

## QUIMIOTERÀPIA ANTIVÍRICA

F. JANÉ I CARRENCÀ

La quimioteràpia de les infeccions víriques constitueix una de les àrees de la terapèutica en les quals, malgrat la importància de les malalties que produeixen aquests agents patògens, els èxits aconseguits fins ara han estat relativament escassos. Això es fa especialment palès quan agafem com a terme de comparació el brillant desenvolupament de la quimioteràpia antibacteriana.

Hi ha diverses raons que poden explicar aquesta situació; i, sens dubte, les més importants són les diferències que hi ha entre la biologia de la infecció vírica i la de la bacteriana. Certament, un virus no pot reproduir-se amb l'únic ajut de la seva pròpia dotació enzimàtica; per a la seva replicació ha de comportar-se com un paràsit intracel·lular obligat. El material hereditari o genoma viral, molt limitat en nombrosos virus, conté sempre, tanmateix, la informació genètica necessària per a la síntesi dels enzims responsables de la formació i de la perpetuació del propi genoma, i també aquells necessaris per a la desviació del metabolisme de la cèl·lula infectada. Aquest poder del virus per a inhibir la síntesi dels compostos essencials de la cèl·lula hoste i d'imposar la síntesi de les seves mateixes macromolècules, demostra la universalitat de certs mecanismes de síntesi macromolecular dels eucariotes (cèl·lules hostes) i dels procariotes (partícules virals) i resumeix el problema més important de la quimioteràpia antivírica: la possibilitat de trobar substàncies que siguin capaces de modificar el metabolisme del virus sense afectar alhora les funcions biològiques essencials de la cèl·lula hoste. Ací rau la diferència essencial entre la quimioteràpia antibacteriana i l'antivírica: la primera es basa fonamentalment en les diferències existents entre les cèl·lules bacterianes i les de l'hoste, i no tan sols en les característiques metabòliques sinó fins i tot en les estructurals. Aquesta distinció no existeix, dissortadament, en les infeccions víriques.

Però és que, a més, la gènesi de la quimioteràpia antibacteriana fou molt diferent de la de l'antivírica. La primera fou iniciada amb fàrmacs, el valor dels quals fou ràpidament aparent (sulfamides, penicil·lina), la investigació dels quals fou ajudada (entre altres motius) per raons bèl·liques, hi hagué un mínim d'assaigs necessaris per a llur introducció, i els beneficis que produïren a les companyies farmacèutiques productores fo-

ren molt elevats. Per contra, els primers antivírics coneguts han estat d'un valor relatiu, els assaigs necessaris per a introduir-los, prolongats i costosíssims («la seguretat» de la medicació és actualment un factor essencial), i el rendiment econòmic per a llurs productors, molt reduït. Potser, d'altra banda, la quimioteràpia antivírica ha seguit en el seu desenvolupament una metòdica massa convencional derivada de la quimioteràpia antibacteriana, i per això no ha d'estranyar que els esforços duts a terme hagin estat relativament poc profitosos.

El mateix curs clínic d'algunes malalties víriques pot suposar en algunes ocasions un notable obstacle per a una terapèutica eficaç. Així, per exemple, s'esdevé per la brevetat d'algunes infeccions (constipat comú, grip, rubèola), en les quals, quan ha estat fet el diagnòstic, el pacient ja es pot haver guarit o pot haver-se produït algun altre desenllaç.

Cuitem a dir que, tanmateix, els progressos duts a terme recentment en la terapèutica de les malalties víriques són considerables, tant en el nivell bàsic de la comprensió de la biologia viral com en l'estudi de nous compostos, i són molts els experts que creuen que ja ha estat iniciada l'era de la quimioteràpia antivírica. Això pot ésser comprovat no tan sols veient l'augment accelerat del nombre de publicacions dedicades a aquest tema sinó fins i tot en el canvi de mentalitat operat en aquest sentit. Fa pocs anys, certament, eren pocs els investigadors que creien que podien ésser explotades amb èxit les diferències metabòliques entre el virus i les cèl·lules de l'hoste; tanmateix, actualment són coneguts diversos mecanismes bioquímics que són característics de les cèl·lules infectades per virus, i la qüestió és de saber si hom podrà treure profit d'aquestes diferències.

### **Llocs potencials per a l'acció antivírica**

Els virus poden ésser classificats d'acord amb les característiques estructurals següents: *a*) el tipus d'àcid nucleic de què estan formats (ADN o ARN); *b*) l'estructura de llur càpside; *c*) la presència o absència de coberta, i *d*) la dimensió. De totes elles, la que és més important pel que fa a una eventual quimioteràpia és la natura dels àcids nucleics, és a dir, si es tracta de virus ADN o ARN. En general, pot ésser acceptat que els virus ADN (adenovirus, papovirus, herpesvirus i poxvirus) són potencialment més sensibles a la quimioteràpia que els virus ARN (picornavirus, mixovirus, reovirus i arbovirus), que, tanmateix, són en conjunt més importants com a causa d'infeccions greus. Dins els virus ADN, els herpesvirus presenten una sèrie de peculiaritats que els fan especialment interessants des del punt de vista de llur tractament. De fet, en molts casos és amb aquest tipus d'infeccions amb què hom inicia l'estudi dels potencials fàrmacs antivírics, i és potser amb els que hom ha obtingut fins ara uns resultats terapèutics millors.

Sigui la que sigui la infecció vírica, el cicle biològic dels virus és comú per a tots ells.

