectadas) y, posteriormente, enzimas celulares realizan la conversión a di y trifosfato activo. El Aciclovir trifosfato inhibe la síntesis de ADN y la replicación viral compitiendo con la desoxiguanosina trifosfato por la ADN polimerasa viral y siendo incorporado en el ADN viral. Este proceso es altamente selectivo para las células infectadas<sup>1,2</sup>.

Su absorción oral es escasa (15-30%). Es por ello que se han desarrollado profármacos como el valaciclovir con una mejor biodisponibilidad. Su semivida de eliminación en fase

terminal es de 2-3 h en el adulto y puede aumentar hasta 19,5 h en pacientes con insuficiencia renal grave. Su unión a proteínas plasmáticas es escasa (9-33%), por lo que se distribuye ampliamente por el organismo. Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son un 50% de las plasmáticas. Aciclovir cruza la barrera placentaria y en leche materna alcanza unas concentraciones 3 veces mayores a las plasmáticas. Su penetración intraocular es buena, alcanzando unas concentraciones de aproximadamente un tercio de las plasmáticas<sup>2</sup>.

El aciclovir intravenoso es el fármaco de elección para el tratamiento de las infecciones graves causadas por el VHS tipo 1 y 2 o VVZ. El aciclovir oral es eficaz en las infecciones primarias por el VHS, pero es menos eficaz en el tratamiento de las recurrencias. La supresión crónica a largo plazo con aciclovir oral reduce la frecuencia de

TABLA 3. Características de los antivirales activos frente a virus de la influenza y virus sincitial respiratorio<sub>1,6</sub>

Nombre genérico	Amantadina	Zanamivir	Palivizumab
Nombre comercial	Amantadina Llorente® Amantadina Belmac®	Relenza®	Synagis®
Presentación comercial	Cápsulas 100 mg	Rotadisk 4 alv/5 mg	Vial 50, 100 mg
Biodisponibilidad oral	85-90%	Oral 2% Inhalada 4-25%	—
Semivida plasmática	12-18 h	2,5-5,1 h	13-27 días
C <sub>máx</sub>	0,5-0,8 mg/l (200 mg VO)	—	—
CIM <sub>90</sub>	90: < 1 mg/l	—	—
Actividad	Influenza A	Influenza A y B	VRS
Restricción dietética	No	—	—
Metabolización	No	No	—
Excreción	Eliminación renal mayoritaria (90% fármaco activo)	Eliminación renal mayoritaria (> 90% del fármaco activo absorbido). El no absorbido se deposita en la orofaringe y se elimina a través de las heces	—
Seguridad embarazo (FDA) y lactancia	Embriotóxico y teratígeno en animales. Contraindicado. Se elimina a través de la leche materna	C	C
Efectos adversos (EA)	EA a nivel del SNC (nerviosismo, ansiedad, insomnio, confusión) Alteraciones GI Edemas periféricos	Bien tolerado Incidencia de efectos adversos similar a placebo  Raramente broncospasmo (pacientes con asma o EPOC)	Fiebre Reacción en el punto de inyección Vómitos Diarrea
Interacciones	Puede potenciar los EA a nivel del SNC de otros fármacos anticolinérgicos Triamtereno aumenta la toxicidad de amantadina	—	—

CIM<sub>90</sub>: concentración inhibitoria mínima 90%; C<sub>máx</sub>: concentración plasmática máxima; EA: efectos adversos; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GI: gastrointestinal; SNC: sistema nervioso central; VVZ: virus varicela-zóster.  
Categorías de seguridad embarazo (FDA). A: ausencia de riesgos para el feto; B: no teratogenicidad en animales, falta de estudios en humanos; C: no datos de seguridad en embarazadas y los estudios en animales muestran toxicidad fetal o no se han realizado y no deben utilizarse dichos fármacos, a menos que el beneficio potencial supere el posible riesgo fetal.

recurrencias sintomáticas de herpes genital y la diseminación asintomática de virus. El tratamiento oral con aciclovir instaurado en las primeras 24 h del inicio de la erupción reduce la gravedad de la varicela y puede ser útil para tratar el zóster localizado, oftálmico o diseminado<sup>5</sup>. La neuralgia postherpética es una complicación importante del herpes zóster, especialmente en ancianos o pacientes que hayan presentado sintomatología intensa. El uso de aciclovir para la prevención de la neuralgia postherpética es controvertido. Posiblemente el beneficio sea mayor en pacientes inmunodeprimidos<sup>2</sup>. Aciclovir por vía oral es útil en la profilaxis de infecciones herpéticas en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea o de órgano sólido. No debe utilizarse en el tratamiento de la infección por CMV, ya que la concentración inhibitoria al 50% (CI<sub>50</sub>) es de 50 a 2.000 veces superior que para el VHS<sup>1</sup>.

El VHS puede desarrollar resistencia a aciclovir a través de la selección de mutantes deficientes en timidincinasa o alteración de la especificidad del sustrato por esta enzima.

Más raramente, puede producirse por mutación de la ADN-polimerasa viral. Sin embargo, los virus deficientes en timidincinasa suelen presentar una menor infectividad. A pesar de su amplio uso la frecuencia de aparición de resistencias es baja (0,3% en pacientes inmunocompetentes y 4-7% en los inmunodeprimidos)<sup>16</sup>. Los pacientes con SIDA pueden desarrollar infecciones mucocutáneas por VHS resistentes a aciclovir. También se ha descrito resistencia del VVZ, probablemente por mecanismos similares. Las cepas resistentes pueden presentar problemas en pacientes inmunodeprimidos<sup>2</sup>.

Las cepas de VHS resistentes a aciclovir habitualmente presentan resistencia cruzada a penciclovir y famciclovir<sup>1</sup>. Las infecciones por VHS o VVZ resistentes a aciclovir pueden responder a foscarnet<sup>5</sup>, ya que este fármaco no requiere timidincinasa viral para ser activado<sup>2</sup>.

Dado que aciclovir se elimina principalmente inalterado por vía renal, debe ajustarse la dosis en pacientes con insuficiencia renal (tabla 5). Debe ser utilizado también con precaución en pacientes con alteraciones neurológicas,

hipoxia importante, alteraciones electrolíticas e insuficiencia hepática grave<sup>2</sup>.

Aciclovir puede causar alteraciones gastrointestinales, cefalea y erupciones cutáneas. Por vía intravenosa puede producir flebitis e inflamación en las zonas de infusión o extravasación. Aciclovir intravenoso también puede causar disfunción renal reversible debida a nefropatía cristalina; la infusión rápida, la deshidratación, la insuficiencia renal y las dosis altas aumentan el riesgo<sup>5</sup>. Es por ello que debe administrarse en perfusión lenta (1 h), asegurar una adecuada hidratación del paciente y evitar la asociación a otros nefrotóxicos<sup>2</sup>. El fármaco por vía intravenosa (y, raramente, oral) se ha asociado a encefalopatía, incluyendo letargia, somnolencia, temblores, alucinaciones, convulsiones y coma<sup>5</sup>. El riesgo es mayor en ancianos y pacientes con insuficiencia renal<sup>2</sup>. Raramente se ha descrito hepatitis<sup>2</sup>. Se han descrito algunos casos de púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome hemolítico-urémico en pacientes inmunocomprometidos que recibieron dosis altas por vía parenteral<sup>2</sup>.

Por vía tópica, especialmente cuando se aplica a lesiones genitales, puede producir escozor, prurito y eritema. La pomada ocular puede producir también escozor, blefaritis o conjuntivitis<sup>2</sup>.

### **Penciclovir**

Análogo de aciclovir comercializado en crema al 1% para aplicación tópica (Vectavir®). Está indicado en el tratamiento del herpes labial. Un reciente estudio sugiere una eficacia clínica demostrable en esta indicación<sup>1</sup>. Se aplica cada 2 h, excepto durante noche, 4 días. No existen datos comparativos con aciclovir<sup>6</sup>.

### **Famciclovir**

Famciclovir se convierte rápidamente en penciclovir tras su administración oral. Constituye una alternativa al aciclovir, con una mejor biodisponibilidad (75%). No obstante, las cepas del VHS y VVZ resistentes a aciclovir o valaciclovir suelen presentar resistencia cruzada a famciclovir. Puede producir cefalea, náuseas y diarrea<sup>2</sup>.

### **Valaciclovir**

El valaciclovir es un profármaco del aciclovir que se metaboliza casi totalmente a aciclovir tras su administración oral. Su eficacia es similar a la del aciclovir y su mejor biodisponibilidad (55%) permite una posología más cómoda, pero hay menos experiencia con su uso. Las concentraciones plasmáticas de aciclovir conseguidas con dosis altas de valaciclovir oral son similares a las obtenidas con aciclovir intravenoso<sup>5</sup>. En el herpes orolabial, los antivirales por vía tópica han mostrado un beneficio limitado. Recientes estudios han demostrado el beneficio de una terapia corta (incluso un solo día) con dosis altas de valaciclovir en esta indicación. En el herpes genital (primer episodio o recurrencias), el valaciclovir 2 veces al día es tan eficaz como el aciclovir administrado 5 veces al día. En las recurrencias, el tratamiento durante sólo 3 días ha sido efectivo. El valaciclovir a dosis de 500 mg cada 24 h es eficaz en la supresión del herpes genital, pero puede ser necesaria una dosis mayor (500 mg cada 12 h) en pacientes con recurrencias frecuentes. En el

tratamiento del herpes zóster en pacientes inmunocompetentes mayores de 50 años valaciclovir consiguió una resolución más rápida del dolor, con un acortamiento de la neuralgia postherpética, en comparación con aciclovir.

Valaciclovir suele ser bien tolerado, con efectos adversos parecidos a aciclovir. Se han descrito casos de púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome urémico hemolítico en algunos pacientes inmunodeprimidos tratados con dosis altas durante tiempo prolongado. Pueden producirse alucinaciones y confusión.

### **Nuevos fármacos**

El (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina (BVDU), que actúa frente a VHS-1 y VVZ inhibiendo la ADN-polimerasa viral y, eventualmente, incorporándose al ADN. Recientemente se ha descubierto una nueva clase de análogos de nucleósidos con estructura de pirimidina bicíclica (BCNA) con actividad selectiva para VVZ<sup>19</sup>.

## **Antivirales activos frente a citomegalovirus**

Citomegalovirus es un betaherpesvirus ubicuo que infecta a animales y humanos. Tras la infección primaria, que suele pasar desapercibida, el CMV humano persiste en una forma latente que puede reactivarse produciendo enfermedad por CMV. Esta reactivación suele producirse en pacientes inmunodeprimidos (trasplantados o con infección por VIH) o en huéspedes con el sistema inmunológico inmaduro. La enfermedad por CMV puede afectar diferentes órganos, causando principalmente neumonitis y retinitis. El tratamiento de elección es ganciclovir intravenoso, que posiblemente en un futuro sea sustituido por valganciclovir oral. Cuando ganciclovir esté contraindicado o en presencia de resistencias puede utilizarse como alternativa foscarnet<sup>1</sup>. Cidofovir es de segunda elección debido a su toxicidad y conserva su actividad frente a CMV resistentes a los anteriores. Después del tratamiento de inducción durante 3 semanas, los pacientes inmunodeprimidos requieren terapia de mantenimiento para evitar las recaídas. Ésta puede realizarse con dosis menores de ganciclovir intravenoso o con ganciclovir oral 1 g cada 8 h, que debe ser administrado con alimentos para lograr una adecuada absorción. Valganciclovir es una alternativa interesante debido a su mejor biodisponibilidad<sup>1</sup> (tablas 2 y 4).

La infección congénita por CMV puede causar lesión cerebral y pérdida de oído en el recién nacido. Los antivirales activos frente a CMV están contraindicados en el embarazo<sup>20</sup> y tampoco se ha demostrado que pudieran prevenir la transmisión al neonato<sup>1</sup>. En general, no existe evidencia de que el uso de antivirales aporte algún beneficio en la infección aguda neonatal. Además, el ganciclovir ha producido daño testicular en los roedores, por lo que podría causar infertilidad<sup>1</sup>.

En pacientes trasplantados la prevención de CMV puede realizarse mediante dos estrategias<sup>7</sup>: la profiláctica o la preventiva. La profilaxis consiste en adoptar medidas dirigidas a evitar la infección (en pacientes seronegativos,

TABLA 4. Dosificación de los antivirales en sus principales indicaciones<sup>1-7</sup>

Indicación			Grupo de población	Fármaco
Virus del herpes simple. Tratamiento	Herpes simple primario	No complicado	Adultos	Aciclovir <sup>2</sup>
				Valaciclovir <sup>2,3</sup>
				Famciclovir <sup>2,3</sup>
		Pacientes inmunodeprimidos/ Enfermedad grave	Adultos	Aciclovir <sup>4,5</sup>
			Niños de 3 meses a 12 años	Aciclovir <sup>5</sup>
			Neonatos y hasta 3 meses	Aciclovir <sup>5</sup>
	Encefalitis por VHS		Adultos	Aciclovir <sup>4,5</sup>
			Niños de 3 meses a 12 años	Aciclovir <sup>4,5</sup>
	VHS recurrente	No complicado	Adultos	Aciclovir <sup>2</sup>
				Valaciclovir <sup>2,3</sup>
				Famciclovir <sup>2,3</sup>
		Pacientes inmunodeprimidos	Adultos	Aciclovir <sup>2</sup>
				Aciclovir <sup>4,5</sup>
Valaciclovir <sup>2,3</sup>				
Herpes labial			Aciclovir 5% crema	
			Penciclovir 1% crema	
Infecciones herpéticas oculares (VHS o VVZ)			Aciclovir 3% pomada oftálmica <sup>6</sup>	
Sospecha de VHS resistente		Adultos	Foscarnet <sup>7,8</sup>	
Virus del herpes simple	Herpes genital recurrente. Terapia supresiva	Inmunocompetentes	Adultos	Aciclovir <sup>2</sup>
				Valaciclovir <sup>2,3</sup>
				Famciclovir <sup>2,3</sup>
		Inmunodeprimidos	Adultos	Aciclovir
				Valaciclovir <sup>2,3</sup>
Famciclovir <sup>2,3</sup>				
Virus varicela zóster (VVZ)	Varicela	Inmunocompetentes	Adultos	Aciclovir <sup>2</sup>
			Niños < 2 años	Aciclovir
			2-5 años	Aciclovir
			6-12 años	Aciclovir
			Adultos	Valaciclovir <sup>2,3</sup>
		Enfermedad grave/pacientes inmunodeprimidos	Adultos	Aciclovir <sup>4,5</sup>
			Niños de 3 meses a 12 años	Aciclovir <sup>4,5</sup>
		Zóster	No complicado	Adultos
	Valaciclovir <sup>2,3</sup>			
	Famciclovir <sup>2,3</sup>			
	Pacientes inmunodeprimidos		Adultos	Aciclovir <sup>4,5</sup>
				Valaciclovir <sup>2,3</sup>
	Famciclovir <sup>2,3</sup>			
Sospecha de resistencia VVZ		Adultos	Foscarnet <sup>7,8</sup>	