En la fase extracel·lular del cicle viral és on hom duu a terme la immunoteràpia i la immunoprofilaxi amb els sèrums i les vacunes corresponents i, tot i reconeixent-ne la importància (puix que de moment aquest tipus de tractament té molt més de valor que la quimioteràpia pròpiament dita), no en parlarem ací. També podrien ésser-ne considerats com a inactivadors directes alguns antisèptics, dels quals tampoc no parlarem. D'altra banda, i malgrat llur indubtable importància teòrica, no ha estat demostrada l'existència de fàrmacs útils per a impedir l'adsorció dels virus a les cèl·lules parasitades. És molt probable l'existència de «receptors» específics per als virus en aquestes cèl·lules, i fins i tot hom ha arribat a determinar unes certes característiques estructurals específiques d'aquests «receptors» per a determinats tipus de virus. Tanmateix, bé que algunes substàncies són capaces d'inhibir l'adsorció viral *in vitro*, no poden ésser administrades *in vivo*.

Els fàrmacs antivírics de què disposem actualment poden ésser classificats en dos grups: A) els que inhibeixen la penetració dels virus i la pèrdua de la coberta viral, com és ara l'amantadina i alguns derivats del mateix nucli, i B) els fàrmacs que actuen en el cicle multiplicador intracel·lular, entre els quals hi ha els nucleòsids antivírics, l'interferó, els agents fotodinàmics i la metisazona. Aquests fàrmacs actuaran, per tant, en la transcripció, la traducció, la replicació del genoma, damunt els enzims, o en el muntatge i la maduració i posterior alliberació dels virus. Aquesta classificació no pot ésser més precisa, puix que és freqüent que aquests fàrmacs actuïn, simultàniament o correlativament, a diversos llocs alhora.

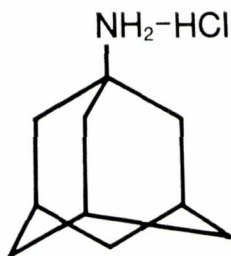
### **A. Fàrmacs que impedeixen la penetració i la pèrdua de coberta viral**

El mecanisme de la penetració viral en la cèl·lula infectada no és conegut amb tota certesa. N'han estat proposats diversos mecanismes: *a*) per fagocitosi (viriopexis); *b*) per fusió de les membranes viral i plasmàtica; *c*) a través de solucions de continuïtat de la membrana, i *d*) travessant directament aquesta membrana. Els únics fàrmacs coneguts que actuen en aquesta fase del cicle viral són l'amantadina i alguns dels seus derivats.

#### **AMANTADINA I DERIVATS**

L'amantadina (1-aminoadamantà; l-adamantanamina; Synmetrel) és una amina tricíclica simètrica d'estructura especial (fig. 1), hidrosoluble i termostable. La rimantadina és un derivat de l'adamantà d'unes característiques semblants a l'amantadina.

L'amantadina exerceix un efecte virustàtic solament damunt els virus ARN, i en clínica és únicament activa davant els virus de la grip i concre-



## Amantadina

(1-aminoadamantà; 1-adamantanamina)

FIG. 1

tament damunt els virus A<sub>2</sub>. La seva acció virustàtica és deguda al fet que retarda o impedeix la penetració del virus gripal a l'interior de les cèl·lules, disminueix l'engolfament dels virus cap a l'interior de les vacuoles fagocítiques i bloca la pèrdua de la coberta i l'alliberament dels àcids nucleics virals. Ha estat demostrada la fixació del fàrmac a la membrana plasmàtica. L'amantadina no té cap activitat immunosupressora damunt la formació d'anticossos, i pot ésser administrada immediatament després de la vacunació.

A part les seves accions antivíriques, l'amantadina desenvolupa d'altres accions farmacològiques. La més important és la disminució de l'espasticitat en la malaltia de Parkinson, possiblement pel fet d'estimular la síntesi i el pas de dopamina des dels seus llocs d'emmagatzematge als ganglis en la base del cervell.

El fàrmac és absorbit fàcilment a partir del tub digestiu i és eliminat gairebé totalment (90 %) per l'orina sense metabolitzar. La seva vida mitjana és de 12 a 36 hores, i l'estat d'equilibri en les concentracions plasmàtiques és assolit al cap de 48 hores d'haver iniciat el tractament.

No cal insistir en la importància que tindria si hom podia disposar d'un tractament profilàctic i curatiu de la grip, si considerem la importància de les successives epidèmies d'aquesta malaltia. Tot i que disposem de tractaments immunoprofilàctics (vacunes), aquests presenten alguns inconvenients importants: *a)* llurs efectes són poc persistents; *b)* hom no sol disposar-ne en quantitats adequades; *c)* produeixen una elevació dels anticossos sèrics en el 85 % dels vacunats, però l'augment d'anticossos a les secrecions respiratòries només és observat en un petit percentatge de subjectes; *d)* bé que en una mateixa epidèmia la vacunació protegeix el 70 % dels individus, epidèmies successives poden ésser produïdes per virus

diferents o, dit altrament, antigènicament diferents, per als quals hom no disposarà de vacunes o bé l'eficàcia de les quals serà menor, i e) la vacuna no protegeix els subjectes que ja han estat exposats a la grip, ni modifica la simptomatologia de la malaltia. Per això la quimioteràpia gripal continua essent necessària.

Són nombrosos els estudis duts a terme per tal de determinar l'eficàcia de l'amantadina en la profilaxi de les epidèmies de grip A<sub>2</sub>, i molts d'ells confirmen una clara acció quimioprotectora dels fàrmacs. L'amantadina disminueix la incidència de la grip declarada, i també les proves serològiques de la infecció, bé que, per tal que sigui eficaç, ha d'ésser administrada al començament del període d'incubació. La seva activitat, diferentment d'allò que s'esdevé amb les vacunes, és observada amb variants antigènicament diferents, i no cal dir que la seva disponibilitat és molt més gran que la d'aquelles. En algunes ocasions han estat descrits efectes beneficiosos de l'amantadina damunt alguns dels símptomes de la malaltia, àdhuc si és administrada quan la infecció ja s'ha desenvolupat.