Dosis <sup>1</sup>	Vía	Duración	Comentarios
200 mg 5 veces al día o 400 mg c/8 h 3 veces al día	VO	7-10 días	El tratamiento debe ser iniciado de forma temprana para obtener un resultado óptimo
1 g c/12 h	VO	7-10 días	Más efectivo si se inicia en las primeras 48 h
250 mg c/8 h	VO	5-10 días	
5-10 mg/kg c/8 h	IV	5-7 días	Considerar aumento hasta 15 mg/kg (máx 20 mg/kg)
10 mg/kg c/8 h	IV	7 días	
10 mg/kg c/8 h	IV	10 días-3 semanas	Se han utilizado dosis de 15 y 20 mg/kg c/8 h. Sin embargo, no existen suficientes datos de eficacia y seguridad. Monitorizar neutrófilos
10-15 mg/kg c/8 h	IV	10-14 días o más	Dosis máxima IV: 20 mg/kg c/8 h
20 mg/kg c/8 h	IV	10-14 días o más	
200 mg 5 veces al día o 400 mg c/8 h o 800 mg c/12 h	VO	5 días	El tratamiento debe ser iniciado de forma temprana para obtener un resultado óptimo
500 mg c/12 h o 1 g c/24 h	VO	5 días	Iniciar tratamiento en fase prodrómica
125 mg c/12 h	VO	5 días	Iniciar tratamiento en fase prodrómica
200 mg 5 veces al día o 400 mg c/8 h	VO	5-10 días	La duración puede ser mayor en función de la resolución de los síntomas
5 mg/kg c/8 h	IV	5-10 días	
1 g c/12 h	VO	5-10 días	
500 mg c/12 h	VO	7 días	Iniciar las primeras 48 h
c/4 h durante el día	Tópica	5-10 días	Iniciar lo antes posible
c/2 h durante el día	Tópica	4 días	
5 veces al día	Tópica ocular	Hasta 3 días después de la curación	La queratitis herpética puede requerir tratamiento sistémico
40 mg/kg c/8-12 h (perfusión lenta)	IV	2-3 semanas o hasta curación	Evitar en IR moderada a grave. Reducir dosis en caso de IR leve. Asegurar hidratación adecuada y monitorizar función renal y electrolitos
400 mg c/12 h (reducir dosis a lo largo del tiempo)	VO	Hasta 12 meses	A los 6-12 meses, suspender tratamiento hasta que se produzcan 2 recurrencias en 6-12 meses
500 mg c/24 h	VO		Si $\geq 10$ recurrencias anuales, usar la misma pauta que para inmunodeprimidos
250 mg c/12 h	VO		Reevaluar tras 6-12 meses de tratamiento
400-800 mg c/8-12 h	VO		
500 mg/12 h	VO		
500 mg/12 h	VO		
800 mg 5 veces al día	VO	5-10 días	Iniciar dentro de las primeras 24 h de la aparición de la erupción
200 mg c/6 h	VO	5 días	
400 mg c/6 h	VO	5 días	
800 mg c/6 h	VO	5 días	
1 g c/8 h	VO	7 días	Iniciar tratamiento dentro de las primeras 72 h
5-10 mg/kg c/8 h	IV	5-7 días	Pueden requerir tratamiento más prolongado en función de la sintomatología
20 mg/kg c/8 h	IV	5-7 días	Pueden requerir tratamiento más prolongado en función de la sintomatología
800 mg 5 veces al día	VO	7-10 días	
1 g c/8 h	VO	7 días	Iniciar tratamiento en las primeras 72 h
250 mg c/8 h o 750 mg c/24 h <sup>9</sup>	VO	7 días	
10 mg c/8 h	IV	7 días	Puede requerir tratamiento más prolongado
1 g c/8 h	VO	7 días	Iniciar tratamiento en las primeras 72 h
500 mg c/8 h	VO	10 días	
40 mg/kg c/8 h (perfusión lenta)	IV	2-3 semanas o hasta curación	Evitar en IR moderada a grave. Reducir dosis en caso de IR leve. Asegurar hidratación adecuada y monitorizar función renal y electrolitos

Continúa

TABLA 4. Dosificación de los antivirales en sus principales indicaciones<sup>1-7</sup> (Continuación)

Indicación			Grupo de población	Fármaco		
Citomegalovirus	Enfermedad aguda por CMV, incluyendo retinitis	De elección:	Adultos	Ganciclovir <sup>10</sup>		
			Niños	Ganciclovir <sup>10,11</sup>		
			Prematuros	Ganciclovir <sup>10</sup>		
			Adultos	Valganciclovir		
		Alternativas:	Adultos	Foscarnet <sup>7,8</sup>		
				Cidofovir <sup>3</sup>		
			Adultos	Fomivirsén <sup>12</sup>		
		Trasplante Tratamiento preventivo	De elección:	Adultos	Ganciclovir <sup>10</sup>	
				Adultos	Foscarnet	
			Alternativas:	Adultos	Cidofovir	
Adultos						
Citomegalovirus	Retinitis por CMV. Pauta de mantenimiento	Pacientes con riesgo de recaída	Adultos	Ganciclovir <sup>10</sup>		
			Niños	Ganciclovir <sup>10,11</sup>		
			Adultos	Ganciclovir		
			Adultos	Ganciclovir implantes intravítreos		
			Adultos	Valganciclovir <sup>3</sup>		
			Adultos	Foscarnet <sup>7,8</sup>		
			Adultos	Cidofovir		
			Adultos	Fomivirsén <sup>12</sup>		
			Profilaxis CMV	Trasplante de órgano sólido/médula ósea	Adultos	Ganciclovir <sup>13</sup>
					Adultos	Foscarnet
	Trasplante de médula ósea	Adultos		Aciclovir <sup>2,4,5</sup>		
		Adultos		Valaciclovir		
	VIH	Niños gravemente inmunodeprimidos con CMV+	Ganciclovir <sup>11</sup>			
	VIH	Niños que hayan presentado enfermedad muy grave por CMV	Ganciclovir <sup>10</sup>			
Influenza	Tratamiento		Adultos y niños $\geq 7$ años	Zanamivir		
			Adultos y niños $> 9$ años (con peso $> 40$ kg)	Amantadina		
			Niños de 1 a 9 años	Amantadina		

Dosis <sup>1</sup>	Vía	Duración	Comentarios
5 mg/kg c/12 h (en 1 h)	IV	2-4 semanas	Reducir dosis si IR. Monitorizar función renal y electrolitos
2,5 mg/kg c/8 h	IV		Se han empleado dosis de hasta 6,5 mg/kg c/8 h en niños con enfermedad grave por CMV postrasplante de médula ósea
10 mg/kg diarios, repartidos en varias tomas	IV		Información escasa
900 mg c/12 h con alimentos	VO	21 días	Administrar con alimentos
90 mg/kg c/12 h (en 1,5-2 h) o 60 mg c/8 h (en 1 h)	IV	2-3 semanas	Evitar en insuf renal moderada a grave. Reducir dosis en caso de IR leve. Asegurar hidratación adecuada y monitorizar función renal y electrolitos
3-5 mg/kg una vez por semana (junto con probenecid)	IV	2 semanas	Evitar en IR moderada a grave. Reducir dosis en caso de IR leve. Monitorizar función renal y electrolitos. Hidratar previamente y administrar probenecid 2 g VO 3 h antes y 1 g a las 2 h y 8 h postinfusión
330 µg c/2 semanas	Intravítreo	Un total de 2 administraciones	Monitorizar campos visuales y presión intraocular
5 mg/kg c/12 h 14 días seguido de mantenimiento 5 mg/kg de 3 a 5 días por semana	IV		Como alternativa, no hacer mantenimiento después de los 14 días y si durante el seguimiento aparece Ag o PCR+ repetir el tratamiento inicial. Reducir dosis si IR. Monitorizar función renal y electrolitos
60 mg/kg c/12 h 14 días seguido de mantenimiento 90 mg/kg de 3 a 5 días por semana	IV		Como alternativa, no hacer mantenimiento después de los 14 días y si durante el seguimiento aparece Ag o PCR+ repetir el tratamiento inicial. Evitar en insuf renal moderada a grave. Reducir dosis en caso de IR leve. Asegurar hidratación adecuada y monitorizar función renal y electrolitos
3-5 mg/kg una vez por semana × 2 semanas seguido de 3-5 mg/kg c/2 semanas	IV		
5 mg/kg c/24 h 7 días por semana o 6 mg/kg c/24 h 5 días por semana	IV		Reducir dosis si IR. Monitorizar función renal y electrolitos
6-6,5 mg/kg c/24 h 5-7 días por semana	IV		Documentación escasa. Edades entre 2,5 y 9 años
1 g c/8 h	VO		Administrar con alimentos
1 implante c/5-8 meses	Intravítreo	Sustituir el implante cuando se aprecie progresión de la retinitis	Su eficacia y seguridad no han sido establecidas en niños < 9 años
900 mg c/24 h	Oral		Administrar con alimentos
90-120 mg/kg c/24 h (en 2 h)	IV		
5 mg/kg c/2 semanas	IV		
330 µg c/4 semanas	Intravítreo		
1g c/8 h 5 mg/kg/día 5 días por semana	VO IV		Administrar con alimentos
90 mg/kg c/12 h × 5 días seguido de 90 mg/kg 3 veces por semana			
500 mg/m <sup>2</sup> IV c/8 h del día -5 al +30 ± 800 mg VO 5 veces al día c/6 h hasta el 6.º mes	IV/VO		Aciclovir y valaciclovir no deben utilizarse como tratamiento del CMV
1.000 mg c/6 h	VO		
30-50 mg/kg c/8 h	VO		Administrar con alimentos
5 mg/kg c/24 h	IV	De por vida	
10 mg c/12 h	Inhalado	5 días	
100 mg c/12 h	VO	5 días	En pacientes > 65 años reducir a 100 mg c/24 h
5 mg/kg c/24 h (máx. 150 mg/día)	VO	5 días	

Continúa

TABLA 4. Dosificación de los antivirales en sus principales indicaciones<sup>1-7</sup> (Continuación)

Indicación		Grupo de población	Fármaco
Influenza	Profilaxis	Adultos y niños $\geq 7$ años	Zanamivir
		Adultos y niños $> 9$ años (con peso $> 40$ kg)	Amantadina
		Niños de 1 a 9 años	Amantadina
Virus sincitial respiratorio	Tratamiento	Adultos y niños	Ribavirina
Virus sincitial respiratorio	Profilaxis	Niños	Palivizumab
Hepatitis B crónica	Tratamiento	Adultos	Lamivudina <sup>2</sup>
		Niños $\geq 2$ años	Lamivudina
		Pacientes con factores predictivos de buena respuesta	IFN- $\alpha_{2b}$ <sup>3</sup>
		Pacientes con factores predictivos de buena respuesta	IFN- $\alpha_{2a}$ <sup>3</sup>
		Adultos	Adefovir <sup>2,3,14</sup>
Hepatitis C crónica	Tratamiento de elección	Adultos	Ribavirina + IFN- $\alpha_{2b}$ -PEG <sup>3</sup>
			Ribavirina + IFN- $\alpha_{2a}$ -PEG <sup>3</sup>
			Ribavirina + IFN- $\alpha_{2b}$ <sup>3</sup>
			Ribavirina + IFN- $\alpha_{2a}$ <sup>3</sup>
Hepatitis C crónica	Pacientes en los cuales ribavirina está contraindicada o no la toleran	Adultos	IFN- $\alpha_{2b}$ -PEG
			IFN- $\alpha_{2a}$ -PEG-monoterapia <sup>3</sup>
			IFN- $\alpha_{2b}$ monoterapia <sup>3</sup>
			IFN- $\alpha_{2a}$ monoterapia <sup>3</sup>

API: agua para inyectable; CMV: citomegalovirus; IM: intramuscular; IR: insuficiencia renal; IV: intravenoso; SC: subcutáneo; SF: suero fisiológico;

SG5%: suero glucosado al 5%; VHS: virus del herpes simple; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VO: vía oral; VVZ: virus varicela zóster.

<sup>1</sup>Si no se especifica lo contrario, la dosis indic/es la que debe utilizarse en c/administración (p. ej., 20 mg/kg c/8 h = 60 mg/kg diarios).

<sup>2</sup>Con o sin alimentos.

<sup>3</sup>Su eficacia y seguridad no han sido evaluadas en pediatría.

<sup>4</sup>Dosis máxima IV: 20 mg/kg c/8 h.

<sup>5</sup>Aciclovir: reconstituir el vial de 250 mg/10 ml con API o SF. Diluir dosis total en 50-100 ml SF o SG 5% (a una concentración menor de 5 mg/ml).

Administrar en mínimo 60 min.

<sup>6</sup>Como alternativa, aciclovir oral 400 mg 5 veces al día ha sido igual de útil en el tratamiento de ulceraciones corneales.

<sup>7</sup>Su eficacia y seguridad no se han evaluado en pediatría. Sin embargo, en algunos casos se han utilizado la misma dosificación/kg de peso que en adultos.

<sup>8</sup>Foscarnet: IV por vía central sin diluir (24 mg/ml) o por vía periférica diluyendo a la mitad (12 mg/ml) con SF o SG 5%. Administrar en 1-2 h (según dosis).

<sup>9</sup>Esta es la dosis indicada en España. En EE.UU. se suele utilizar 500 mg c/8 h durante 7 días

<sup>10</sup>Ganciclovir: reconstituir vial con API. Diluir en SF o SG 5% ( $C_{máx}$  10 mg/ml). Administrar en 60 min.

<sup>11</sup>Ganciclovir debe ser administrado con precaución en niños debido al riesgo de carcinogénesis y toxicidad reproductiva a largo plazo.

Dosis <sup>1</sup>	Vía	Duración	Comentarios
10 mg c/24 h	Inhalado	6 semanas	
100 mg c/24 h	VO	Como mínimo 10 días post-exposición	
5 mg/kg c/24 h (máx. 150 mg/día)	VO		
20 mg/ml solución durante 12-18 h al día o 60 mg/ml en 2 h c/12 h	Inhalado	3-7 días	Teratogénico
15 mg/kg 1 vez al mes	IM	La temporada de riesgo	(V. texto)
100 mg c/24 h	VO	12 meses o más	
3 mg/kg c/24 h (máx. 100 mg)	VO		No hay datos de seguridad más allá de 12 meses
5-10 MU 3 veces por semana	SC	4-6 meses	
2,5-5 MU/m <sup>2</sup> sup. corporal 3 veces por semana	SC	4-6 meses	
10 mg c/24 h, con o sin alimentos	VO	12 meses o más	
Ribavirina <sup>15</sup> : 800 mg/24 h (< 65 kg); 1g/24 h (65-85 kg); 1,2 g/24 h (> 85 kg) PEG interferón (dosis semanal): ≤ 60kg:80 µg; 61-75kg: 100 µg; 76-85kg:120 µg; > 85kg:150 µg	Ribavirina: VO Interferón: SC o IM	6-12 meses (v. texto)	Ajustar dosis si toxicidad/IR (tablas 5 y 6) En pacientes con genotipos 2 o 3 puede reducirse la dosis a 800 mg diarios (a criterio del médico en función del peso)
Ribavirina <sup>16</sup> : 1 g c/24 h (< 75 kg) o 1,2 g c/24 h (> 75 kg) IFN-PEG (dosis semanal): 180 µg	Ribavirina: VO Interferón: SC o IM	6-12 meses (v. texto)	Ajustar dosis si toxicidad/IR (tablas 5 y 7). En pacientes con genotipos 2 o 3 puede reducirse la dosis a 800 mg diarios (a criterio del médico en función del peso)
Ribavirina <sup>15</sup> : 800 mg/24 h (< 65 kg); 1 g/24 h (65-85 kg); 1,2 g/24 h (> 85 kg) IFN: 3 MU tres veces por semana	Ribavirina: VO SC o IM	6-12 meses (v. texto)	Ajustar dosis si toxicidad/IR. En pacientes con genotipos 2 o 3 puede reducirse la dosis a 800 mg diarios (a criterio del médico en función del peso)
Ribavirina <sup>16</sup> : 1g c/24 h (< 75 kg) o 1,2 g c/24 h (> 75 kg) IFN: Pacientes naïve: 3 a 4,5 MU tres veces por semana Pacientes con recidiva <sup>17</sup> : 4,5 MU tres veces por semana	Ribavirina: VO Interferón: SC o IM	6-12 meses (v. texto)	Ajustar dosis si toxicidad/IR. En pacientes con genotipos 2 o 3 puede reducirse la dosis a 800 mg diarios (a criterio del médico en función del peso)
0,5-1 mg/kg semanales monoterapia <sup>3</sup>	SC o IM	12 meses	
180 µg semanales	SC o IM	12 meses	
3 MU 3 veces por semana	SC o IM	12-18 meses (v. texto)	
3 a 6 MU 3 veces por semana durante 6 meses, seguido de 3 MU tres veces por semana 6 meses más	IFN: SC o IM	12 meses (v. texto)	

<sup>12</sup>Fomivirsen no se encuentra comercializado en España.<sup>13</sup>En la actualidad, ganciclovir oral sólo está indicado para el tratamiento de pacientes con infección por VIH, por lo que esta indicación debe solicitarse por "uso compasivo".<sup>14</sup>En la actualidad debe solicitarse por "uso compasivo".<sup>15</sup>Ribavirina (Rebetol®):800 mg/día: 400 mg en el desayuno y 400 mg en la cena; 1 g/día: 400 mg en el desayuno y 600 mg en la cena; 1,2 g/día: 600 mg en el desayuno y 600 mg en la cena<sup>16</sup>Ribavirina (Copegus®): 1 g/día: 600 mg en el desayuno y 400 mg en la cena. Ribavirina 1,2 g/día: 600 mg en el desayuno y 600 mg en la cena.<sup>17</sup>Pacientes que hayan respondido previamente a la monoterapia con IFN-α pero que hayan recidivado tras la finalización del tratamiento.

TABLA 5. Ajustes de dosis en pacientes adultos con insuficiencia renal<sup>2,3,6</sup>

Fármaco	Insuficiencia renal (ClCr expresado en ml/min)	Hemodiálisis	Insuficiencia hepática
Aciclovir IV	Administrar la misma dosis y espaciar intervalos: <b>ClCr 25-50:</b> c/12 h <b>ClCr 10-25:</b> c/24 h	50% de la dosis c/24 h + 50% dosis suplementario post-HD CAPD: 50% de la dosis c/24 h	Debido a su eliminación mayoritariamente por vía renal probablemente no requiera ajuste de dosis
Aciclovir VO	<b>ClCr 10-25:</b> VHS: misma pauta y VVZ: 800 mg c/8 h	<b>ClCr &lt; 10:</b> VHS: 200 mg c/12 h y VVZ: 800 mg c/12 h + 50% dosis suplementario post-HD CAPD: 600 mg c/24 h (VHS), 800 mg c/24 h (VVZ)	Debido a su eliminación mayoritariamente por vía renal probablemente no requiera ajuste de dosis
Adefovir	<b>ClCr ≥ 50:</b> 10 mg c/24 h <b>ClCr 20-49:</b> 10 mg c/48 h <b>ClCr 10-19:</b> 10 mg c/72 h	10 mg por semana tras la HD	No requiere ajuste de dosis
Amantadina	<b>ClCr 30-50:</b> 100 mg c/24 h <b>ClCr 15-29:</b> 100 mg c/48 h <b>ClCr &lt; 15:</b> 200 mg semanales	200 mg por semana. No requiere suplementos post-HD o diálisis peritoneal	No requiere ajuste de dosis
Cidofovir	Contraindicado en pacientes con Cr > 133 mcM (> 1,5 mg/dl), <b>ClCr &lt; 55</b> . Si durante la terapia se produce un aumento de Cr sérica de 0,3-0,5 ml/dl o proteinuria > 2+, reducir la dosis a 3 mg/kg. Si el aumento es superior a 0,5 mg/dl, suspender	Contraindicado	Debido a su eliminación mayoritariamente por vía renal probablemente no requiera ajuste de dosis
Famciclovir	<i>Pacientes inmunocompetentes con herpes zoster o episodio inicial de herpes genital:</i> <b>ClCr &gt; 60:</b> 500 mg c/8 h; <b>ClCr 40-59:</b> 500 mg c/12 h; <b>ClCr 20-39:</b> 500 mg c/24 h; <b>ClCr &lt; 20:</b> 250 mg c/24 h <i>Pacientes inmunocompetentes con herpes genital agudo recurrente:</i> <b>ClCr ≥ 40:</b> 125 mg c/12 h; <b>ClCr &lt; 40:</b> 125 mg c/24 h. <i>Pacientes inmunocompetentes, para la supresión del herpes genital recurrente:</i> <b>ClCr ≥ 40:</b> 250 mg c/12 h; <b>ClCr 20-39:</b> 125 mg c/12 h; <b>&lt; 20:</b> 125 mg c/24 h <i>Pacientes inmunodeprimidos: herpes zóster</i> <b>ClCr &gt; 60:</b> 500 mg c/8h; <b>ClCr 40-59:</b> 500 mg c/12 h; <b>ClCr 20-39:</b> 500 mg c/24 h; <b>ClCr &lt; 20:</b> 250 mg c/24 h. <i>Pacientes inmunodeprimidos: herpes simple:</i> <b>ClCr ≥ 40:</b> 500 mg c/12 h; <b>ClCr 20-39:</b> 500 mg c/24 h; <b>ClCr &lt; 20:</b> 250 mg c/24 h	Administrar 125-250 mg (según diagnóstico) después de cada sesión de hemodiálisis	No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática compensada. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave descompensada
Foscarnet	<b>(ClCr expresado en ml/kg/min):</b> <i>Inducción retinitis CMV en SIDA:</i> Equivalente a pauta habitual de 90 mg/kg c/12h: <b>ClCr &gt; 1,4:</b> 90 mg/kg c/12 h; <b>ClCr 1,4-1:</b> 70 mg/kg c/12 h; <b>ClCr 1-0,8:</b> 50 mg/kg c/12 h; <b>ClCr 0,8-0,6:</b> 80 mg/kg c/24 h; <b>ClCr 0,6-0,5:</b> 60 mg/kg c/24 h; <b>ClCr 0,5-0,4:</b> 50 mg/kg c/24 h; <b>ClCr &lt; 0,4:</b> no recomendado Equivalente a pauta habitual de 60 mg/kg c/8 h: <b>ClCr &gt; 1,4:</b> 60 mg/kg c/8 h; <b>ClCr 1,4-1:</b> 45 mg/kg c/8 h; <b>ClCr 1-0,8:</b> 50 mg/kg c/12 h; <b>ClCr 0,8-0,6:</b> 40 mg/kg c/12 h; <b>ClCr 0,6-0,5:</b> 60 mg/kg c/24 h; <b>ClCr 0,5-0,4:</b> 50 mg/kg c/24 h; <b>ClCr &lt; 0,4:</b> no recomendado <i>Mantenimiento retinitis CMV en SIDA:</i> Equivalente a pauta habitual de 90 mg/kg c/24 h: <b>ClCr &gt; 1,4:</b> 90 mg/kg c/24 h; <b>ClCr 1,4-1:</b> 70 mg/kg c/24 h; <b>ClCr 1-0,8:</b> 50 mg/kg c/24 h; <b>ClCr 0,8-0,6:</b> 80 mg/kg c/48 h; <b>ClCr 0,6-0,5:</b> 60 mg/kg c/48 h; <b>ClCr 0,5-0,4:</b> 50 mg/kg c/48 h; <b>ClCr &lt; 0,4:</b> no recomendado	No recomendado	Debido a su eliminación mayoritariamente por vía renal probablemente no requiera ajuste de dosis

Continúa

TABLA 5. Ajustes de dosis en pacientes adultos con insuficiencia renal<sup>2,3,6</sup> (Continuación)

Fármaco	Insuficiencia renal (ClCr expresado en ml/min)	Hemodiálisis	Insuficiencia hepática
Foscarnet (continuación)	(ClCr expreado en ml/kg/min): Equivalente a pauta habitual de 120 mg/kg c/24 h: <b>ClCr &gt; 1,4:</b> 120 mg/kg c/24 h; <b>ClCr 1,4-1:</b> 90 mg/kg c/24 h; <b>ClCr 1-0,8:</b> 65 mg/kg c/24 h; <b>ClCr 0,8-0,6:</b> 105 mg/kg c/48 h; <b>ClCr 0,6-0,5:</b> 80 mg/kg c/48 h; <b>ClCr 0,5-0,4:</b> 65 mg/kg c/48 h; <b>ClCr &lt; 0,4:</b> no recomendado <i>Infecciones mucocutáneas por VHS:</i> Equivalente a pauta habitual de 40 mg/kg c/12 h: <b>ClCr &gt; 1,4:</b> 40 mg/kg c/12 h; <b>ClCr 1,4-1:</b> 30 mg/kg c/12 h; <b>ClCr 1-0,8:</b> 20 mg/kg c/12 h; <b>ClCr 0,8-0,6:</b> 35 mg/kg c/24 h; <b>ClCr 0,6-0,5:</b> 25 mg/kg c/24 h; <b>ClCr 0,5-0,4:</b> 20 mg/kg c/24 h; <b>ClCr &lt; 0,4:</b> no recomendado Equivalente a pauta habitual de 40 mg/kg c/8 h: <b>ClCr &gt; 1,4:</b> 40 mg/kg c/8 h; <b>ClCr 1,4-1:</b> 30 mg/kg c/8 h; <b>ClCr 1-0,8:</b> 35 mg/kg c/12 h; <b>ClCr 0,8-0,6:</b> 25 mg/kg c/12 h; <b>ClCr 0,6-0,5:</b> 40 mg/kg c/24 h; <b>ClCr 0,5-0,4:</b> 35 mg/kg c/24 h; <b>ClCr &lt; 0,4:</b> no recomendado		
Ganciclovir IV	<b>ClCr ≥ 70:</b> 5 mg/kg c/12 h en inducción y 5 mg/kg c/24 h mantenimiento <b>ClCr 50-69:</b> 2,5 mg/kg c/12 h en inducción y 2,5 mg/kg c/24 h mantenimiento <b>ClCr 25-49:</b> 2,5 mg/kg c/24 h en inducción y 1,25 mg/kg c/24 h mantenimiento <b>ClCr 10-24:</b> 1,25 mg/kg c/24 h en inducción y 0,625 mg/kg c/24 h mantenimiento	Puede reducir un 50% los niveles plasmáticos En inducción 1,25 mg/kg post-HD y mantenimiento 0,625 mg/kg post-HD Máximo 3 veces por semana	Debido a su eliminación mayoritariamente por vía renal probablemente no requiera ajuste de dosis
Ganciclovir VO	<b>ClCr ≥ 70:</b> 1.000 mg c/8 h <b>ClCr 50-69:</b> 500 mg c/8 h <b>ClCr 25-49:</b> 500 mg c/12 h <b>ClCr 10-24:</b> 500 mg c/24 h	500 mg post-HD 3 veces por semana	Debido a su eliminación mayoritariamente por vía renal probablemente no requiera ajuste de dosis
IFN- $\alpha_{2a}$	Contraindicado en insuficiencia renal grave	Contraindicado	Contraindicado en insuficiencia hepática avanzada
IFN- $\alpha_{2b}$	Contraindicado en insuficiencia renal grave	Contraindicado	Contraindicado en insuficiencia hepática avanzada
Lamivudina	Reducir dosis si <b>ClCr &lt; 50</b> : Utilizar Zeffix solución oral (se indica la dosis diaria en mg y en ml de la solución) <b>Dosis inicial</b> <b>Dosis mantenimiento</b> <b>ClCr 30 a &lt; 50</b> 100 mg (20 ml)    50 mg (10 ml) <b>ClCr 15 a &lt; 30</b> 100 mg (20 ml)    25 mg (5 ml) <b>ClCr 5 a &lt; 15</b> 35 mg (7 ml)    15 mg (3 ml) <b>ClCr &lt; 5</b> 35 mg (7 ml)    10 mg (2 ml)	En diálisis intermitente ( $\leq 4$ h 2-3 veces por semana) no es necesario ajuste de dosis suplementario al requerido según el aclaramiento de creatinina	No requiere ajuste de dosis
Palivizumab	No hay datos	No hay datos	No hay datos
IFN- $\alpha_{2a}$ -PEG (Pegasys®)	En pacientes con insuficiencia renal terminal. Inicialmente 135 $\mu$ g/semana. En casos de insuficiencia renal menos grave, no es necesario reducir dosis. En ambos casos, en caso de toxicidad, pueden ser necesarias reducciones de dosis suplementarias a 90 o incluso 45 $\mu$ g semanales		En pacientes con cirrosis compensada no requiere ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave o cirrosis descompensada está contraindicado
IFN- $\alpha_{2b}$ (PegIntron®)	Contraindicado en pacientes con <b>ClCr <math>\leq 50</math></b> . En pacientes con insuficiencia renal moderada, monitorizar y ajustar dosis si toxicidad	Contraindicado	No administrar a pacientes con insuficiencia hepática grave
Ribavirina	Contraindicada en pacientes con <b>ClCr &lt; 50</b> . Si la Cr aumenta más de 2 mg/dl, se deberá interrumpir el tratamiento con interferón + ribavirina	Contraindicada (no se elimina a través de la hemodiálisis)	No requiere ajuste de dosis. Evitar en insuficiencia hepática grave y cirrosis descompensada