Quan és usada com a profilàctic, l'amantadina ha d'ésser administrada tan aviat com serà coneguda la presentació d'una epidèmia de grip A<sub>2</sub> en la comunitat, o bé immediatament després que l'individu hagi entrat en contacte amb la malaltia. L'amantadina només és eficaç durant el període d'administració; la profilaxi ha de continuar durant 10 dies després d'un contacte únic, o bé durant 4 setmanes o més si hi ha exposicions repetides durant una epidèmia. La dosi habitual és de 200 mg. diaris en dues preses de 100 mg. cadascuna. Per als nens d'1 a 9 anys, és de 3 mg/kg/dia, amb un màxim de 150 mg/dia.

A les dosis habituals, la incidència d'efectes indesitjables amb l'amantadina és escassa (1-2 % dels casos tractats), però pot augmentar quan les dosis són superiors (per exemple, de 300-400 mg/dia), i afecten especialment el sistema nerviós central en forma de nerviosisme, insomni, vertigen, atordiment, parla embarbussada, atàxia, incapacitat de concentració i trastorns mentals com és ara depressió. En alguns casos, aquests efectes poden ésser observats amb les dosis habituals. Els efectes damunt el sistema nerviós central solen començar entre una hora i dues hores després de l'administració, i són transitoris, puix que persisteixen des d'uns minuts fins a unes hores. Altres efectes indesitjables descrits són: intoleràncies digestives, sequedat de boca i, excepcionalment, erupcions dèrmiques, tremolor de les extremitats, noctúria i pollaciúria.

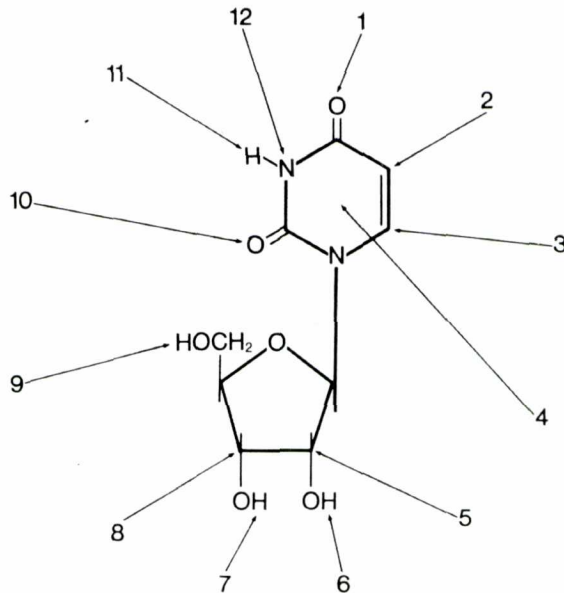
## **B. Fàrmacs que actuen en el cicle multiplicador intracel·lular**

### **1. NUCLEÒSIDS ANTIVÍRICS**

Els nucleòsids naturals són, com és cosa sabuda, compostos formats d'una base nitrogenada (púrica o pirimidínica) i d'una pentosa (ribosa o

desoxiribosa), que constitueixen la base fonamental dels àcids nucleics (ADN, ARN). El coneixement de llur estructura ha menat a l'obtenció de nucleòsids sintètics, anàlegs als naturals, amb l'objecte d'intentar, amb ells, d'interferir la síntesi o la funció dels àcids nucleics virals. Realment, molts dels nucleòsids naturals procedeixen de programes encaminats cap a l'obtenció de fàrmacs antineoplàstics, i de fet són diversos els membres d'aquest grup que tenen alhora propietats antivíriques i antineoplàstiques. El camp dels nucleòsids és el més productiu en la química antivírica; però, tot i que són molts els agents d'aquest grup que presenten *in vitro* i en l'animal d'experimentació una certa activitat antivírica, són molt pocs encara els que tenen una tolerància clarament convincent. En general, són més actius davant els virus ADN.

Molts dels nucleòsids antivírics tenen en llur estructura una base pirimidina que els fa semblants als nucleòsids precursors de l'ADN víric. A la figura 2 és representada l'estructura bàsica d'aquests nucleòsids, i hi són assenyalats els punts on s'estableixen les modificacions que donaran lloc als diferents compostos. Amb ella només pretenem de donar una idea de la gran quantitat de variacions que poden ésser introduïdes en la molècula i, per consegüent, del gran nombre de derivats que hom en pot obtenir. A la taula 1 hi ha relacionats alguns dels nucleòsids amb activitat antiví-

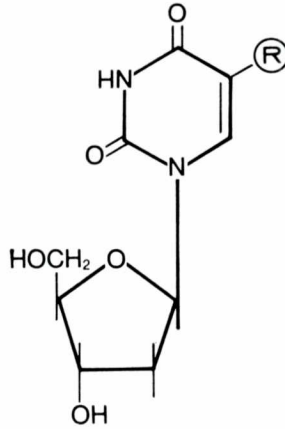


Pirimidina-nucleòsids: possibles modificacions

FIG. 2

rica coneguts fins ara; en aquesta revisió només tractarem dels quatre primers, tot esmentant-los per llur nom genèric més acceptat, puix que són aquells dels quals hom té una experiència clínica més gran.

En general hom pot acceptar que aquests compostos es comporten com a antimetabòlits, l'acció dels quals es basa en el fet que no donen lloc a la formació d'àcids nucleics anormals que no es divideixen o condueixen a una codificació falsa, o bé que bloquen sistemes enzimàtics importants per a la formació dels àcids nucleics.



(R)	Compost	pKa	Radi de Van der Waals
CH <sub>3</sub>	Timidina	9,80	2,00
I	Idoxiuridina (5-Iode-2'-desoxiuridina; IDU)	8,25	2,15

FIG. 3

a) *Idoxiuridina*: La idoxiuridina és cronològicament el primer dels nucleòsids antivírics. Es tracta d'un anàleg del nucleòsid natural timidina, del qual es distingeix perquè té en posició 5 un àtom de iode en comptes d'un grup metil (fig. 3). Les seves accions biològiques són degudes al fet que s'incorpora a l'ADN víric tot substituint la timidina, i els seus derivats fosforilats bloquen la síntesi d'ADN tot actuant damunt diversos enzims. La seva toxicitat tòpica i general deriva de la seva incorporació a les cèl·lules no infectades; els efectes seran lògicament més perillosos quan serà administrada per via general.

L'espectre antivíric de la idoxiuridina comprèn *in vitro* la major part dels virus ADN, bé que *in vivo* només és eficaç en presència dels herpesvirus. Les resistències són molt freqüents tant *in vitro* com *in vivo*.

Quan és administrada per via general, la idoxiuridina és inactivada per desaminació: al cap de 30 minuts desapareix de l'organisme la major part de la quantitat administrada.

La principal indicació profilàctica i terapèutica d'aquest nucleòsid és la ceratitis herpètica. La cronicitat i les recurrències d'aquesta infecció (fig. 4) obliguen, en les formes greus, a una terapèutica continuada i prolongada. La idoxiuridina és més eficaç en les úlceres dendrítiques superficials que no pas en les úlceres profundes. La seva selectivitat d'acció en aquesta indicació és deguda possiblement al fet que la síntesi de l'ADN viral a les cèl·lules superficials de la còrnia és més ràpida que a les cèl·lules normals. L'aplicació del fàrmac no exclou d'altres mesures terapèutiques com és ara el desbridament o bé el termocauteri (i hom ha dit que a vegades no hi és superior). Recordem que els corticoides no han d'ésser administrats mai sols en aquesta indicació. La idoxiuridina és aplicada a l'1 % en el sac conjuntival (1 gota cada hora durant el dia, i cada dues hores a la nit). Si el quadre millora, hom pot doblar el temps entre cada administració. El tractament ha de persistir durant 3-5 dies després de la cicatrització. En les ceratitis recurrents, la disminució de la resposta al fàrmac pot ésser deguda al desenvolupament de resistències. La idoxiuridina també pot ésser aplicada en forma de crema al 0,5 % cada 4 hores.

#### Infecció ocular primària per VHS

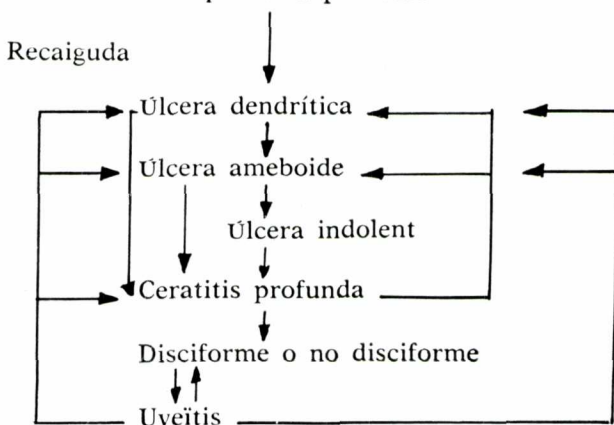


FIG. 4. — Història natural i interrelacions de la malaltia ocular produïda per la infecció amb virus herpes simple (VHS).



L'aplicació d'idoxiuridina a l'ull no és completament innòcua: hom ha descrit, després d'haver estat usada, dermatitis de contacte, ceratopatia epitelial punctata, conjuntivitis follicular, estretor i ocultació del puntejat, alteracions a les parpelles i llagimeig.

La idoxiuridina administrada sola no té cap efecte beneficiós damunt els herpes cutàneo-mucosos (herpes genital, panadís herpètic), i això ha estat atribuït a la insolubilitat del fàrmac. Tanmateix, la idoxiuridina és soluble i estable en dimetilsulfòxid (DMSO), que actua com a vehicle inert del fàrmac i en facilita la penetració a la capa còrnia de la pell. Dissolta en DMSO sense diluir a concentracions que oscil·len entre el 2 % i el 40 % segons els casos (Antizona<sup>®</sup>, Virexen<sup>®</sup>) i aplicada quatre cops al dia durant 3-4 dies, la idoxiuridina ha proporcionat alguns bons resultats en el tractament dels herpes genitals i els panadissos herpètics. Cal assenyalar que l'ús del DMSO no és acceptat a tots els països; als Estats Units aquest dissolvent no pot ésser emprat en l'home.

També han estat descrits resultats favorables després de l'ús d'idoxiuridina en DMSO en el tractament de l'herpes zòster en diversos assaigs clínics controlats. La solució pot ésser aplicada en gases impregnades que cobreixin el dermatoma afectat, cobertes de gases seques i amb un embenat adequat, i canviant-les cada 3-4 dies, o amb 4 aplicacions intermitents el dia durant el mateix temps.