Continúa

TABLA 5. Ajustes de dosis en pacientes adultos con insuficiencia renal<sup>2,3,6</sup> (Continuación)

Fármaco	Insuficiencia renal (ClCr expresado en ml/min)	Hemodiálisis	Insuficiencia hepática
Valaciclovir	<i>Herpes labialis</i> : ClCr ≥ 50: 2 g c/12 h 2 dosis; ClCr 30-49: 1 g c/12 h 2 dosis; ClCr 10-29: 500 mg c/12 h 2 dosis; ClCr < 10: 500 mg dosis única <i>Herpes zóster</i> : ClCr ≥ 50: 1 g c/8 h; ClCr 30-49: 1 g c/12 h; ClCr 10-29: 1 g c/24 h; ClCr < 10: 500 mg c/24 h <i>Herpes genital inicial</i> : ClCr ≥ 30: 1 g c/12 h; ClCr 10-29: 1 g c/24 h; ClCr < 10: 500 mg c/24 h <i>Herpes genital recurrencias</i> : ClCr ≥ 30: 500 mg c/12 h; ClCr < 29: 500 mg c/24 h <i>Herpes genital-terapia supresiva</i> : ClCr ≥ 30: 1 g c/24 h; ClCr < 29: 500 mg c/24 h Para una dosis con función renal normal de 500 mg c/24 h: ClCr ≥ 30: 500 mg c/24 h; ClCr < 29: 500 mg c/48 h	Administrar post-HD (Una sesión de diálisis de 4 h elimina aproximadamente 1/3 de la cantidad presente en el organismo) Diálisis peritoneal continua ambulatoria: 500 mg c/48 h	No requiere ajuste de dosis
Valganciclovir	<i>Retinitis por CMV en pacientes con SIDA</i> : ClCr 40-59: 450 mg c/12 h inducción y 450 mg c/24 h mantenimiento ClCr 25-39: 450 mg c/24 h inducción y 450 mg c/48 h mantenimiento ClCr 10-24: 450 mg c/48 h inducción y 450 mg 2 veces/semana mantenimiento	Contraindicado	
Zanamivir	Vía inhalatoria no requiere ajuste de dosis, debido a su mínima absorción	Vía inhalatoria no requiere ajuste de dosis, debido a su mínima absorción	Vía inhalatoria no requiere ajuste de dosis, debido a su mínima absorción

<sup>1</sup>Ajustes basados en la dosis utilizada habitualmente en EE.UU., 500 mg c/8 h. La dosis utilizada en España es de 250 mg c/8 h: ajustar dosis proporcionalmente.

CAPD: diálisis peritoneal continua ambulatoria; ClCr: aclaramiento de creatinina; Cr: creatinina sérica; CMV: citomegalovirus; HD: hemodiálisis; IV: intravenoso; SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VHS: virus del herpes simple; VO: oral; VVZ: virus varicela-zóster.

CMV [-]) o la reactivación (en pacientes seropositivos, CMV [+]). El tratamiento preventivo consiste en tratar la infección demostrada mediante métodos de detección precoz (antígeno CMV, reacción en cadena de la polimerasa [PCR] o cultivo *shell vial*) antes de que se produzca la enfermedad. No existe consenso acerca de cuál de los dos abordajes es mejor<sup>1</sup>. En pacientes trasplantados de médula ósea en los que ganciclovir esté contraindicado, la profilaxis puede realizarse con aciclovir a dosis altas, valaciclovir o foscarnet. La profilaxis suele reservarse a grupos de elevado riesgo. El tratamiento preventivo es el que suele emplearse en la mayoría de los casos. Puede realizarse con ganciclovir o foscarnet y, en caso de resistencia a éstos, cidofovir. El uso de inmunoglobulinas anti-CMV es un tema controvertido. Estudios aleatorizados en los que se emplearon dosis de Ig IV de 500 mg/kg/semana hasta el día +90 y después de forma mensual hasta el primer año postrasplante de médula indican que su administración no ofrece ningún beneficio si el donante y receptor son ambos CMV (-). En caso de donante CMV(+) y receptor CMV (-) parecen reducir la incidencia de infección pero no la de enfermedad, y no mejora la supervivencia. Cuando tanto donante como receptor son CMV (+) no disminuyen la incidencia de infecciones, pero parecen reducir la incidencia de neumonía por CMV y de enfermedad del injerto contra el huésped, así como la mortalidad relacionada con el trasplante. Las inmunoglobulinas específicas anti-CMV no ofrecen ninguna ventaja sobre las inespecíficas<sup>7</sup>.

A continuación se describen los principales antivirales utilizados en las infecciones por CMV, así como los nuevos fármacos en investigación.

### Ganciclovir

Antiviral relacionado estructuralmente con aciclovir. Al igual que éste, ganciclovir requiere fosforilación a su forma activa, la primera de las cuales es realizada por una proteincinasa viral (UL97). Ganciclovir inhibe la unión de la desoxiguanosina trifosfato a la ADN-polimerasa, y resulta en la inhibición de la síntesis del ADN viral. Actúa tan sólo frente a virus en replicación, y no es activo frente a virus latentes. Es activo frente al virus del herpes simple y CMV, sin embargo, el uso clínico está limitado debido a su toxicidad. Entre el 5-15% de los pacientes abandonan el motivo tratamiento por este motivo<sup>1</sup>.

Se utiliza en el tratamiento de la coriorretinitis e infecciones graves por CMV en inmunodeprimidos (SIDA, trasplantados, quimioterapia antineoplásica), tanto en profilaxis como en tratamiento<sup>6</sup>. Por vía oral se emplea en terapia de mantenimiento y profilaxis de retinitis por CMV, pero existe menos experiencia de uso. El ganciclovir oral reduce el riesgo de CMV en receptores de trasplante CMV (-) con donantes CMV (+)<sup>5</sup>.

Ganciclovir presenta una biodisponibilidad escasa (5%) y para que su absorción sea correcta debe administrarse junto con alimentos. En la actualidad, se dispone de un profármaco, valganciclovir, con una biodisponibilidad mucho mayor (60%). Con valganciclovir oral se obtienen unas concentraciones plasmáticas similares a las obtenidas con ganciclovir intravenoso. Ganciclovir alcanza unas concentraciones elevadas en el SNC (67% de las plasmáticas). Se elimina principalmente por vía renal, por lo que requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal<sup>1</sup>.

El tratamiento durante un tiempo prolongado o con dosis subóptimas puede favorecer la aparición de cepas resistentes a ganciclovir (y, por lo tanto, a valganciclovir) por mutación de la proteincinasa viral UL97 o de la polimerasa viral<sup>1</sup>. La frecuencia de aparición de cepas de CMV resistentes a ganciclovir en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido puede llegar al 5-10% en grupos de alto riesgo<sup>21</sup>. Las cepas de CMV resistentes a ganciclovir *in vitro* pueden ser sensibles a foscarnet o cidofovir<sup>5,22</sup>.

Ganciclovir está contraindicado en el embarazo por su efecto mutagénico. Se recomienda utilizar medidas anti-conceptivas durante su uso y hasta 90 días después<sup>6</sup>. En niños, deben extremarse las precauciones por su carcinogenicidad y toxicidad gonadal. Asimismo, debe evitarse su uso en pacientes con trasplante de médula ósea o renal, por el riesgo de aparición de púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome hemolítico-urémico con dosis altas<sup>6</sup>.

Los efectos adversos observados con más frecuencia incluyen alteraciones hematológicas (anemia, neutropenia y trombocitopenia), que suelen ser reversibles y cuyo riesgo aumenta con la asociación a otros fármacos mielotóxicos como zidovudina, azatioprina o micofenolato de mofetilo, entre otros. La mielosupresión es un problema especialmente importante en los pacientes con trasplante de médula ósea y suele aparecer durante la segunda semana de tratamiento. Se recomienda suspender el tratamiento cuando el recuento de neutrófilos sea  $< 500 \text{ cél./}\mu\text{l}$  o el de plaquetas  $< 25.000 \text{ cél./}\mu\text{l}$ , hasta que éstos aumenten a  $750 \text{ cél./}\mu\text{l}$  o  $50.000 \text{ cél./}\mu\text{l}$ , respectivamente. La administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos puede ser útil para la recuperación de los neutrófilos<sup>1</sup>. Otros efectos secundarios que pueden aparecer son alteraciones gastrointestinales, desprendimiento de retina (en pacientes con retinitis por CMV), nefrotoxicidad (15%), fiebre, erupciones cutáneas, flebitis, confusión, cefalea, alteración en las pruebas de función hepáticas y, raramente, alteraciones psiquiátricas y convulsiones.

### **Valganciclovir**

Es un profármaco de ganciclovir con una biodisponibilidad 10 veces mayor que éste. Tras su absorción es rápidamente convertido en ganciclovir a través del metabolismo de primer paso intestinal y hepático, por lo que sus precauciones y efectos secundarios serán los de ganciclovir<sup>23,24</sup>. Administrado por vía oral alcanza concentraciones plasmáticas similares a las obtenidas con ganciclovir intravenoso. Está indicado en la terapia de inducción de la retinitis por CMV en pacientes con SIDA, donde ha mostrado una eficacia similar a ganciclovir intravenoso, por lo que es probable que en un futuro le sustituya<sup>5</sup>. La dosis de inducción es de 900 mg 2 veces al día durante 21 días y la dosis de mantenimiento (tanto para estos pacientes como para los que presentan retinitis por CMV inactiva) es de 900 mg 1 vez al día. Al igual que ganciclovir, valganciclovir debe ser administrado con alimentos<sup>2</sup>.

### **Foscarnet**

Es un antiviral utilizado en el tratamiento de la retinitis por CMV, incluso en la enfermedad progresiva por cepas resistentes a ganciclovir, y en las infecciones por VHS

simple o VVZ resistentes a aciclovir ya que, a diferencia de aciclovir o ganciclovir, no requiere la proteincinasa viral para ser activado. Se administra directamente en la forma activa y actúa inhibiendo la ADN-polimerasa viral<sup>1</sup>.

Debido a su escasa absorción por vía oral, foscarnet se administra solamente por vía intravenosa. La presentación comercial (24 mg/ml) puede administrarse sin diluir por una vía central o diluido a la mitad (12 mg/ml) con suero salino fisiológico o suero glucosado al 5% si se administra por vía periférica<sup>6</sup>. Se elimina principalmente por vía renal y es muy nefrotóxico, por lo que las dosis deben ajustarse adecuadamente en presencia de alteración de la función renal (tabla 5).

Aunque es poco frecuente, durante el tratamiento pueden aparecer cepas de VHS, VVZ o CMV resistentes a foscarnet por mutación de la polimerasa viral<sup>1</sup>. La asociación de foscarnet y ganciclovir puede ser beneficiosa en algunos pacientes en los que la monoterapia no es efectiva. Sin embargo, se han descrito cepas de CMV resistentes a ambos fármacos.

El uso de foscarnet está contraindicado durante el embarazo y lactancia, en niños y en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave<sup>6</sup>.

Es un fármaco muy nefrotóxico que puede llegar a producir insuficiencia renal en un tercio de los pacientes tratados. La insuficiencia renal suele ser reversible; sin embargo, en algunos casos puede llegar a ser necesaria la realización de hemodiálisis. Debe evitarse en lo posible la asociación a otros fármacos nefrotóxicos e hidratar correctamente al paciente. Se recomienda monitorizar la creatinina sérica cada 48 h en el tratamiento de inducción y cada 7 días durante el mantenimiento<sup>6</sup>. Otros efectos adversos son: náuseas, vómitos, anemia, fatiga, cefalea, ulceraciones genitales, alteraciones nerviosas centrales, hipo o hipercalcemia, hipo o hiperfosfatemia, hipopotasemia e hipomagnesemia. El riesgo de hipocalcemia grave aumenta con su asociación a pentamidina, por lo que esta asociación está contraindicada. Foscarnet puede aumentar el riesgo de anemia secundaria a zidovudina<sup>5</sup>. En algunos casos, la combinación de foscarnet con ganciclovir a dosis más bajas ha mantenido la eficacia, reduciendo la toxicidad específica de ambos<sup>1</sup>.