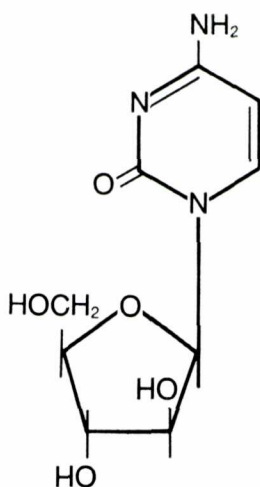
En ambdues indicacions la precocitat del tractament és un factor d'una gran importància. Els tractaments cal que siguin breus, generalment no superiors a 3-4 dies, puix que el DMSO macera la pell i poden produir-se infeccions secundàries. La idoxiuridina pot donar lloc a reaccions al·lèrgiques, i ha estat assenyalada la possibilitat que amb la seva aplicació tòpica també es pugui produir mielosupressió, lesions cromosòmiques i inducció de partícules virals. Fins i tot en aquest tipus d'aplicació, la idoxiuridina és contraindicada en l'embaràs.

Bé que alguns assaigs inicials semblava que indicaven uns bons resultats amb l'aplicació de la idoxiuridina per via general en l'encefalitis herpètica, un assaig clínic recent ha demostrat que no tan sols no millora l'evolució de la malaltia, sinó que, a més, dona lloc a intensos efectes tòxics, sobretot mielosupressors, que en desaconsellen l'administració en aquesta indicació.

b) *Citarabina*: Aquesta substància fou sintetitzada l'any 1959 i introduïda en terapèutica com a antineoplàstic en certes menes de leucèmia, i aquesta continua essent actualment la seva indicació principal.

Des del punt de vista estructural, es tracta d'un anàleg dels nucleòsids naturals citidina i desoxicitidina, en el qual el sucre és arabinosa en lloc de ribosa i desoxiribosa (fig. 5).

El seu espectre antivíric és idèntic al de la idoxiuridina. Bloca la síntesi d'ADN tot inhibint la nucleòsido-reductasa que catalitza el pas d'àcid citidílic a desoxicitidílic. És un derivat relativament insoluble que ha d'ésser administrat per via tòpica o bé per via parenteral. La seva permanèn-



### Citarabina

(1-β-D-arabinofuranosilcitosina;  
citosina arabinòsid; Ara-C)

FIG. 5

cia a l'organisme és molt breu (no superior a 15 minuts) per tal com és ràpidament metabolitzada per desaminació.

L'eficàcia de la citarabina (en solució al 5 %) en el tractament de la ceratitis herpètica és comparable a la de la idoxiuridina, però el seu ús en aquesta indicació ha estat pràcticament abandonat perquè amb l'aplicació repetida produeix opacitats irreversibles de la còrnia per una distorsió de l'epiteli corni.

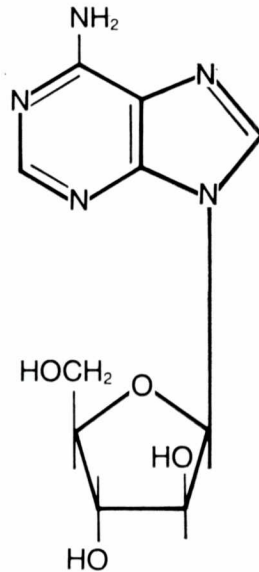
La citarabina ha estat administrada per via general (1-4 mg/kg/dia o bé 20-30 mg/m<sup>2</sup>/dia en infusió i.v. contínua, durant 7 dies) en diferents menes d'herpes cutàneo-mucosos amb èxit aparent, bé que aquests assaigs no han estat controlats.

El tractament de l'herpes zòster amb citarabina ha rebut una atenció considerable. En pacients immunodeprimits amb aquesta infecció, diferents assaigs semblava que indicaven un efecte beneficiós del fàrmac. Tanmateix, en un assaig clínic posterior controlat amb placebo ha estat demostrat que la citarabina no tan sols no millora el quadre, sinó que produeix una disseminació més gran de la malaltia, una disminució de

la formació d'anticossos, un retard en la formació d'interferó a les vesícules, una disminució de la resposta cel·lular local i una major toxicitat hematològica. Estudis posteriors, també controlats, emprant dosis més petites del nucleòsid per tal d'intentar de reduir aquesta toxicitat, coincideixen en aquests resultats.

No ha estat demostrada la utilitat de la citarabina en el tractament de l'encefalitis herpètica.

c) *Vidarabina*: La vidarabina és un nucleòsid purínic sintetitzat l'any 1960 com a agent antineoplàstic (fig. 6). La seva activitat antivírica és semblant a la dels nucleòsids ja esmentats, però comprèn també alguns virus oncogènics ARN com és ara els rhabdovirus i els oncornavirus. Hi ha a més unes altres característiques que distingeixen la vidarabina dels nucleòsids pirimidínics: la baixa toxicitat experimental i clínica, la transformació *in vivo* en un metabòlit primari d'una elevada activitat antivírica, la menor activitat immunosupressora i la menor acció damunt les cèl·lules en ràpid creixement. D'ací ve l'interès desvetllat per aquesta substància, com ho demostra l'abundosa literatura existent. Està pendent d'introducció als Estats Units. Un dels principals inconvenients de la



Vidarabina

(9- $\beta$ -D-arabinofuranosiladenina  
adenina arabinòsid, Ara-A, Vira-A)

FIG. 6

vidarabina és la seva relativa insolubilitat, la qual cosa obliga a administrar-la en volums elevats de líquid. Hom intenta de trobar-ne derivats més solubles.

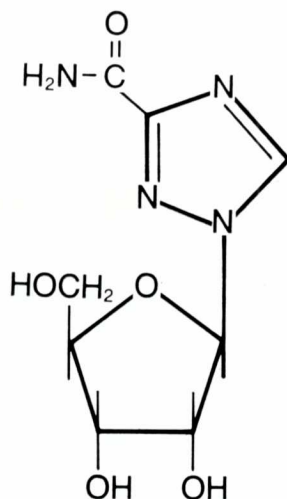
La vidarabina inhibeix selectivament la síntesi d'ADN, però hom no en coneix amb exactitud el mecanisme d'acció. Hom sap tanmateix que el seu derivat 5-trifosfat és capaç d'inhibir les ADN-polimerases de les cèl·lules infectades per herpesvirus. La vidarabina no s'incorpora pràcticament a l'ADN, i aquesta pot ésser, entre d'altres, una de les raons de la seva manca d'activitat immunosupressora i de la seva baixa toxicitat. Tanmateix, té activitat teratògena.

*In vivo*, la vidarabina és transformada per desaminació en un metabòlit, la 9- $\beta$ -arabinofuranosilhipoxantina (Ara-Hx), que té una activitat antivírica semblant a la del compost originari i que és d'efectes prolongats per tal com persisteix durant força temps a l'interior de les cèl·lules. La vida mitjana de la vidarabina és d'1,5 hores. Hom investiga diversos agents que inhibeixen la desaminació de la vidarabina, com és ara la co-vidarabina.

Diferents estudis controlats han demostrat que la vidarabina, administrada en forma de pomada al 3,3 %, té exactament la mateixa eficàcia que la idoxiuridina en el tractament de la ceratitis herpètica. No hi ha resistència encreuada entre ambdós nucleòsids, i els pacients al·lèrgics a la idoxiuridina poden no ésser-ho a la vidarabina. La seva tolerància en aquesta indicació és en general molt bona. Per via general, un assaig clínic controlat ha demostrat l'eficàcia de la vidarabina (i.v.) en les infeccions herpètiques profundes de l'ull.

En les infeccions genitals per herpesvirus tipus 2, la vidarabina és poc eficaç, tant quan és administrada per via tòpica com quan ho és per via i.v. Tanmateix, administrada per aquesta darrera via (3,3 mg/kg/dia durant 5-13 dies), produí en un estudi una clara millora de diverses infeccions oro-labials greus per herpesvirus tipus 1. En un interessant assaig multicèntric a l'atzar, controlat i encreuat, hom ha pogut demostrar que la vidarabina (10 mg/kg/dia en infusió i.v. durant 5 dies) fa millorar d'una manera notable l'herpes zòster que es desenvolupa en pacients immunodeprimits, amb una disminució de la formació de noves vesícules, una accelerada cicatrització de les lesions, una disminució de la presència de virus en elles i una millora en la simptomatologia dolorosa (taula 2). En aquest assaig, els efectes indesitjables produïts per la vidarabina foren mínims. Han estat obtinguts també resultats molt favorables amb aquest nucleòsid en les infeccions neonatals per herpesvirus hominis.

d) *Ribavirin*: El ribavirin (fig. 7) és un nucleòsid antivíric amb propietats realment notables, sintetitzat i estudiat inicialment l'any 1972. El podríem definir com un antivíric d'ampli espectre que pot ésser administrat per via oral. És eficaç *in vitro* davant una àmplia varietat de virus ADN, entre els quals hi ha els herpesvirus, però també ho és damunt virus ARN de tanta importància clínica com els virus gripals tipus A i B, i els de l'hepatitis A i B. Hom el troba al mercat al Brasil per al tracta-



## Ribavirin

(1-β-D-ribofuranosil-1, 2, 4 - triazol-3-carboxamida;  
Virazole®)

FIG. 7

ment de les hepatitis víriques, i a Mèxic per al tractament de la grip, i és en tràmit d'autorització als Estats Units.

El nucleòsid té activitat antivírica per ell mateix, però sembla que a l'organisme actua prèvia conversió en un derivat fosforilat, el ribavirin-5-fosfat. Aquest deu inhibir d'una forma selectiva un enzim, la inosino-monofosfato-deshidrogenasa, que catalitza el pas d'inosina a xantina i la consegüent transformació en guanina i els corresponents àcids nucleics. Segons que sembla, aquest enzim té importants funcions en les cèl·lules infectades per virus, però no possiblement en les cèl·lules normals. La presència de guanina i d'altres nucleòsids naturals n'inverteix l'efecte.

A la taula 3 hi ha representats alguns dels resultats obtinguts en un assaig controlat amb placebo en el curs d'un brot d'epidèmia per virus A<sub>2</sub> a Mèxic. El tractament consistí en l'administració de 3 càpsules de 100 mg de ribavirin el dia, durant 5 dies, en detectar-se els primers símptomes de la malaltia. En aquest estudi no foren observats efectes indesitjables atribuïbles a la medicació. Altres estudis, tanmateix, no demostren cap efecte del ribavirin en la profilaxi de la grip A<sub>2</sub> induïda en voluntaris.

En un altre estudi controlat doble-cec, el ribavirin produí una disminució de la bilirubina i les SGOT i SGPT sèriques en pacients afectats d'hepatitis viral aguda entre el 5è. dia i el 10è. de tractament, a la dosi de 100 mg 4 cops el dia.

L'aplicació de ribavirin en forma de pomada al 5 %, aplicada tòpicament durant 8 dies, ha donat lloc a una millora significativa de les lesions i del dolor produïts per herpes zòster en pacients afectats de càncer. És possible l'efecte beneficiós d'aquest fàrmac en altres menes d'herpes, inclosos els herpesvirus tipus 2, però no hi ha encara estudis convincts en aquest respecte.

Bé que encara calen ulteriors assaigs clínics per tal de determinar el valor real del ribavirin en totes aquestes indicacions, les seves propietats (ampli espectre, administració oral, escassa tendència a la producció de resistències i bona tolerància en general en els assaigs clínics duts a terme fins ara —puix que l'efecte indesitjable més important que ha estat ressenyat és la producció d'una anèmia reversible en interrompre el tractament) justifiquen l'interès potencial que té aquesta substància. Segons alguns autors, fóra més eficaç usada com a profilàctic. Igual que els altres nucleòsids, el ribavirin és teratogen, motiu pel qual no ha d'ésser administrat a cap dona embarassada.