### **Cidofovir**

Cidofovir es un análogo nucleósido sistémico que lleva ya incorporada una fosforilación y por ello, al igual que foscarnet, no requiere proteincinasas virales para su activación. Cidofovir es fosforilado por cinasas intracelulares a cidofovir difosfato, que actúa como inhibidor competitivo de la ADN-polimerasa viral. Cidofovir presenta un amplio espectro de actividad frente a virus de tipo ADN, incluyendo herpesvirus, adenovirus, papilomavirus y poxvirus. De entre los poxvirus, presenta actividad frente a virus vacunal, viruela, *Molluscum contagiosum* y orfvirus<sup>25</sup>. De la familia Herpesvirus, destaca su actividad frente a CMV, única indicación para la que está autorizado (en pacientes con SIDA). Sin embargo, debido a su elevada toxicidad, constituye una alternativa de segunda elección<sup>5</sup>. Puede aparecer resistencia a cidofovir por mutación de la polimerasa viral. Sin embargo, habitualmente cidofovir mantiene la eficacia frente a VHS resistente a aciclovir y CMV resistente a ganciclovir<sup>1</sup> y foscarnet<sup>2</sup>. Cidofovir puede ser una

alternativa a ribavirina en infecciones graves por adenovirus aunque la experiencia es limitada<sup>1</sup>. Un aspecto interesante ante la amenaza de bioterrorismo es la actividad de cidofovir frente al virus de la viruela. La erradicación de esta enfermedad ha hecho que la mayoría de individuos no se encuentren vacunados. De entre los múltiples fármacos investigados, cidofovir y ácido poliácrico mostraron en experimentación animal una protección duradera frente al virus inhalado tras una dosis única<sup>26</sup>.

Debido a su baja biodisponibilidad oral, cidofovir se administra solamente por vía intravenosa. Es eliminado a través del riñón por filtración glomerular y secreción tubular. Su semivida de eliminación en fase terminal es de 2,2 h, aunque la semivida intracelular de su forma activa puede llegar hasta 65 h<sup>2</sup>.

Cidofovir está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave y la función renal debe ser monitorizada antes de cada administración<sup>2</sup>. Se recomienda también realizar exploraciones oftalmológicas y recuento de neutrófilos periódicamente, ya que puede aparecer neutropenia hasta en un 20% de pacientes<sup>2</sup>.

Cidofovir ha mostrado carcinogenicidad y embriotoxicidad en animales, por lo que no se debe administrar durante el embarazo (se recomienda que ambos miembros de la pareja utilicen métodos anticonceptivos complementarios). Las mujeres deben mantener el método anticonceptivo hasta 1 mes después y los hombres hasta 3 meses después de finalizado el tratamiento. También puede producir infertilidad masculina<sup>2</sup>.

Cidofovir presenta una elevada toxicidad, especialmente renal y ocular (nefrotoxicidad, neutropenia y acidosis metabólica, iritis, uveítis e hipotonía ocular), que ha causado la interrupción del tratamiento en aproximadamente un 25% de los pacientes<sup>5</sup>. Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda después de la primera o segunda dosis, incluyendo casos mortales. Cidofovir solamente puede ser administrado por vía intravenosa y para reducir la toxicidad renal es necesario hidratar al paciente con suero fisiológico (1 l a pasar en 1-2 h antes de la administración de cidofovir y, si puede recibir fluidos adicionales, otro litro en 1-3 h empezando al mismo tiempo o justo después de finalizar la perfusión del fármaco) y co-administrar probenecid (2 g 3 h antes y 1 g a las 2 h y 8 h postinfusión)<sup>2</sup>. Puede mostrar toxicidad aditiva con otros nefrotóxicos, por lo que éstos deben ser suspendidos por lo menos 7 días antes de la administración de cidofovir<sup>2</sup>. Los pacientes que presenten hipotonía ocular deben abandonar el tratamiento con cidofovir; en cambio, la uveítis e iritis aisladas pueden responder a la aplicación tópica de corticoides y ciclopléjicos permitiendo continuar el tratamiento con cidofovir. Sin embargo, si la sintomatología no remite, cidofovir debe suspenderse<sup>2</sup>. Otros efectos secundarios descritos son náuseas, vómitos, fiebre, astenia, reacciones cutáneas, alopecia, disnea, alteración de las pruebas de función hepática, pancreatitis, neutropenia reversible y un caso de diabetes insípida nefrogénica<sup>2</sup>.

### **Fomivirsen**

Es un oligonucleósido antisentido utilizado por vía intravítrea para el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con infección por VIH que no toleren otros fármacos o no hayan respondido a ellos. Se encuentra

comercializado en algunos países de la Unión Europea, aunque no en España. Fomivirsen actúa uniéndose al ARN-mensajero de CMV induciendo su degradación y evitando así la formación de proteínas necesarias para el virus. Es un fármaco altamente específico para CMV y no se han documentado resistencias *in vivo*<sup>1,2</sup>. Se administra por vía intravítrea y tras su administración, presenta niveles intravítreos adecuados durante 7-10 días<sup>1</sup>. Se recomienda no utilizarlo en pacientes que hayan recibido cidofovir entre las 2 y las 4 semanas antes<sup>5</sup>.

Los efectos secundarios más frecuentes han sido uveítis, vitritis, aumento de la presión intraocular y alteraciones visuales<sup>5</sup>.

### **Nuevos fármacos**

Se hallan en fases iniciales de investigación tomeglovir (BAY-384766), 2-bromo-5,6-dicloro-1-beta-D-ribofuranosil benzimidazol (BDCRB) y GW-275175X, que bloquean un complejo que interviene en la escisión y empaquetamiento del ADN en la cápside, y maribavir (benzamidavir), inhibidor potente de la proteincinasa viral UL97<sup>27</sup>.

### **Antivirales activos frente al virus de la hepatitis B**

En la actualidad, aproximadamente 400 millones de individuos en el mundo han desarrollado hepatitis B crónica tras la exposición al virus de la hepatitis B (VHB). De ellos, es de esperar que entre un 15 y un 40% desarrollen cirrosis hepática<sup>28</sup>. En Europa, la prevalencia de hepatitis B crónica es de un 0,2-1% de la población y ésta es elevada entre los pacientes con infección por VIH. Las principales vías de contagio son la transmisión perinatal, transfusiones, uso de drogas por vía parenteral y contacto sexual<sup>28</sup>. La hepatitis viral es una enfermedad heterogénea en la que tanto la necesidad de administrar tratamiento como la eficacia del mismo pueden variar de unos pacientes a otros, por lo que las decisiones sobre la conducta terapéutica son a menudo difíciles y deben ser tomadas por un especialista. En muchos casos, sigue un curso favorable, con remisión espontánea y duradera, en otros se mantiene estable durante mucho tiempo y en algunos el curso puede ser desfavorable, hacia la transformación cirrótica del hígado que, eventualmente, puede complicarse con la aparición de un carcinoma hepatocelular<sup>29</sup>.

El tratamiento de la hepatitis B crónica está indicado en presencia de replicación viral con antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) positivo y/o carga viral elevada con persistencia de transaminasas elevadas y evidencia de enfermedad hepática crónica en la biopsia<sup>1</sup>. Los únicos fármacos indicados en la actualidad para el tratamiento de la hepatitis B crónica son interferón  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) y lamivudina<sup>28</sup>. Ambos se emplean por separado, ya que las asociaciones de IFN- $\alpha$  y lamivudina no parecen dar lugar a tasas de respuesta superiores a las conseguidas con monoterapia<sup>5</sup>. Sin embargo, un estudio reciente en pacientes coinfectados por VIH ha mostrado la superioridad de tenofovir en combinación con lamivudina respecto a lamivudina sola. Esta combinación es atractiva dada la eficacia de ambos fármacos frente a VHB y VIH y previene la aparición de resistencias del VHB a lamivudina (subestudio Gilead GS-906).

El uso de IFN se ve limitado por la toxicidad y el de lamivudina por la aparición de resistencias<sup>30</sup>. Adefovir es una alternativa útil en caso de resistencias a lamivudina.

Sin embargo, todavía no se encuentra comercializado en España y se obtiene por "uso compasivo".

A continuación se describen los principales fármacos utilizados en el tratamiento de la hepatitis B, así como los nuevos fármacos en investigación.

## Interferón alfa

El IFN es una sustancia natural producida por las células infectadas por virus para proteger otras células de la misma especie de la infección. Además de actividad antiviral, los interferones poseen acción antiproliferativa e inmunomoduladora, por lo que son también de utilidad en el tratamiento de algunos tumores. Diferentes estudios han mostrado la eficacia de los interferones en diferentes enfermedades virales como la hepatitis B y C, VHS, VVZ, CMV, rinovirus y papilomavirus<sup>2</sup>. El IFN- $\alpha$  puede producir también algún beneficio en pacientes con infección por el virus de la hepatitis tipo D o G<sup>2</sup>. El IFN- $\alpha$  por vía tópica ha mejorado el herpes genital en algunos pacientes y, en combinación con otros antivirales como trifluridina o brivudina, ha mejorado la queratitis herpética<sup>2</sup>. Existe un caso descrito de respuesta beneficiosa en un paciente infectado por VIH con una leucoencefalopatía multifocal progresiva<sup>2,31</sup>.

El IFN- $\alpha$  se encuentra disponible en las formas  $\alpha_{2a}$  y  $\alpha_{2b}$ . Administrado en forma de inyección subcutánea (SC), puede producir remisiones clínicas en algunos pacientes con hepatitis B o C.

En aproximadamente una tercera parte de los adultos y niños con hepatitis B crónica el IFN- $\alpha_{2b}$  da lugar a una desaparición del antígeno e de la hepatitis B, una normalización de las aminotransferasas, una mejoría histológica mantenida y, en los adultos, un menor riesgo de hepatopatía progresiva<sup>5</sup>.

Los pacientes con SIDA y hepatitis B suelen responder mal al tratamiento con interferón. La hepatitis D sólo se desarrolla en pacientes infectados por la hepatitis B y puede responder al tratamiento con dosis altas de IFN- $\alpha$ , pero con frecuentes recidivas<sup>5</sup>.

En la hepatitis B crónica activa, el IFN- $\alpha_{2a}$  (Roferon A<sup>®</sup>) se administra a dosis de 2,5 a 5 MU/m<sup>2</sup> de superficie corporal 3 veces a la semana, por vía SC, durante 4 a 6 meses. El IFN- $\alpha_{2b}$  (Intron A<sup>®</sup>) se administra a dosis de 5 a 10 MU 3 veces a la semana durante 4 a 6 meses, o bien 5 MU al día durante 4 meses, por vía SC o intramuscular (IM)<sup>2</sup>. En caso de toxicidad, las dosis deben reducirse o suspenderse el tratamiento (v. apartado "Hepatitis C").

Un estudio reciente sugiere que la prolongación del tratamiento hasta 32 semanas puede aumentar la tasa de respuesta<sup>29</sup>. En pacientes con características favorables (carga viral baja, transaminasas elevadas, evidencia de inflamación hepática activa, sexo femenino y edad < 50 años) alcanza una respuesta del 30-40%, y es mucho menor en el resto de casos<sup>1</sup>. El IFN- $\alpha$  actúa a través de dos mecanismos: la inhibición directa de la replicación intracelular del virus y la estimulación de la actividad lítica de los linfocitos citotóxicos frente a las células hepáticas infectadas. Ello puede inducir un aumento transitorio de la necrosis hepatocelular que generalmente beneficia a los pacientes con hepatitis crónica simple, pero puede precipitar des-

compensación de la enfermedad en pacientes con cirrosis ya establecida<sup>29</sup>.

## Lamivudina

Lamivudina es un análogo de nucleósidos. Aparte de su uso como antirretroviral, lamivudina ha sido aprobada por la FDA en el tratamiento de la hepatitis B crónica. En un estudio en 334 pacientes con hepatitis B crónica tratados durante 2 años se comprobó que el 52% de los que recibieron 100 mg/día de lamivudina presentaban una supresión mantenida del ADN viral y en el 50% se habían normalizado las transaminasas. La seroconversión fue del 17% de los pacientes al primer año y del 27% el segundo año. Aún en ausencia de seroconversión, el uso continuado de lamivudina puede ser beneficioso, ya que puede reducir la carga viral. En aproximadamente en la mitad de pacientes tratados con lamivudina se produce una mejoría histológica y se reduce el riesgo de progresión a fibrosis. Sin embargo, la suspensión de lamivudina puede producir una reagudización transitoria de la hepatitis con aumento de transaminasas<sup>1</sup>. Ello se debe a que el virus se vuelve a replicar a partir de ADN circular cerrado covalente (ADNccc), una forma críptica de ADN-VHB presente en los hepatocitos de la mayoría de los pacientes con hepatitis B crónica y sobre la que no actúa o actúa poco lamivudina.

En los pacientes con trasplante ortotópico de hígado, la dosis de 100 mg/día iniciada 4 semanas antes y hasta 90 semanas después, parece reducir el riesgo de reinfección<sup>5</sup>. En estos pacientes, el uso de gammaglobulina hiperinmune antihepatitis B, administrada en dosis altas y durante un tiempo indefinido, demostró prevenir la reinfección del injerto si el paciente presentaba una baja replicación viral en el momento del trasplante, pero no en otros casos<sup>29</sup>.

La principal desventaja de lamivudina es la aparición de mutantes resistentes (YMDD)<sup>28</sup>. Se ha descrito en un 14-32% de los pacientes que han recibido lamivudina durante un año, 38% a los 2 años y 66% a los 5 años. Las variantes resistentes se han asociado a reagudización de la hepatitis y hepatopatía en los pacientes trasplantados<sup>5</sup>.

La lamivudina suele ser un fármaco muy bien tolerado. Puede producir cefalea, náuseas y mareos, aunque no es frecuente. En los niños se han descrito casos de pancreatitis<sup>5</sup>.