## 2. INTERFERÓ

Al cap de 20 anys de la publicació del primer treball sobre l'interferó, en el qual tantes esperances han estat i són encara dipositades, la situació en què es troba aquest fàrmac, o, més ben dit, aquest grup de fàrmacs, és la següent:

a) Les cèl·lules de totes les espècies que han estat estudiades tenen la capacitat de produir substàncies, anomenades generalment interferons, que regulen la capacitat de certs àcids nucleics estranys, i fins i tot de certs àcids nucleics homòlegs, per a produir-ne dins les cèl·lules d'aquelles espècies.

b) Encara que totes les cèl·lules posseeixen la informació genètica bàsica per a produir interferó, algunes d'elles (fibroblasts, cèl·lules epitelials, macròfags) estan particularment especialitzades en aquesta funció. Almenys en els mamífers, la producció d'interferó va unida a d'altres mecanismes de defensa inespecífics.

c) Els estímuls per a la producció d'interferó són tan diversos i nombrosos, que el sistema té les característiques d'un sistema de defensa universal. L'interferó és una resposta precoç de la cèl·lula infectada que limita la difusió de la infecció a les cèl·lules adjacents.

d) Hi ha poderosos mecanismes de control que bloquen la producció d'interferó, la qual cosa suggereix que només opera d'una manera intermitent.

e) En certes malalties greus de natura maligna es produeix un desordre en els mecanismes de control d'interferó.

f) Han estat observats patrons anormals en la producció d'interferó en certes infeccions víriques experimentals, i possiblement s'esdevé igualment en les naturals. L'augment de la freqüència de les malalties víriques en l'hoste amb dèficits immunitaris pot ésser degut a una insuficient resposta a la producció d'interferó.

g) Les preparacions d'interferó donen lloc a d'altres respostes a més de les antivíriques.

h) En contra d'allò que hom ha cregut durant molt de temps, sembla que l'interferó no és específic per a l'espècie.

i) Tanmateix, en clínica humana només ha estat emprat fins ara en l'interferó homòleg, i això explica les dificultats de l'obtenció per a la realització dels assaigs corresponents.

j) Aquesta escassetat, juntament amb la brevetat de la seva acció i la possibilitat d'estimular la formació d'interferó endogen amb múltiples agents externs, ha fet que hom estudiés fàrmacs capaços de propiciar-ne la formació: són els anomenats inductors de l'interferó. Cap d'ells no ha demostrat, fins, ara, d'ésser útil en clínica.

k) L'interferó no tan sols és diferent entre les diverses espècies, sinó també en una mateixa espècie. En l'home han estat demostrades diferències antigèniques entre els interferons de leucòcits i els de fibroblasts.

l) La possibilitat de disposar recentment de preparacions molt enriquides i pures d'interferó ha permès de demostrar-ne l'eficàcia en el tractament de ceratitis herpètiques refractàries o no a d'altres medicacions en aplicació tòpica, i en casos d'herpes zòster després de l'administració general.

m) És possible que en un futur pròxim les disponibilitats d'interferó permetin de dur a terme assaigs clínics a una gran escala per tal de determinar el valor terapèutic real d'aquest extraordinari grup de substàncies en les malalties víriques.

### 3. AGENTS FOTODINÀMICS

És conegut des de fa anys el fet que certs microorganismes, i molt particularment els virus de l'herpes simple, són molt susceptibles quan són exposats a la llum després d'haver estat prèviament en contacte amb certs colorants heterocíclics com és ara la proflavina, el vermell neutre o el blau de metilè. No és conegut exactament el mecanisme mitjançant el qual es produeix aquesta acció letal. Ha estat suggerit que potser les molècules d'aquests colorants s'incorporen als herpesvirus, tot inserint-se entre les bases superposades d'ADN (fig. 8). El virus fóra inactivat quan el complex colorant/ADN absorbís prou llum per a produir una reacció d'oxidació, que conduiria a la pèrdua de guanina, a la formació de solu-

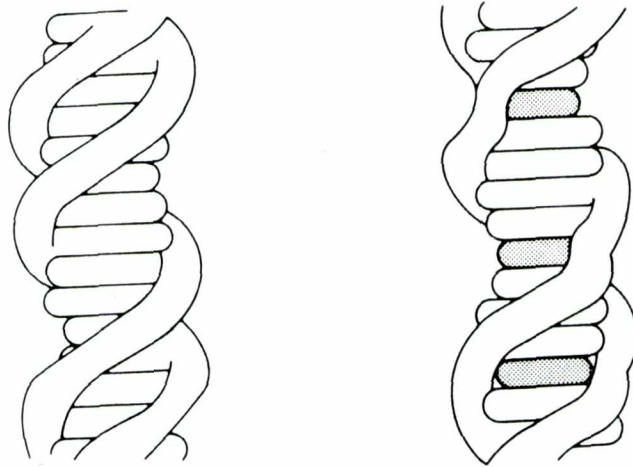


FIG. 8. — L'estructura en doble hèlice de l'ADN (esquerra), i l'ADN contenint les molècules d'acridina intercalades (dreta). Els parells de bases (discs oberts) i les molècules d'acridina (discs foscos) són vistos de costat, i l'esquelet sucre-fosfat és representat com un tub.

cions de continuïtat en la seqüència de les bases i a la ruptura consegüent de les cadenes d'ADN del virus.

No entrarem en la descripció de la tècnica d'aplicació d'aquests agents, que pot ésser trobada en un altre lloc. Direm tanmateix que aquest tipus de terapèutica ha suscitat una polèmica extraordinària per dos motius:

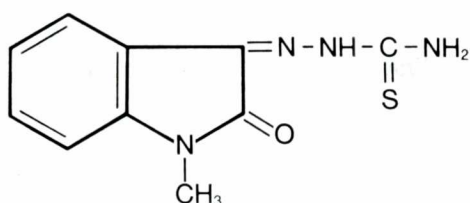
a) Els assaigs clínics duts a terme per tal de determinar la seva eficàcia en el tractament de diverses infeccions herpètiques superficials, i en particular el sempre difícil herpes genital, no han donat resultats coincidents. Mentre que per a uns autors aquest tipus de terapèutica fora eficaç tant per al guariment de la malaltia com per a l'evitació de les recaigudes, per a d'altres els beneficis assolits no són superiors als obtinguts amb l'aplicació d'un placebo. Són diverses les raons que han estat donades per tal d'explicar aquestes discordàncies, i entre elles la del tipus de llum i la irradiació emprades, i també el colorant utilitzat.

b) Ha estat demostrat experimentalment que els virus de l'herpes simple inactivats fotodinàmicament poden induir una transformació neoplàstica en les cèl·lules de mamífer *in vitro* i que les cèl·lules transformades d'aquesta manera tenen propietats oncogèniques *in vivo*. Tot i que això no ha estat corroborat en clínica humana, és evident que mereix una gran atenció, i és també motiu d'una àmplia polèmica.

#### 4. METISAZONA

La metisazona (Marboràn®) és químicament la metilisatin- $\beta$ -tiosemicarbazona (fig. 9). Es tracta del primer antivíric conegut. Bé que el seu





### Metisazona

(N-metilisatin- $\beta$ -tiosemicarbazona; Marborán\*)

FIG. 9

espectre d'activitat és molt ampli, la utilització en l'home es limita als poxvirus, grup al qual pertanyen els virus de la verola i la vacuna. El seu mecanisme d'acció no ha estat totalment aclarit; després d'haver estat emprat hom ha observat una ràpida degradació dels poliribosomes i una incapacitat per a la síntesi de les proteïnes necessàries per a l'encapsidació del virus.

Assaigs duts a terme per primera vegada a l'Índia i posteriorment al Brasil semblaven demostrar que aquest fàrmac era eficaç a títol preventiu en la profilaxi de la verola en subjectes no vacunats o mal vacunats. Tanmateix, estudis controlats més recents han demostrat que aquest efecte protector, bé que probablement existeix, no és significativament superior al produït per placebo. En qualsevol dels casos, serà difícil d'establir el valor real de la metisazona en aquesta indicació, puix que les accions dutes a terme per l'OMS han menat pràcticament a l'eradicació d'aquesta malaltia en el món. D'altra part, moltes autoritats consideren que la vacunació continua essent per ara el tractament profilàctic d'elecció. La metisazona, a més, produeix sovint trastorns digestius importants (entre un 16 % i un 60 % dels casos tractats, segons diversos estudis), especialment vòmits, la qual cosa constitueix un inconvenient greu per a l'ús a una gran escala.

La generalització de la vacuna damunt un èczema anterior (*èczema vaccinatum*) i l'evolució gangrenosa (*vaccinia gangrenosa*) en un subjecte immunodeprimit constitueixen complicacions infreqüents però greus de la vacunació jenneriana. En aquests casos han estat observats alguns resultats favorables amb l'administració de metisazona, quan hom l'aplica al començament de l'aparició d'aquestes complicacions. No sembla que influeixi en el curs de la vacunació no complicada.

TAULA 1. — *Alguns nucleòsids amb activitat antivírica*

1. 5-Iode-2'-desoxiuridina (IDU, Idoxiuridina).
2. 1-β-D-arabinofuranosilcitosina (Citosina-arabinòsid; Ara-C; Citarabina; Alexan).
3. 9-β-D-arabinofuranosiladenina (Adenina-arabinòsid; Ara-A; Vira-A; Vidarabina).
4. 1-β-D-ribofuranosil-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Ribavirin; Virazole; Vilona).
5. 5-Trifluorometil-2'-desoxiuridina (Trifluorotimidina).
6. 5-Iode-2'-desoxicitidina.
7. 5-Etil-2'-desoxiuridina.
8. 6-Azauridina.
9. Altres nucleòsids:
  - a. 3-Deazauridina.
  - b. 3-Deazacitidina.
  - c. 1,3-Dideazauridina.
  - d. 5-Metoximetil-2'-desoxiuridina.
  - e. Isoprinosina.

TAULA 2. — *Efecte de la Vidarabina damunt el dolor durant els 5 primers dies de tractament en malalts immunodeprimits amb herpes zòster*

<i>Resposta</i>	<i>Nombre de pacients (%) tractats amb</i>	
	<i>Vidarabina</i>	<i>Placebo</i>
Millora	34 (83) *	17 (46) *
Cap canvi, o pitjor	7 (17)	20 (54)
Mai no tingueren dolor	6	3
TOTAL	47	40

\* La diferència entre aquests dos valors fou significativa ( $P = 0,001$ ) per a una anàlisi  $\chi^2$  ( $\chi^2 = 10,2$ ).

TAULA 3.— *Resum de la distribució de la malaltia gripal i aïllament de virus gripals de rentats o frotis bucal en pacients tractats amb placebo o Ribavirin*

	<i>Tractament</i>	
	<i>Placebo</i>	<i>Ribavirin</i>
<i>Grau de la malaltia</i>		
Greu	16	2 *
Moderada	4	1
Lleugera	4	3
Absent	0	15 *
<i>Nombre amb aïllaments positius **/total</i>	22/24	3/21 *

\* P = 0,001.

\*\* Al segon dia o al tercer de la terapèutica (un passatge).