## Adefovir

Adefovir es un nucleótido monofosfato sintético que se administra como profármaco, su diéster adefovir dipivoxilo para mejorar su absorción. Requiere tan sólo dos fosforilaciones para su activación y presenta una potente actividad *in vitro* frente a herpesvirus, retrovirus y hepadnavirus. En el tratamiento de la hepatitis B, ha reducido la carga viral de todo tipo de pacientes con hepatitis B crónica, tanto HBeAg-negativos como HBeAg-positivos o con descompensación<sup>28</sup>. Actúa inhibiendo la ADN-polimerasa viral y es activo tanto frente a la cepa salvaje del VHB como las cepas resistentes a lamivudina. A las 48 semanas de seguimiento no se han

descrito resistencias del VHB a adefovir por lo que, además de ser un fármaco adicional de primera línea, puede utilizarse como terapia de rescate. En pacientes con cepas resistentes de VHB, la asociación de lamivudina con adefovir no ha producido beneficios adicionales respecto a monoterapia con adefovir (ambas pautas ha mostrado una clara superioridad respecto a monoterapia con lamivudina). En pacientes con coinfección por VIH y VHB-resistente, la adición de adefovir a lamivudina ha mostrado buenos resultados<sup>28</sup>.

En la dosis utilizada, 10 mg al día, el perfil de seguridad de adefovir es muy bueno. Sin embargo, en dosis mayores, que habían sido investigadas en el tratamiento del VIH, pueden producir nefropatía tubular renal relacionada con la dosis y la duración del tratamiento<sup>28</sup>.

### Nuevos fármacos

Se encuentran en investigación diversos fármacos para el tratamiento de la hepatitis B, de entre los que destacan interferones pegilados, tenofovir, famciclovir, ganciclovir, lobucavir, entecavir, emtricitabina, L-desoxitimidina, clevudina y timosina alfa-1. Se está investigando también una vacuna terapéutica para estimular la inmunidad celular frente a los antígenos del VHB. Sin embargo, hasta la actualidad ésta no ha mostrado ningún beneficio terapéutico<sup>32</sup>. Es probable que en un futuro se opte por el uso de adefovir o terapias combinadas con varios antivíricos activos frente a la hepatitis B<sup>1</sup>.

## Antivirales activos frente al virus de la hepatitis C

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es la causa más frecuente de enfermedad crónica del hígado y la primera causa de trasplante hepático<sup>29</sup>. Presenta una escasa tendencia a la remisión espontánea y su progresión es lenta. Los signos y síntomas de fallo hepático aparecen cuando la enfermedad está ya muy avanzada. Se cree que alrededor del 20% de los pacientes pueden desarrollar cirrosis después de los 30 años de enfermedad y la infección crónica por VHC es un factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular, cuya tasa de incidencia anual oscila entre el 1 y el 4%<sup>29</sup>. El pronóstico a largo plazo es difícil de establecer y, mientras en muchos pacientes la enfermedad se mantiene estable durante mucho tiempo, en otros puede progresar de forma rápida<sup>29</sup>. Algunos factores pueden comportar un peor pronóstico, como son el consumo habitual de alcohol (incluso moderado), ser varón, la adquisición de la infección por encima de los 40 años y una función deficiente del sistema inmunitario (p. ej., infección por VIH)<sup>29</sup>.

La decisión de tratar un paciente con hepatitis C crónica suele ser difícil y a menudo se basa en los hallazgos de la biopsia hepática<sup>1</sup>. Los pacientes que más pueden beneficiarse del tratamiento son los que presentan una enfermedad moderada y también, en algunos casos, aquellos que han progresado a cirrosis en los que ésta permanece compensada. Los pacientes alcohólicos, coinfectados por VIH y drogadictos por vía intravenosa deben ser tam-

bién valorados como candidatos potenciales a recibir tratamiento<sup>29</sup>.

La terapia de elección es IFN- $\alpha$  combinado con ribavirina, tanto en pacientes no tratados previamente como en los que han tenido recaídas después de responder a IFN en monoterapia<sup>1</sup>. La combinación obtiene mejores resultados y, adicionalmente, el IFN pegilado (IFN-PEG) (conjugado con una o varias moléculas de polietilenglicol) obtiene mejores resultados en comparación con el IFN clásico<sup>1</sup>. El objetivo del tratamiento es conseguir una respuesta viral sostenida, es decir, una PCR negativa de forma mantenida durante los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento<sup>1</sup>. Para ello, es imprescindible una adecuada adhesión al tratamiento<sup>29</sup>.

El factor pronóstico de respuesta más importante en el tratamiento del VHC es el genotipo. En los pacientes con genotipo 1 o 4 el porcentaje de respuesta al tratamiento con IFN-PEG en combinación con ribavirina es del 40-45%, comparado con aproximadamente el 80% de los que tienen genotipo 2 o 3<sup>33</sup>. Datos preliminares indican que en pacientes coinfectados por VIH los porcentajes de respuesta se reducen a la mitad. Otros factores de buen pronóstico son carga viral inicial baja, ausencia de cirrosis, sexo femenino y edad de menos de 40 años<sup>1</sup>. La duración del tratamiento suele establecerse basándose en el genotipo. En los genotipos 2 o 3 se alcanza una respuesta a las 24 semanas y dosis bajas de ribavirina (800 mg/día) pueden ser suficientes, mientras que en los genotipos 1 y 4, a las 48 semanas se alcanza un mayor porcentaje de respuesta que a las 24 semanas y dosis mayores de ribavirina (1.000-1.200 mg/día) producen un mayor beneficio<sup>29,33</sup>. Si no se ha obtenido respuesta a las 48 semanas el tratamiento debe suspenderse, ya que una respuesta futura es poco probable<sup>1,29</sup>. Datos recientes indican que una respuesta sostenida a los 6 meses con IFN-PEG + ribavirina se puede predecir a las 12 semanas de tratamiento por una negativización de la PCR o reducción de 2 log en la carga viral basal<sup>1</sup>.

En los pacientes en diálisis<sup>34</sup> y otros pacientes en los que esté contraindicada ribavirina, debe considerarse la monoterapia con IFN con una duración de 12 meses, independientemente del genotipo. Sin embargo, si a los 3 meses la PCR sigue positiva y las transaminasas no mejoran, el tratamiento puede ser suspendido, ya que una respuesta posterior es poco probable. Aunque inicialmente un 50% de los pacientes responden a la monoterapia con IFN, tan sólo entre el 3 y el 19% mantienen después una respuesta sostenida. Con monoterapia utilizando IFN- $\alpha$ -PEG, la respuesta sostenida es mayor, alrededor del 25%<sup>1</sup>.

### IFN- $\alpha$

Existen dos tipos de IFN- $\alpha$  comercializados en España para el tratamiento de la hepatitis C crónica: IFN- $\alpha_{2a}$  e IFN- $\alpha_{2b}$ , tanto en su forma clásica como pegilada. Todas las formas de IFN- $\alpha$  parecen ser similares, en cuanto a eficacia, frente a la hepatitis C. Como ya se ha comentado anteriormente, se utilizan en combinación con ribavirina, ya que la asociación se ha relacionado con tasas más altas de respuesta que con cualquiera de los dos fármacos en monoterapia<sup>5</sup>. En los pacientes tratados con IFN se ha demostrado una reducción de la incidencia de carcinoma hepatocelular<sup>2</sup>. Sin embargo, en algunos casos se ha

TABLA 6. Modificación de la dosis en presencia de toxicidad para terapia combinada con PegIntron®/Ribavirina

Valores de laboratorio	Reducir solamente la dosis de ribavirina a 600 mg diarios <sup>1</sup> si:	Reducir solamente la dosis semanal de PegIntron® a la mitad si:	Interrumpir PegIntron® y ribavirina si:
Hemoglobina	< 10 g/dl y > 8,5 g/dl	–	< 8,5 g/dl
Hemoglobina en pacientes con historia de enfermedad cardíaca estable	Disminución en la hemoglobina $\geq$ 2 g/dl durante cualquier período de 4 semanas (reducción permanente de dosis)	–	< 12 g/dl después de 4 semanas de reducción de dosis
Leucocitos	–	< $1,5 \times 10^9/l$	< $1,0 \times 10^9/l$
Neutrófilos	–	< $0,75 \times 10^9/l$	< $0,5 \times 10^9/l$
Plaquetas	–	< $50 \times 10^9/l$ y > $25 \times 10^9/l$	< $25 \times 10^9/l$
Bilirrubina directa	–	–	$2,5 \times \text{LSN}^2$
Bilirrubina indirecta	> 5 mg/dl	–	> 4 mg/dl (durante más de 4 semanas)
Creatinina	–	–	> 2,0 mg/dl
ALT/AST	–	–	$2 \times$ valor basal y > $10 \times \text{LSN}^2$

<sup>1</sup>200 mg en el desayuno y 400 mg en la cena.

<sup>2</sup>Límite superior de normalidad.

descrito la aparición de anticuerpos durante la terapia con IFN con reducción de su eficacia<sup>2</sup>.

El IFN- $\alpha_{2a}$  (Roferon A<sup>®</sup>) se administra a una dosis de 3 a 4,5 MU 3 veces por semana por vía SC o IM durante 6-12 meses en combinación con ribavirina. En pacientes que no toleren ribavirina o en caso de que ésta esté contraindicada, se administra monoterapia con IFN- $\alpha_{2a}$  a una dosis inicial de 3 a 6 MU 3 veces por semana durante 6 meses, seguido de 3 MU 3 veces por semana 6 meses adicionales o, como alternativa, 3 MU 3 veces por semana durante 12 meses, por vía SC o IM<sup>2</sup>.

El IFN- $\alpha_{2b}$  (Intron A<sup>®</sup>) se administra a dosis de 3 MU 3 veces por semana durante 6 a 12 meses en combinación con ribavirina, o en caso de que ésta no pueda utilizarse, como monoterapia durante 12 a 18 meses y hasta 24 meses, por vía SC o IM<sup>2</sup>.

Actualmente se encuentran comercializadas en España las formas pegiladas de IFN- $\alpha_{2b}$ <sup>35</sup> e IFN- $\alpha_{2a}$ , con las que se consigue retrasar la eliminación y aumentar el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (AUC) del interferón. El IFN- $\alpha_{2b}$ -PEG está formado por la unión covalente de una molécula de monometoxipoliethylenglicol (PEG) de 12 kDa a una molécula de IFN- $\alpha_{2b}$  e IFN- $\alpha_{2a}$ -PEG está formado por la unión covalente a una molécula de PEG de 40 kDa de una molécula de IFN- $\alpha_{2a}$ . Con ello se consigue aumentar el tamaño, reduciendo la filtración glomerular y aumentando considerablemente su semivida: de 7-9 h hasta 40 h para IFN- $\alpha_{2b}$ -PEG y de 6-9 h hasta 72-96 h para IFN- $\alpha_{2a}$ -PEG<sup>36</sup>. Las concentraciones séricas máximas con una administración semanal de IFN-PEG son superiores a las conseguidas con 3 inyecciones semanales de interferón regular.

El IFN- $\alpha_{2b}$ -PEG (PegIntron<sup>®</sup>) se administra a una dosis de 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  una vez por semana durante 6 a 12 meses en combinación con ribavirina o, cuando no es posible utilizarla, de 0,5 a 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  una vez por semana durante 12 meses como monoterapia<sup>2</sup>.

El IFN- $\alpha_{2a}$ -PEG (Pegasys<sup>®</sup>) se administra a una dosis de 180  $\mu\text{g}$  semanales durante 6 a 12 meses en combinación con ribavirina o, cuando no es posible utilizarla, de 180  $\mu\text{g}$  semanales durante 12 meses como monoterapia<sup>2</sup>.

Con cualquiera de las dos nuevas formas pegiladas de IFN- $\alpha$  la eficacia es superior que con la presentación clásica<sup>36</sup>, tanto en monoterapia (10-39% comparado con 3-19%) como en combinación con ribavirina. En pacientes con genotipos 1 y 4, la respuesta virológica sostenida es del 42% con IFN-PEG + ribavirina comparado con 33% con interferón clásico + ribavirina<sup>37</sup>.

El uso de IFN está contraindicado en embarazo y lactancia, cardiopatía inestable o no controlada e historia de trastorno psiquiátrico grave, especialmente depresión. Debe ser administrado con precaución en pacientes con enfermedades autoinmunes, alteraciones tiroideas, diabetes, mielosupresión, neumopatía obstructiva crónica, embolia pulmonar, alteraciones neurológicas (p. ej., epilepsia), retinopatía, enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal crónica o cirrosis moderada-grave. Algunos pacientes con psoriasis han referido exacerbaciones durante el tratamiento con IFN. En pacientes con trombocitopenia no debe utilizarse la vía IM<sup>6</sup>.

Durante el tratamiento con IFN- $\alpha$  debe mantenerse una hidratación adecuada<sup>2</sup>. Es necesario realizar controles hematológicos periódicos, especialmente en pacientes con riesgo de mielosupresión y ajustar la dosis en caso necesario (tablas 6 y 7)<sup>2</sup>. En pacientes predispuestos a retinopatía, se recomienda realizar un examen oftalmológico previo al inicio del tratamiento. También se recomienda examinar la función cardíaca<sup>2</sup>. El tratamiento debe ser interrumpido en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen descompensaciones durante el tratamiento con IFN. Debe tenerse en cuenta que el uso de IFN puede afectar la capacidad de conducir o manejar maquinaria peligrosa<sup>2</sup>.

El IFN- $\alpha$  es un fármaco mal tolerado. Hasta el 15% de los pacientes deben abandonar el tratamiento<sup>1</sup>. La inyección SC de IFN se asocia con frecuencia a un síndrome gripal con fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, artromialgias, especialmente durante la primera semana de tratamiento. Estos síntomas están relacionados con la dosis y pueden aliviarse con paracetamol<sup>2</sup>. Otros efectos adversos que pueden obligar a la suspensión del

TABLA 7. Modificación de la dosis en presencia de toxicidad para terapia combinada con Pegasys®/Ribavirina

Valores de laboratorio	Reducir solamente la dosis de ribavirina a 600 mg diarios <sup>1</sup> si:	Reducir solamente la dosis semanal Pegasys® 135/90/45 µg si:	Interrumpir sólo ribavirina	Interrumpir sólo Pegasys® si:	Interrumpir Pegasys® y ribavirina si:
Hemoglobina	< 10 g/dl	–	< 8,5 g/dl		
Hemoglobina en pacientes con historia de enfermedad cardíaca estable	Disminución en la hemoglobina $\geq$ 2 g/dl durante cualquier período de 4 semanas (reducción permanente de dosis)		< 12 g/dl después de 4 semanas de reducción de dosis		
Neutrófilos	–	< 0,75 $\times$ 10 <sup>9</sup> /l		< 0,5 $\times$ 10 <sup>9</sup> /l	
Plaquetas	–	< 50 $\times$ 10 <sup>9</sup> /l			< 25 $\times$ 10 <sup>9</sup> /l

<sup>1</sup>200 mg en el desayuno y 400 mg en la cena.

tratamiento o a una reducción en la dosis son: mielosupresión, astenia intensa, pérdida de peso, aumento de las infecciones bacterianas y reacciones psiquiátricas (depresión [hasta en un 25% de los casos], ansiedad, labilidad emocional y agitación). Pueden producirse también náuseas, vómitos, alteración en las pruebas de función hepática, hipo o hipertensión, alopecia, alteraciones tiroideas (hipo o hipertiroidismo), acufenos, hipoacusia reversible, retinopatía, formación de autoanticuerpos y, posiblemente, cardiotoxicidad<sup>5</sup>. Se ha descrito casos de insuficiencia renal y síndrome nefrótico, edema pulmonar y neumonitis, agravamiento de diabetes tipo 2, alteraciones neurológicas (somnolencia, ataxia, parestesias, confusión, y, raramente, convulsiones y coma), así como alteraciones visuales y, raramente, retinopatía isquémica<sup>2</sup>. A dosis altas puede causar hipocalcemia y otras alteraciones electrolíticas. Las reacciones en el punto de inyección, neutropenia y anemia relacionadas con la dosis han sido más frecuentes con el IFN-PEG<sup>5</sup>. La depresión causada por el IFN- $\alpha$  se puede tratar con un antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina, sin que sea necesario interrumpir el tratamiento. El tratamiento con IFN puede desencadenar o empeorar la hepatitis autoinmunitaria crónica y otras enfermedades autoinmunitarias como la tiroiditis<sup>5</sup>.

### Ribavirina

Ribavirina es un análogo de nucleósidos sintético estructuralmente relacionado con la guanina. Es fosforilada a través de enzimas celulares y se piensa que el monofosfato y trifosfato son los responsables de su actividad. Su mecanismo de actuación es todavía desconocido, aunque actúa interfiriendo en las síntesis de ácido nucleico viral. Es activa sobre diferentes familias de virus, incluyendo herpesvirus, adenovirus y poxvirus, Lassa, miembros de la familia bunyaviridae, influenza, parainfluenza, sarampión, paperas, virus respiratorio sincitial (VRS) y VIH<sup>2</sup>. En la práctica clínica, se utiliza por vía oral en el tratamiento de la infección por el VHC, siempre en combinación con IFN- $\alpha$ , ya que ribavirina sola no ha mostrado ningún beneficio. Probablemente ello se debe a que no actúa directamente frente al virus, sino modulando el sistema inmunitario para mejorar la respuesta T-helper<sup>1</sup>. Por vía inhalada, ribavirina se utiliza en el tratamiento

del VRS<sup>5</sup>. También se ha utilizado en infecciones graves por adenovirus y en algunos casos de fiebre hemorrágica, incluyendo la fiebre de Lassa, reduciendo la mortalidad<sup>2</sup>. No se han observado resistencias a ribavirina, probablemente debido a sus múltiples mecanismos de acción<sup>1</sup>.

La utilización de ribavirina en asociación con IFN- $\alpha$  en el tratamiento de la hepatitis C, ha dado lugar a tasas de respuesta mantenida superiores a las conseguidas con las respectivas monoterapias. Los pacientes que recidivan tras monoterapia con IFN pueden responder a la asociación. Existen dos preparados comerciales de ribavirina: Rebetol® cápsulas de 200 mg y Copegus® comprimidos con cubierta pelicular de 200 mg, que deben utilizarse, respectivamente, en combinación con IFN- $\alpha_{2b}$  e IFN- $\alpha_{2a}$ . La ribavirina debe ser administrada junto con alimentos y se dosifica en función del peso corporal y del preparado comercial. Para Rebetol®: < 65 kg; 400 mg en el desayuno y 400 mg en la cena; 65-85 kg, 400 mg en el desayuno y 600 mg en la cena; > 85 kg, 600 mg en el desayuno y 600 mg en la cena. Para Copegus®:  $\leq$  75 kg, 400 mg en el desayuno y 600 mg en la cena; > 75 kg, 600 mg en el desayuno y en la cena. Los comprimidos no se deben romper ni triturar. Algunos autores recomiendan utilizar dosis menores (800 mg/día) para pacientes con genotipos 2 y 3, siempre a criterio del médico y en función del peso.

Entre sus principales efectos secundarios destacan la anemia por hemólisis y la mielosupresión por lo que debe asociarse con precaución con otros mielotóxicos. También es frecuente la aparición de fatiga y depresión, problemas que tiene en común con el IFN<sup>1</sup>.

Es necesario realizar una analítica de control previa al inicio del tratamiento, tras 2 y 4 semanas de iniciarlo y después periódicamente y ajustar la dosis de interferón/ribavirina en caso de toxicidad (tabla 6)<sup>6</sup>.

El tratamiento debe ser mantenido un mínimo de 6 meses, en combinación con IFN- $\alpha$ . En los pacientes con genotipos 1 y 4 y negativización del ARN-VHC a los 6 meses, la decisión de prolongar el tratamiento durante un año deberá ser tomada por el médico especialista en función de otros factores (p. ej., carga viral basal elevada).

Ribavirina es teratógena y embriotóxica en animales, por lo que el embarazo está contraindicado tanto si es la mujer la que recibe el tratamiento (hasta transcurridos 4 meses después de su finalización) como si es su pareja la que lo recibe, ya que ribavirina puede detectarse en

esperma (en este caso debe esperarse hasta transcurridos 7 meses después de la finalización del tratamiento). Asimismo, las mujeres embarazadas no deben cuidar a pacientes tratados con ribavirina en aerosol y los hombres en tratamiento cuya pareja esté embarazada deben utilizar preservativo<sup>2</sup>. Ribavirina está también contraindicada durante el período de lactancia, en caso de hepatitis autoinmune o insuficiencia hepática grave, enfermedad psiquiátrica (en especial depresión grave), alteración de la función tiroidea preexistente, así como en aquellas enfermedades que pudieran verse agravadas por una posible hemólisis inducida por este fármaco, como cardiopatía grave o hemoglobinopatía<sup>6</sup>, ya que ribavirina puede producir anemia hemolítica, en algunos casos asociada a hiperbilirrubinemia o hiperuricemia. La ribavirina oral asociada a IFN parece causar una incidencia de tos, prurito y erupciones cutáneas superior a IFN solo. En pacientes predispuestos puede aparecer gota. Otros efectos secundarios descritos han sido anorexia, dispepsia, náuseas, mareo, insomnio, irritabilidad, disnea y faringitis<sup>2</sup>. En la actualidad se están investigando dos nuevos fármacos derivados de ribavirina, levovirina y virmidina, con el objetivo de mantener la actividad inmunomoduladora de ribavirina reduciendo la toxicidad<sup>38</sup>.

Cuando se utiliza en pacientes infectados por el VIH, debe tenerse en cuenta que ribavirina inhibe la fosforilación intracelular de zidovudina y estavudina *in vitro*. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho, por lo que estos fármacos deben asociarse bajo cuidadosa monitorización<sup>5</sup>. La administración de ribavirina está contraindicada en pacientes tratados con didanosina por riesgo de toxicidad mitocondrial.

### Nuevos fármacos

Nuevos compuestos en fases iniciales de investigación incluyen inhibidores específicos de enzimas virales (serinoproteasas, ARN polimerasa y helicasa), nucleósidos antisentido y ribozimas. También se están investigando fármacos antifibróticos para prevenir la progresión de la enfermedad en los casos en que no sea posible erradicar el virus<sup>39</sup>.

## Antivirales activos frente al virus respiratorios

### Antivirales activos frente al virus de la influenza

El virus de la influenza presenta una gran facilidad de escape del sistema inmune. Ello es debido, por un lado, a la facilidad con que presenta cambios antigénicos rápidos e impredecibles y, por otro lado, a la aparición de diferentes subtipos por recombinación con virus de la influenza que afectan a otras especies (p. ej., el aviar). La aparición de estos subtipos se atribuye a las pandemias de 1957 (gripe asiática H2N2) y 1968 (gripe de Hong Kong H3N2). Aunque no son efectivas al 100%, tanto la vacunación como la quimioprofilaxis reducen en gran medida tanto la propagación de la enfermedad como su morbimortalidad. La vacunación presenta una efectividad del 75-80% en adultos sanos y alrededor del 40% en ancianos en centros geriátricos. Está recomendada en individuos mayores de

65 años y aquellos que padecen enfermedades crónicas, así como en el personal sanitario. Diversos fármacos antivirales están indicados en la quimioprofilaxis: los inhibidores de la fusión amantadina y rimantadina, que sólo presentan actividad frente a influenza tipo A, y los inhibidores de la neuraminidasa zanamivir y oseltamivir, que actúan frente a los tipos A y B<sup>2</sup>. Estos fármacos pueden reducir la gravedad y la duración de la enfermedad en 1,5-2,5 días. La efectividad es mayor si se administran en las primeras 48 h desde el inicio de la sintomatología<sup>40</sup>.

Oseltamivir presenta la ventaja de su administración por vía oral con una buena biodisponibilidad (75%)<sup>41</sup> y rimantadina de tener una eficacia similar a amantadina con una mejor tolerancia, ya que cruza con mayor dificultad la barrera hematoencefálica. Sin embargo, ninguno de estos dos fármacos se encuentra comercializado en España.

A continuación se describen los principales antivirales utilizados en la infecciones por el virus de la gripe, así como los nuevos fármacos en investigación.

### Amantadina

La amantadina es un antiviral de acción viroestática que actúa impidiendo el acceso del ARN viral al interior celular. Es activo exclusivamente frente a virus de la gripe tipo A. Si se inicia el tratamiento oral tras la exposición, tiene una eficacia preventiva del 70 al 90%. El tratamiento iniciado en un plazo de 48 h desde el inicio del cuadro gripal reduce la duración de la fiebre y los síntomas. Se desconoce si reduce la incidencia de complicaciones o si es eficaz en la neumonía gripal.

La profilaxis con amantadina se ha utilizado para controlar brotes de gripe en residencias y centros sanitarios y para proteger a los pacientes de alto riesgo vacunados después del inicio de la estación gripal<sup>5</sup>. En este último caso, debe administrarse amantadina tan sólo durante las 3 semanas posteriores a la vacunación<sup>2</sup>.

Amantadina es rápidamente absorbida del tracto digestivo. Se elimina principalmente por vía renal por filtración glomerular y secreción tubular. Su semivida de eliminación es de 11-15 h, pero puede ser mayor en ancianos y en presencia de insuficiencia renal, por lo que deben reducirse las dosis. Amantadina atraviesa las barreras placentaria y hematoencefálica y se distribuye a leche materna.

Pueden producirse fallos terapéuticos debidos a la rápida emergencia de virus resistentes (hasta en un 33% de los pacientes durante los primeros 5 días de tratamiento)<sup>2,40</sup>. Amantadina presenta resistencia cruzada con rimantadina. La resistencia se produce por mutación en un solo nucleótido de la proteína M2, manteniendo la virulencia. Los virus resistentes a amantadina son sensibles a oseltamivir y zanamivir<sup>5</sup>.

Amantadina está contraindicada en insuficiencia renal grave así como en pacientes con historia de epilepsia o ulcus gástrico. Debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares, hepáticas, insuficiencia renal moderada, eccema recurrente o psicosis, así como en pacientes ancianos, ya que estos últimos pueden presentar una mayor susceptibilidad a los efectos antimuscarínicos del fármaco y pueden tener la función renal alterada. No debe ser administrada durante el embarazo y lactancia, ya que ha mostrado

embriotoxicidad y teratogenia en animales y se han descrito efectos secundarios en niños amamantados por mujeres en tratamiento con amantadina<sup>2</sup>.

Amantadina puede causar anorexia, náuseas, edema periférico y efectos anticolinérgicos. En los ancianos puede causar efectos leves sobre el SNC (nerviosismo, ansiedad, insomnio, dificultad en la concentración, mareo, dolor de cabeza, pesadillas, cambios de humor), que suelen mejorar tras la primera semana de tratamiento y desaparecen rápidamente cuando éste se interrumpe. Se han producido efectos centrales más graves (confusión, alucinaciones, convulsiones) en pacientes con factores de riesgo: ancianos, pacientes con insuficiencia renal, con trastornos convulsivos, en tratamiento con anticolinérgicos o con enfermedades psiquiátricas subyacentes<sup>5</sup>.

Amantadina se utiliza también como antiparkinsoniano. Puede potenciar los efectos secundarios de los fármacos anticolinérgicos y de la levodopa y debe ser utilizada con precaución junto con estimulantes del SNC. Su eliminación renal puede ser aumentada acidificando la orina<sup>2</sup>.

### Zanamivir

Es un inhibidor de la neuraminidasa del virus de la gripe. Esta enzima, que se encuentra ubicada en la superficie del virus, es esencial para la liberación de las nuevas partículas virales formadas y puede también facilitar el acceso del virus a través de las mucosas. Se utiliza inhalado por vía oral para el tratamiento de la gripe aguda no complicada por virus Influenza tipo A o B en adultos y adolescentes. Uno de sus principales inconvenientes es su dificultad de uso en niños y ancianos<sup>2</sup>. Se administra por vía inhalatoria a una dosis de 10 mg cada 12 h durante 5 días. Si se inicia el tratamiento dentro de los 2 días posteriores al inicio de los síntomas, puede acortar la duración de la enfermedad y reducir la incidencia de algunas complicaciones respiratorias<sup>5</sup>. Se está investigando la posible utilización de zanamivir como profilaxis de la influenza<sup>2,42</sup>.

La aparición de resistencias a zanamivir es poco habitual, mientras que es más frecuente para oseltamivir (hasta 4% de los casos)<sup>1</sup>.

Zanamivir inhalado es generalmente bien tolerado<sup>2</sup>. Los efectos secundarios más habituales son las molestias nasales y de la garganta, tos, dolor de cabeza, molestias digestivas, síntomas algunos de los cuales son difíciles de distinguir de los causados por la propia enfermedad<sup>2</sup>. Se han descrito raramente casos de broncospasmo en pacientes con enfermedad reactiva de las vías respiratorias<sup>5</sup>, en algunos casos mortales, por lo que debe ser administrado con precaución a pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. Es recomendable tener a mano un broncodilatador de acción rápida. También se han descrito algunas reacciones de hipersensibilidad<sup>2</sup>.

### Nuevos fármacos

Peramivir (BCX-1812, RWJ-270201) es un nuevo inhibidor de la neuraminidasa en fase III de investigación. Es activo frente al virus influenza tipos A y B. *In vitro* presenta una potencia mayor que zanamivir u oseltamivir y las cepas resistentes son menos virulentas<sup>43</sup>.

### Antivirales activos frente al VRS

El VRS fue aislado por primera vez en 1956. Es un patógeno ubicuo que produce epidemias estacionales. La infección primaria se produce en niños en los primeros 2 años de vida. En los niños mayores y adultos suele manifestarse como una infección del tracto respiratorio superior sin gravedad. Sin embargo, en inmunodeprimidos, pacientes con enfermedades cardiovasculares subyacentes o prematuros puede producir bronquiolitis o neumonía graves<sup>44</sup>.

### Ribavirina (v. apartado "VHC")

Es activa sobre diferentes familias de virus, incluyendo el VRS<sup>2</sup>. La ribavirina inhalada (Virazole®, vial de 6 g) está indicada en niños con neumonía por VRS y gripe en adultos jóvenes. Su eficacia en esta indicación es controvertida, lo que ha hecho que limite su uso<sup>1</sup>. No se recomienda en recién nacidos y debe ser administrada con mucha precaución en asmáticos, ya que puede causar un deterioro agudo de la función respiratoria. Ribavirina se ha utilizado también, por vía intravenosa o inhalada, en pacientes inmunodeprimidos con infección por VRS, aunque esta indicación no está autorizada<sup>1</sup>.

Se utiliza una solución que contiene 20 ml/ml, que se prepara del modo siguiente: se disuelve el vial de 6 g en 100 ml de agua para inyectable -a.p.i.-, se transfiere al generador de aerosol SOAG-2 de Varitek y se añaden 200 ml más de a.p.i. La solución es estable 24 h a temperatura ambiente y en condiciones estériles. Se administra cada 12-18 h al día durante 3 a 7 días<sup>2</sup>. La ribavirina en aerosol debe administrarse con precaución, evitando la contaminación atmosférica. En pacientes con ventilación mecánica, debe monitorizarse el equipo de administración cada 2 o 3 h por riesgo de precipitación del fármaco. El paciente debe mantenerse con adecuado soporte de la función respiratoria, correctamente hidratado y sus electrolitos deben ser estrechamente monitorizados<sup>2</sup>.

El uso de ribavirina nebulizada se ha asociado a un deterioro agudo de la función respiratoria en pacientes con neumopatía broncospástica, así como a la aparición de neumonía bacteriana, neumotórax, efectos secundarios sobre el sistema cardiovascular (hipotensión y fallo cardíaco) y, raramente, a anemia y reticulocitosis. También se ha producido conjuntivitis y eritema cutáneo en algunos casos, así como la precipitación de ribavirina en el equipo de ventilación<sup>2</sup>.

### Palivizumab

Palivizumab es un anticuerpo monoclonal utilizado en la prevención de la enfermedad por VRS en neonatos y niños de alto riesgo: niños menores de 6 meses nacidos antes de las 36 semanas de gestación, y niños menores de 2 años que hayan recibido tratamiento para la displasia broncopulmonar durante los 6 meses previos. Según los estudios realizados, la administración de 15 mg/kg de palivizumab una vez al mes (desde noviembre hasta abril), por vía intramuscular, puede reducir la incidencia de ingresos hospitalarios por VRS en los casos anteriores, aunque no ha demostrado una reducción de la mortalidad<sup>45</sup>. Su elevado coste hace que deba evaluarse cuidadosamente su utilización<sup>46</sup>. Nuevos fármacos en investigación para el tratamiento del VRS incluyen

inhibidores de la fusión como R170591, VP-14637 y NMS03<sup>47</sup>.

## Otras enfermedades virales

Los adenovirus pueden causar infecciones graves diseminadas (neumonitis, hepatitis fulminante) en pacientes trasplantados y en población pediátrica. Ribavirina y cidofovir son activos frente a adenovirus<sup>1</sup>.

Los parainfluenzavirus pueden causar infecciones graves en pacientes inmunodeprimidos. Ribavirina por vía intravenosa ha sido eficaz en el tratamiento de neumonía asociada a parainfluenza<sup>1</sup>.

Codifovir ha sido utilizado en el tratamiento de leucoencefalopatía multifocal progresiva por virus JC en pacientes con SIDA, aunque es difícil diferenciar si la recuperación es debida a cidofovir o a la reconstitución inmunológica por el tratamiento antirretroviral<sup>1</sup>.

Por último, pleconaril es un fármaco en investigación que presenta actividad frente a enterovirus y rinovirus. También ha sido efectivo en algunos casos de meningoencefalitis y miopericarditis en pacientes inmunodeprimidos y neonatos<sup>1,48</sup>.

## Bibliografía

1. Waugh SM, Pillay D, Carrington D, Carman WF. Antiviral prophylaxis and treatment (excluding HIV therapy). *J Clin Virol* 2002;25:241-66.
2. Sweetman S, editor. Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press, Electronic version, MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, (Edition expires [6/2003]).
3. Hutchison TA, Shahan DR, editors. DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [6/2003]).
4. Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT, Prats G. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. 12ª ed. Barcelona: Masson, 2002.
5. Anónimo. Fármacos para las infecciones virales (excepto VIH). *Med Lett Drugs Ther* 2002;24:19-26.
6. Villa LF, Esteban C, Requena T, Sanjurjo M, Fernández I, De la Sierra G, et al. *Medimecum. Guía de terapia farmacológica*. 8ª ed. Barcelona: Adis Internacional, 2003.
7. Carreras E, Brunet S, Ortega JJ, Rovira M, Sierra J, Urbano-Ispizua A. Manual de trasplante hematopoyético. 2ª ed. Barcelona: Antares, 2000.
8. Nikkels AF, Pierard GE. Treatment of mucocutaneous presentations of herpes simplex virus infections. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:475-87.
9. Whitley RJ. Herpes simplex virus infection. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002; 13:6-11.
10. Enright AM, Prober CG. Neonatal herpes infection: Diagnosis, treatment and prevention. *Semin Neonatol* 2002;7:283-91.
11. Cainelli F, Vento S. Infections and solid organ transplant rejection: A cause-and-effect relationship? *Lancet Infect Dis* 2002;2:539-49.
12. Griffiths PD. Tomorrow's challenges for herpesvirus management: Potential applications of valacyclovir. *J Infect Dis* 2002;186(Suppl):131-7.
13. Sauerbrei A, Wutzler P. Neonatal varicella. *J Perinatol* 2001;21:545-9.
14. Dwyer DE, Cunningham AL. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *Med J Aust* 2002;177:267-73.
15. Khare MD. Human herpesvirus 6: Its impact and influence on infectious diseases and their management. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2: 213-21.
16. Bacon TH, Levin MJ, Leary JJ, Sarisky RT, Sutton D. Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:114-28.
17. Squifflet JP, Legendre C. The economic value of valacyclovir prophylaxis in transplantation. *J Infect Dis* 2002;186(Suppl):116-22.
18. Baker DA. Valacyclovir in the treatment of genital herpes and herpes zoster. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:51-8.
19. Balzarini J, McGuigan C. Chemotherapy of varicella-zoster virus by a novel class of highly specific anti-VZV bicyclic pyrimidine nucleosides. *Biochim Biophys Acta* 2002;1587:287-95.
20. Vancikova Z, Dvorak P. Cytomegalovirus infection in immunocompetent and immunocompromised individuals—a review. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2001;1:179-87.
21. Chou SW. Cytomegalovirus drug resistance and clinical implications. *Transpl Infect Dis* 2001;3(Suppl 2):20-4.
22. Emery VC. Progress in understanding cytomegalovirus drug resistance. *J Clin Virol* 2001;21:223-8.
23. Curran M, Noble S. Valganciclovir. *Drugs* 2001;61:1145-50.
24. Cocohoba JM, McNicholl IR. Valganciclovir: An advance in cytomegalovirus therapeutics. *Ann Pharmacother* 2002;36:1075-9.
25. De Clercq E. Cidofovir in the treatment of poxvirus infections. *Antiviral Res* 2002;55:1-13.
26. De Clercq E. Vaccinia virus inhibitors as a paradigm for the chemotherapy of poxvirus infections. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:382-97.
27. Emery VC, Hassan-Walker AF. Focus on new drugs in development against human cytomegalovirus. *Drugs* 2002; 62:1853-8.
28. Buti M, Esteban R. Adefovir dipivoxil. *Drugs Today (Barc)* 2003;39:127-35.
29. Sánchez Tapias JM. Tratamiento farmacológico de las hepatitis crónicas víricas. *El Farmacéutico Hospital* 2002;137:20-44.
30. Feld J, Locarnini S. Antiviral therapy for hepatitis B virus infections: New targets and technical challenges. *J Clin Virol* 2002;25:267-83.
31. Huang SS, Skolasky RL, Dal Pan GJ, Royal W 3rd, McArthur JC. Survival prolongation in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy treated with alpha-interferon: An observational study. *J Neurovirol* 1998; 4:324-32.
32. Rivkina A, Rybalov S. Chronic hepatitis B: Current and future treatment options. *Pharmacotherapy* 2002;22:721-37.
33. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Optimal therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(Suppl):121-7.
34. Pol S, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Lebray P. HCV infection and hemodialysis. *Semin Nephrol* 2002;22:331-9.
35. Rajender Reddy K, Modi MW, Pedder S. Use of peginterferon alfa-2a (40 KD) (Pegasys) for the treatment of hepatitis C. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:571-86.
36. Luxon BA, Grace M, Brassard D, Bordens R. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Clin Ther* 2002;24:1363-83.
37. Chander G, Sulkowski MS, Jenckes MW, Torbenson MS, Herlong HF, Bass EB, et al. Treatment of chronic hepatitis C: A systematic review. *Hepatology* 2002;36(Suppl):135-44.
38. Watson J. Prospects for hepatitis C virus therapeutics: Levovirin and virmidine as improved derivatives of ribavirin. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3:680-3.
39. McHutchison JG, Patel K. Future therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(Suppl):245-52.
40. Stiver G. The treatment of influenza with antiviral drugs. *Can Med Assoc J* 2003;168:49-56.

## ANEXO 1. Características de los fármacos antivirales

---

- 1. ¿Cuál de los siguientes antivíricos no es efectivo frente al virus de la influenza tipo B?**
  - a) Amantadina.
  - b) Zanamivir.
  - c) Oseltamivir.
  - d) Todos los anteriores son efectivos.
  - e) Ninguno de los anteriores es efectivo.
  
- 2. ¿Cuál de los siguientes antivirales ha demostrado actividad frente al virus de la viruela?**
  - a) Ganciclovir.
  - b) Foscarnet.
  - c) Cidofovir.
  - d) Lamivudina.
  - e) Adefovir.
  
- 3. Las cepas de VHS resistentes a aciclovir habitualmente suelen responder a:**
  - a) Penciclovir.
  - b) Famciclovir.
  - c) Foscarnet.
  - d) Fomivirsen.
  - e) Cualquiera de los anteriores.
  
- 4. Indicar cuál de los siguientes antivirales debe evitarse en hombres que deseen ser padres, ya que puede detectarse en espermatozoides.**
  - a) Aciclovir.
  - b) Interferón.
  - c) Lamivudina.
  - d) Ribavirina.
  - e) Oseltamivir.
  
- 5. La pegilación de los interferones tiene por objetivo:**
  - a) Aumentar la semivida.
  - b) Reducir el metabolismo hepático.
  - c) Reducir la eliminación renal.
  - d) Las respuestas a) y b) son correctas.
  - e) Las respuestas a) y c) son correctas.
  
- 6. El uso de ribavirina no está recomendado:**
  - a) En pacientes en diálisis.
  - b) En pacientes con hemoglobinopatías.
  - c) En mujeres embarazadas.
  - d) Ribavirina no debe administrarse en los casos b) y c).
  - e) Ribavirina no debe administrarse en ninguno de los casos a), b) y c).
  
- 7. En pacientes que requieran recibir la inmunoglobulina específica frente a VVZ, es cierto que:**
  - a) Esta inmunoglobulina se encuentra comercializada en España.
  - b) La inmunoglobulina inespecífica no es eficaz porque contiene títulos menores de IG anti-VVZ que la específica.
  - c) La inmunoglobulina inespecífica es eficaz porque contiene títulos de IG anti-VVZ adecuados.
  - d) Las respuestas a) y b) son verdaderas.
  - e) Las respuestas a) y c) son verdaderas.
  
- 8. En caso de infección por CMV resistente a ganciclovir puede utilizarse como alternativa:**
  - a) Valganciclovir.
  - b) Foscarnet.
  - c) Cidofovir.
  - d) Las respuestas a) y b) son correctas.
  - e) Las respuestas b) y c) son correctas.
  
- 9. ¿Cuáles de los siguientes antivirales son profármacos que presentan la ventaja de tener una mejor biodisponibilidad por vía oral:**
  - a) Famciclovir.
  - b) Valaciclovir.
  - c) Valganciclovir.
  - d) Las respuestas b) y c) son correctas.
  - e) Las respuestas a), b) y c) son correctas.
  
- 10. Respecto al tratamiento de la hepatitis B y C crónicas, es cierto que:**
  - a) En el tratamiento de la hepatitis B crónica, las asociaciones de IFN- $\alpha$  y lamivudina dan lugar a tasas de respuesta superiores a las conseguidas con monoterapia.
  - b) En el tratamiento de la hepatitis C crónica, las asociaciones de IFN- $\alpha$  y ribavirina dan lugar a tasas de respuesta superiores a las conseguidas con monoterapia IFN- $\alpha$ .
  - c) Adefovir es una buena alternativa en el tratamiento de la hepatitis B crónica en caso de resistencias a lamivudina.
  - d) Las respuestas b) y c) son correctas.
  - e) Las respuestas a), b) y c) son correctas.

---

Véase respuestas a las preguntas de formación continuada en la página 467.